

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЧЕТВЕРІКОВ МИХАЙЛО СЕРГІЙОВИЧ

УДК 615.825.4:616-006+616.6

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ СПЕЦІАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ
РОЗПОВСЮДЖЕНОГО ЧЕРЕВНОЮ ПОРОЖНИНОЮ
РЕЦИДИВНОГО РАКУ ЯЄЧНИКІВ**

22 — «Охорона здоров'я»

222 — «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших
авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ М.С. Четверіков

Науковий керівник: Рожковська Наталя Миколаївна
доктор медичних наук, професор

Одеса — 2026

АННОТАЦІЯ

Четверіков М.С. Оптимізація тактики спеціального лікування розповсюдженого червоню порожниною рецидивного раку яєчників.– Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина. – Одеський національний медичний університет, Одеса, 2026.

Кваліфікаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної онкології – збільшенню тривалості та покращенню якості життя хворих на розповсюджений червоню порожниною рецидивний рак яєчників шляхом диференційованого використання циторедуктивних оперативних втручань, системної та регіональної поліхімієтерапії у складі комбінованої терапії.

Рак яєчників (РЯ) - група злоякісних пухлин, що є однією з провідних причин смертності серед жінок. РЯ посідає восьме місце у світі за частотою зустрічальності у жінок серед усіх злоякісних новоутворень та третє місце серед злоякісних пухлин жіночої репродуктивної системи. Проблема діагностики та лікування новоутворень яєчників є однією з найважчих і актуальних в онкогінекології.

За останні роки визначається підвищення захворюваності на РЯ у країнах з невисоким доходом та у країнах, що розвиваються. Захворювання, як правило, маніфестує на пізній стадії (59 % випадків), коли 5-річна виживаність становить лише 29 %. Поточні показники захворюваності та смертності від раку яєчників залишаються серйозною проблемою як у США, так і в Європі. [1-3].

Основними методами спеціального лікування епітеліального РЯ є хірургічний і хімієтерапевтичний. Зміна парадигми лікування розповсюдженого РЯ супроводжується впровадженням нових активних способів комбінованого лікування хворих. З огляду на схильність РЯ до імплантаційного метастазування по очеревині, перспективним напрямком в

лікуванні хворих РЯ III-IV стадій після досягнення повної циторедукції є гіпертермічна інтраперитонеальна хімієтерапія (HIPEC). Основною метою HIPEC є вплив на мікрометастази очеревини шляхом створення високої концентрації хімієпрепаратів в черевній порожнині та збільшення їх проникної здатності в товщу очеревини, підвищення чутливості зляжисних клітин до цитостатиків, індукція апоптозу зляжисних клітин за рахунок гіпертермії.

Розвиток медикаментозної резистентності, особливо до хімієтерапії на основі препаратів платини, є серйозною проблемою в лікуванні рецидивуючого раку яєчників. Незважаючи на часто високу початкову відповідь на препарати платини, у багатьох пацієнток спостерігаються рецидиви пухлин, які більше не реагують на ці методи лікування. Це явище підкреслює нагальну потребу в інноваційних підходах до подолання резистентності до препаратів платини та покращення результатів для пацієнток із рецидивом раку яєчників.

Таким чином, вибір раціональної терапії поширеного РЯ є важливою проблемою сучасної онкології, що робить дослідження нових методик інтраперитонеальної хімієтерапії та раціоналізацію хірургічного підходу при цій патології актуальними для України та для всього світу.

Мета роботи: Збільшити тривалість та покращити якість життя хворих на розповсюджений черевною порожниною рецидивний рак яєчників шляхом диференційованого використання циторедуктивних оперативних втручань, системної та регіональної поліхімієтерапії у складі комбінованої терапії.

При плануванні дисертаційної роботи були поставлені наступні завдання:

1. Виявити клінічні, лабораторні, інструментальні та морфологічні критерії, що визначають можливість та доцільність використання циторедуктивних оперативних втручань (CRS) в різному обсязі з поліхімієтерапією.

2. Визначити найбільш інформативні маркери (метаболічні, молекулярно-генетичні та імуногістохімічні), які б дозволили диференціювати підхід до використання циторедуктивних втручань, регіонарної та системної хімієтерапії, їх обсягу в залежності від генотипу хворих та біологічних властивостей пухлини.

3. Оцінити онкологічні та клінічні результати комбінованого лікування хворих з розповсюдженим червоню порожниною рецидивним раком яєчників із застосуванням різних методик оперативного та хімієтерапевтичного лікування.

4. Провести аналіз якості життя хворих на розповсюджений червоню порожниною рецидивний рак яєчників із застосуванням різних методик комбінованого лікування.

5. Вдосконалити методики циторедуктивних оперативних втручань при розповсюдженому червоню порожниною рецидивному раку яєчників із застосуванням сучасних методик локорегіонального медикаментозного лікування.

У дисертаційне дослідження залучені результати клінічного обстеження та лікування 140 хворих на серозні аденокарциноми яєчників III-IV стадій за FIGO, які перебували на стаціонарному лікуванні протягом 2013-2024 рр на базі Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету (підрозділи 2.1, 3.2, 3.3). Дослідження ретроспективне когортне.

Залежно від виконаного клінічного маршруту хворих можна розділити на 3 основні групи:

1-а група (контроль) - хворі, яким була виконано PDS в повному обсязі та АСТ першої лінії, в яких протягом періоду спостереження було зафіксовано рецидив захворювання з подальшим виконанням вторинного циторедуктивного оперативного втручання (SDS) та АСТ - 105 хворих.

2-а група (HIPEC при PDS) - хворі, яким була виконано PDS в повному обсязі з HIPEC та АСТ першої лінії, в яких протягом періоду спостереження

було зафіксовано рецидив захворювання з подальшим виконанням SDS та АСТ - 15 хворих.

3-я група (HIPEC при SDS) - хворі, яким була виконано PDS в повному обсязі та АСТ першої лінії, в яких протягом періоду спостереження було зафіксовано рецидив захворювання з подальшим виконанням SDS + HIPEC та АСТ - 20 хворих.

Додатково проведено ретроспективне дослідження, воно включало загалом 16 пацієток з епітеліальним раком яєчників ІІС стадії, які лікувалися у 2016-2018 роках в університетській клініці Одеського національного медичного університету (підрозділи 2.2 та 3.1). Їм було проведено циторедуктивну операцію СС 1-2 (субоптимальна) з HIPEC + операцію Second-look з циторедукцією СС 0-1 (повна - оптимальна) (6 пацієток) або релапаротомію з біопсією залишкової пухлини внаслідок хірургічних ускладнень (неспроможність кишкового анастомозу - 2 пацієтки, рання спайкова кишкова непрохідність - 6 пацієток, евітерація - 1 пацієтка, перфорація кишечника (гостра виразка) - 1 пацієтка) з інтервалом 2-4 тижні.

У підрозділі 3.1 на 16 хворих ретроспективно досліджено вплив HIPEC на імуногістохімічну експресію маркерів ERCC1 та MLH-1 в резидуальній пухлині при субоптимальній циторедукції. Медіанна експресія ERCC1 до HIPEC становила 57,56 % клітин. Медіанна експресія ERCC1 після HIPEC становила 5 % клітин. Для порівняння результатів використовували t-критерій Стьюдента для зіставлених зразків. Емпіричне t-значення становило 22,3, критичне для $p \leq 0,05$ - 2,13, для $p \leq 0,01$ - 2,95. Отримане зниження експресії ERCC1 у клітинах метастатичних вузлів епітеліального раку яєчників є статистично достовірним ($p < 0,01$). Медіанна експресія MLH-1 до HIPEC у 9 пацієток становила 9,11 % клітин. Медіанна експресія MLH-1 після HIPEC становила 0 % клітин. Для порівняння результатів використовували t-критерій Стьюдента для зіставлених зразків. Емпіричне t-значення становило 5,3, критичне для $p \leq 0,05$ - 2,31, для $p \leq 0,01$ - 2,36. Отримане зниження експресії

MLH-1 у клітинах метастатичних вузлів епітеліального раку яєчників є статистично достовірним ($p < 0,01$).

У підрозділах 3.2 та 3.3 на 140 хворих проведено ретроспективне дослідження, проаналізовано клінічні та онкологічні результати лікування та вплив на якість життя пацієток з рецидивним епітеліальним раком яєчників застосування вторинної циторедуктивної хірургії (SDS) та процедури внутрішньочеревної гіпертермічної хімієперфузії (HIPEC).

Процедура HIPEC, що застосовувалась при SDS у пацієток 3-ї групи, та проводилась раніше в анамнезі (під час первинної циторедукції) у пацієток 2-ї групи. Процедура HIPEC проводилась за допомогою апарату RanD Performer HT. За допомогою апарата проводиться екстракорпоральна циркуляція розчину цитостатичних препаратів.

Для РЯ на даний момент не існує уніфікованих режимів або загальноприйнятого консенсусу щодо температури, дозування препаратів та оптимального часу перфузії при HIPEC. Запропонована методика проведення процедури була однаковою для всіх пацієток, які отримували HIPEC. Перфузія перитонеальної порожнини розчином, що містив цитостатичні препарати, здійснювалась за температури 41°C з метою зменшення післяопераційних ускладнень, пов'язаних з гіпертермією (неспроможності анастомозів, перфорації кишки або утворення шлункових чи кишкових нориць). Для зменшення нефротоксичного ефекту хіміотерапевтичних препаратів вводився тіосульфат натрію на початку перфузії у вигляді внутрішньовенного болюсу ($7,5 \text{ г/м}^2$) з подальшою безперервною інфузією (25 г/м^2) протягом 12 годин.

Загальна тривалість процедури HIPEC займала 120 хвилин, включаючи період перфузії протягом 90 хвилин. Середня швидкість потоку складала 800-900 мл/хв протягом 90 хв. Циркуляція цитостатичних препаратів забезпечувалась за допомогою двох pomp (насосів, які доставляють і евакуюють рідину з черевної порожнини), температурного охолоджувача і стерильного закритого контуру. Процедура проводилась за методикою

«закритого живота», яка полягає в тому, що черевну стінку пошарово зашивають перед початком НІРЕС, а введення та евакуація рідини проводиться за допомогою 5 силіконових трубчастих дренажів, встановлених через окремі розрізи під час оперативного етапу. Після досягнення інтраабдомінальної температури 41°C цисплатин у дозі 50 мг/м^2 та доксирубіцин у дозі 15 мг/м^2 розчинялись в 4-6 л перфузата (об'єм перфузата залежав від ваги пацієнтки 60 мл/кг). Під час процедури проводився моніторинг внутрішньочеревної температури, температури тіла, центрального венозного тиску, частоти серцевих скорочень, АТ та обсягу отриманої сечі. Виділення сечі підтримувалося у кількості мінімально 1 мл/кг/год під час НІРЕС та протягом 3 годин після операції.

Проведення ад'ювантної поліхімієтерапії (АСТ) розпочиналось через 3-4 тижні після операції.

При рецидиві РЯ через ≥ 12 місяців безплатинового періоду хворі одержували стандартну АСТ першої лінії в 3-тижневому режимі карбоплатин АUC 5/6 + паклітаксел 175 мг/м^2 , 6 циклів - 8 циклів (в залежності від динаміки показників онкомаркерів та стану пацієнтки).

При рецидиві РЯ через у інтервалі від 6 до 12 місяців безплатинового періоду хворі одержували АСТ в 3-тижневому режимі карбоплатин АUC 5/6 + паклітаксел 175 мг/м^2 + гемцитабін 1000 мг/м^2 (на 1 та 8-му добу 3-тижневого режиму).

При рецидиві РЯ через ≤ 6 місяців безплатинового періоду хворі отримували гемцитабін 1000 мг/м^2 (на 1, 8 та 15-ту добу 4-тижневого режиму) у якості монотерапії.

Безпосередньо перед проведенням АСТ хворим вводились антиеметики (ондасетрон 8 мг), стероїди (дексаметозон 20 мг), блокатори H_1 -гістамінових рецепторів (димедрол 10 мг) та блокатори H_2 -гістамінових рецепторів (квamatел 20 мг).

Усім пацієнтам груп 1, 2 та 3 циторедуктивне оперативне втручання виконувалось через лапаротомний доступ.

Тривалість безплатинового інтервалу (PFI) розглядалась, як клінічний предиктор платинорезистентності, адже, період часу після закінчення платиновмісної терапії без будь-яких біохімічних, клінічних або рентгенологічних ознак захворювання є одним з найбільш важливих критеріїв визначення чутливості до препаратів платини. До всіх трьох груп увійшли хворі з PFI більше 12 місяців (платиночутливий рецидив), від 6 до 12 місяців (потенційно (частково) платиночутливий рецидив) та менше 6 місяців (платинорезистентний рецидив).

PFI менше 6 місяців визначено у 30 пацієток (28,6 %) групи 1 (контроль), 3 пацієток (20 %) групи 2 (HIPEC при PDS) та 6 пацієток (30 %) групи 3 (HIPEC при SDS) відповідно.

PFI від 6 до 12 місяців визначено у 42 пацієток (40 %) групи 1 (контроль), 5 пацієток (30 %) групи 2 (HIPEC при PDS) та 7 пацієток (35 %) групи 3 (HIPEC при SDS) відповідно.

PFI більше 12 місяців визначено у 33 пацієток (31,4 %) групи 1 (контроль), 7 пацієток (46,7 %) групи 2 (HIPEC при PDS) та 7 пацієток (35 %) групи 3 (HIPEC при SDS) відповідно.

. При порівнянні PFI у групах I (контроль), II (HIPEC при PDS) та III (HIPEC при SDS) за критерієм χ^2 Пірсона: Результат: $\chi^2(4) = 1,535$ ($p = 0,820$)
Висновок: статистично значущих відмінностей між трьома групами за розподілом PFI не виявлено ($p > 0,05$).

Статистично значущих відмінностей між трьома групами за інтраопераційними характеристиками не виявлено ($p > 0,05$). У загальній когорті пацієток ($N=140$), сформованій шляхом об'єднання трьох досліджуваних груп — 1-ї групи (контроль, $n=105$), 2-ї групи (HIPEC при PDS, $n=15$) та 3-ї групи (HIPEC при SDS, $n=20$), виконано інтегральний опис інтраопераційних показників. Зважене середнє значення інтраопераційної крововтрати у всіх пацієток становило 534,5 мл, при цьому загальне стандартне відхилення склало 358,0 мл, що відображає суттєву індивідуальну варіабельність обсягу крововтрати в межах всієї вибірки. Обсяг

інтраопераційної гемотрансфузії у загальній когорті в середньому серед тих пацієнток, яким виконувалася гемотрансфузія, дорівнював 733,0 мл із загальним стандартним відхиленням 158,2 мл, демонструючи помірний розкид значень потреби в трансфузійній підтримці. Таким чином, для об'єднаної вибірки найбільш виражена варіабельність спостерігалась для показника інтраопераційної крововтрати, тоді як розкид обсягів гемотрансфузії був більш однорідним. Середній строк перебування пацієнток у стаціонарі склав ($12,9 \pm 6,8$) доби, при граничних показниках (5 - 52).

Післяопераційні ускладнення аналізували у двох часових інтервалах: ранні (0–7 доба) та пізні (8–30 доба). Для порівняння частот окремих ускладнень між групами застосовували двобічний точний критерій Фішера у парних зіставленнях 1 vs 2, 1 vs 3 та 2 vs 3, що є більш коректним підходом при малих чисельностях і низьких очікуваних частотах, характерних для більшості хірургічних ускладнень. Для інтерпретації клінічного масштабу ефекту наводили відносний ризик (RR) та/або відношення шансів (OR) з 95 % довірчими інтервалами (ДІ), при цьому для рідкісних подій неминучими є широкі ДІ. Окремо, для оцінки загальної частоти ускладнень у кожному інтервалі було розраховано сумарну інтенсивність ускладнень-подій (кількість зареєстрованих подій на одну пацієнтку) з порівнянням між групами за Poisson rate ratio (інколи в епідеміологічній термінології — інцидентнісне відношення швидкостей, IRR). Важливо підкреслити, що оскільки одна пацієнтка могла мати кілька ускладнень, сумарний показник у цьому аналізі відображає саме «навантаження подіями», а не «частоту пацієнток з ускладненням».

У ранньому післяопераційному періоді (0–7 доба) загальний профіль безпеки був прийнятним у всіх групах щодо найбільш критичних кінцевих точок: летальності (0 %) не зареєстровано в жодній групі; так само не було випадків інфаркту міокарда (0 %) та порушення мозкового кровообігу (0 %) у межах перших 7 діб. Ранній період після SDS не супроводжувався зростанням катастрофічних серцево-судинних чи цереброваскулярних подій та не мав

ранньої летальності. Водночас, у структурі ранніх ускладнень домінували події, притаманні великій абдомінальній онкохірургії: геморагічні ускладнення, інфекційно-септичні стани, респіраторні ускладнення, порушення моторики кишечника, а також поодинокі прояви органної дисфункції.

Пізній післяопераційний період (8–30 доба) мав інший профіль: на перший план виходили раневі/реконструктивні проблеми, пізні інфекційні ускладнення, післяопераційні грижі, поодинокі тромботичні та респіраторні події, а також рідкісні прояви органної дисфункції. Як і в ранньому інтервалі, у межах 30 діб не було летальності в жодній групі (0 %), не зареєстровано інфаркту міокарда (0 %), а також не відзначено перфорацій чи кровотеч із виразки шлунка (0 %). Такий результат є важливим індикатором загальної прийнятності безпеки SDS навіть за різної HIPEC-експозиції, хоча спектр інших клінічно значущих ускладнень залишається суттєвим.

У дослідженні проаналізовано структуру та частоту тяжких (3–4-го ступеня) побічних ефектів системної хімієтерапії у пацієнток після вторинної циторедукції (SDS) у трьох групах: 1-а група (контроль, n=105) — без будь-якого HIPEC в анамнезі; 2-а група (HIPEC при PDS, n=15) — HIPEC виконаний раніше на етапі первинної циторедукції (PDS), тобто експозиція внутрішньочеревними цитостатиками (цисплатин + доксорубіцин) відбулася у минулому і потенційно могла впливати на кумулятивну токсичність (зокрема нефро-/гематотоксичність) та переносимість подальших системних курсів; 3-я група (HIPEC при SDS, n=20) — HIPEC виконаний безпосередньо під час SDS і, отже, може мати прямий причинно-часовий зв'язок із токсичністю у найближчі тижні та місяці після втручання. Загалом, не було виявлено статистично значущих відмінностей ($p>0,05$) ні для одного з 25 показників тяжкої токсичності між 1 та 2, 1 та 3 або 2 та 3; у всіх порівняннях 95 % ДІ для RR/OR перетинали 1. Водночас у низці позицій відзначалися числові тенденції, зокрема для нефротоксичності у період 7 діб – 1 місяць (вища частота в групах 2 та 3) та для окремих рідкісних подій (місцями RR>1,5 або

RR<0,7), однак широкі довірчі інтервали, зумовлені малим n, не дозволяють трактувати ці відмінності як доведені.

У дослідженні оцінювали віддалені результати лікування пацієток із раком яєчників у трьох клінічних сценаріях: 1-а (контрольна) група, 2-а група (HIPEC при PDS) та 3-я група (HIPEC при SDS). Для аналізу виживаності застосовано метод Kaplan–Meier з порівнянням кривих за log-rank тестом (глобальне порівняння трьох груп), а також Cox proportional hazards model з розрахунком hazard ratio (HR) відносно контролю (1-а група), що дає оцінку відносної інтенсивності настання події у часі.

За результатами log-rank для безрецидивної виживаності (PFS) різниця між трьома групами не досягла статистичної значущості: PFS log-rank (3 групи): $p = 0,374$. Це означає, що на рівні кривих статистично довести різницю в часі до рецидиву/прогресування (або смерті як PFS-події) між трьома підходами у цьому наборі даних не вдалося. Cox-регресія: напрямок ефекту різний для 2-ї та 3-ї груп. Різниця в медіанах безрецидивної виживаності між контролем та 3-ю групою складає приблизно 0,23 року (~2,8 місяця), що клінічно може виглядати як невелике зміщення кривої вправо, але за наявних розмірів вибірок і варіабельності перебігу рецидивного РЯ є недостатнім для статистично переконливого висновку. Власне, саме це відображено у $p=0,374$ та $p=0,177$.

На відміну від PFS, результати для загальної виживаності (OS) демонструють виразну зміну кривих з досягненням статистичної значущості у глобальному тесті та суттєвим ефектом саме у 3-й групі. OS log-rank (3 групи): $p = 0,016$.

Профіль OS для груп відрізняється суттєво:

1 (контроль, n=105): медіана OS: 3,98 року, OS 1-річна: 88,6 %, OS 3-річна: 55,2 %, OS 5-річна: 41,0 %.

2 (HIPEC при PDS, n=15): медіана OS: 3,47 року, OS 1-річна: 80,0 %, OS 3-річна: 60,0 %, OS 5-річна: 20,0 %.

3 (HIPEC при SDS, n=20): медіана OS: 7,59 року, OS 1-річна: 100,0 %, OS 3-річна: 85,0 %, OS 5-річна: 65,0 %.

Ключові слова: рак яєчників, циторедуктивна хірургія, медикаментозна резистентність, хірургічне лікування, гінекологічна хірургія, фактори ризику, ускладнення, токсичність, гепатотоксичність, хімієтерапія, метастази, біологічний маркер, карцинома фалопієвої труби, лапаротомія, гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія (HIPEC)

SUMMARY

Chetverikov M.S. Optimization of special treatment tactics of recurrent ovarian cancer affecting the abdominal cavity.– Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 – Health care in the specialty 222 – Medicine. – Odessa National Medical University, Odesa, 2026.

The qualification work is devoted to the current problem of modern oncology – increasing the duration and improving the quality of life of patients with recurrent ovarian cancer affecting the abdominal cavity through the differentiated use of cytoreductive surgical interventions, systemic and regional chemotherapy as part of combination therapy.

Ovarian cancer (OC) is a group of malignant tumors that is one of the leading causes of mortality among women. Ovarian cancer ranks eighth in the world in terms of incidence among all malignant neoplasms in women and third among malignant tumors of the female reproductive system. The problem of diagnosing and treating ovarian neoplasms is one of the most difficult and urgent in oncology and gynecology.

In recent years, an increase in the incidence of ovarian cancer has been determined in low-income countries and in developing countries. The disease usually manifests itself at a late stage (59 % of cases), when the 5-year survival rate is only 29 %. Current rates of morbidity and mortality from ovarian cancer remain a serious problem in both the USA and Europe [1-3].

The main methods of specific treatment of epithelial ovarian cancer are surgical and chemotherapeutic. The change in the paradigm of disseminated ovarian cancer treatment is accompanied by the introduction of new active methods of combined patient treatment. A promising direction in the treatment of patients with

OC stages III-IV after achieving complete cytoreduction is hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), due to tendency of OC to form implant metastasis in the peritoneum. The main goal of HIPEC is to affect peritoneal micrometastases by creating a high concentration of chemotherapy drugs in the abdominal cavity and increasing their permeability into the peritoneal wall, increasing the sensitivity of malignant cells to cytostatics, and inducing apoptosis of malignant cells due to hyperthermia.

The development of drug resistance, especially to platinum-based chemotherapy, is a serious problem in the treatment of recurrent ovarian cancer. Despite the often high initial response to platinum drugs, many patients experience tumor recurrences that no longer respond to these treatments. This phenomenon emphasizes the urgent need for innovative approaches to overcome resistance to platinum drugs and improve outcomes for patients with recurrent ovarian cancer.

Thus, the choice of rational therapy for advanced ovarian cancer is an important problem of modern oncology, which makes the study of new methods of intraperitoneal chemotherapy and the rationalization of the surgical approach to this pathology relevant for Ukraine and the whole world.

Purpose of the work: To increase the duration and improve the quality of life of patients with recurrent ovarian cancer affecting the abdominal cavity through the differentiated use of cytoreductive surgical interventions, systemic and regional chemotherapy as part of combination therapy.

When planning the dissertation work, the following tasks were set:

1. To identify clinical, laboratory, instrumental and morphological criteria that determine the possibility and feasibility of using cytoreductive surgical interventions (CRS) in various volumes with chemotherapy.

2. To identify the most informative markers (metabolic, molecular genetic and immunohistochemical), which would allow to differentiate the approach to the use of cytoreductive interventions, regional and systemic chemotherapy, their volume

depending on the genotype of patients and biological properties of the tumor.

3. To assess the oncological and clinical results of combined treatment of patients with abdominally disseminated recurrent ovarian cancer using different methods of surgical and chemotherapeutic treatment.

4. To analyze the quality of life of patients with abdominally disseminated recurrent ovarian cancer using different methods of combined treatment.

5. To improve the methods of cytoreductive surgical interventions in abdominally disseminated recurrent ovarian cancer using modern methods of locoregional drug treatment.

The dissertation study involved the results of clinical examination and treatment of 140 patients with serous ovarian adenocarcinoma of FIGO stages IIIC-IV, who were treated during 2013-2024 at the Center for Reconstructive and Renovative Medicine (University Clinic) of Odessa National Medical University (subdivisions 2.1, 3.2, 3.3). The study is a retrospective cohort.

Depending on the clinical route performed, patients can be divided into 3 main groups:

Group 1 (control) - patients who underwent full PDS and first-line ACT, in whom disease recurrence was recorded during the observation period, followed by secondary cytoreductive surgery (SDS) and ACT - 105 patients.

Group 2 (HIPEC during PDS) - patients who underwent full PDS with HIPEC and first-line ACT, in whom disease recurrence was recorded during the observation period, followed by SDS and ACT - 15 patients.

Group 3 (HIPEC during SDS) - patients who underwent full PDS and first-line ACT, in whom disease recurrence was recorded during the observation period, followed by SDS + HIPEC and ACT - 20 patients.

Additionally, a retrospective study was conducted, including a total of 16 patients with stage IIIC epithelial ovarian cancer who were treated in 2016-2018 at

the University Clinic of Odessa National Medical University (sections 2.2 and 3.1). They underwent cytoreductive surgery CC 1-2 (suboptimal) with HIPEC + Second-look surgery with cytoreduction CC 0-1 (complete - optimal) (6 patients) or relaparotomy with biopsy of the residual tumor due to surgical complications (intestinal anastomosis failure - 2 patients, early adhesive intestinal obstruction - 6 patients, eventration - 1 patient, intestinal perforation (acute ulcer) - 1 patient) with an interval of 2-4 weeks.

In section 3.1, the effect of HIPEC on the immunohistochemical expression of ERCC1 and MLH-1 markers in residual tumor with suboptimal cytoreduction was retrospectively studied in 16 patients. The median expression of ERCC1 before HIPEC was 57.56 % of cells. The median expression of ERCC1 after HIPEC was 5 % of cells. To compare the results, the Student's t-test for paired samples was used. The empirical t-value was 22.3, critical for $p \leq 0.05$ - 2.13, for $p \leq 0.01$ - 2.95. The obtained decrease in ERCC1 expression in cells of metastatic epithelial ovarian cancer nodes is statistically significant ($p < 0.01$). The median expression of MLH-1 before HIPEC in 9 patients was 9.11 % of cells. Median MLH-1 expression after HIPEC was 0 % of cells. To compare the results, the Student's t-test for paired samples was used. The empirical t-value was 5.3, critical for $p \leq 0.05$ -2.31, for $p \leq 0.01$ -2.36. The obtained decrease in MLH-1 expression in cells of metastatic epithelial ovarian cancer nodes is statistically significant ($p < 0.01$).

In subsections 3.2 and 3.3, a retrospective study was conducted on 140 patients, analyzing the clinical and oncological results of treatment and the impact on the quality of life of patients with recurrent epithelial ovarian cancer treated by secondary cytoreductive surgery (SDS) and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (HIPEC).

HIPEC procedure, which was used for SDS in patients of group 3, and was performed earlier in the anamnesis (during primary cytoreduction) in patients of group 2. HIPEC procedure was performed using the RanD Performer HT apparatus. Extracorporeal circulation of a solution of cytostatic drugs is performed using the

apparatus.

For OC, there are currently no unified regimens or generally accepted consensus on the temperature, dosage of drugs and optimal perfusion time during HIPEC. The proposed procedure was the same for all patients who received HIPEC. Perfusion of the peritoneal cavity with a solution containing cytostatic drugs was performed at a temperature of 41°C in order to reduce postoperative complications associated with hyperthermia (anastomotic leaks, intestinal perforation or the formation of gastric or intestinal fistulas). To reduce the nephrotoxic effect of chemotherapy drugs, sodium thiosulfate was administered at the beginning of perfusion as an intravenous bolus (7.5 g/m²) followed by continuous infusion (25 g/m²) for 12 hours. The total duration of the HIPEC procedure was 120 minutes, including a perfusion period of 90 minutes. The average flow rate was 800-900 ml/min for 90 minutes. The circulation of cytostatic drugs was ensured by two pumps (pumps that deliver and evacuate fluid from the abdominal cavity), a temperature cooler and a sterile closed circuit. The procedure was performed using the “closed abdomen” technique, which consists in the fact that the abdominal wall is sutured in layers before the start of HIPEC, and the introduction and evacuation of fluid is carried out using 5 silicone tubular drains installed through separate incisions during the surgical stage. After reaching an intra-abdominal temperature of 41°C, cisplatin at a dose of 50 mg/m² and doxorubicin at a dose of 15 mg/m² were dissolved in 4-6 liters of perfusate liquid (the volume of perfusate depended on the patient's weight, 60 ml/kg).

Intra-abdominal temperature, body temperature, central venous pressure, heart rate, blood pressure, and urine output were monitored during the procedure. Urine output was maintained at a minimum of 1 mL/kg/h during HIPEC and for 3 hours after surgery.

Adjuvant chemotherapy (ACT) was initiated 3-4 weeks after surgery.

In case of recurrence of OC after ≥ 12 months of platinum-free period, patients received standard first-line AST in a 3-week regimen of carboplatin AUC 5/6 +

paclitaxel 175 mg/m², 6 - 8 cycles (depending on the dynamics of tumor marker indicators and the patient's condition).

In case of recurrence of OC after in the interval from 6 to 12 months of platinum-free period, patients received AST in a 3-week regimen of carboplatin AUC 5/6 + paclitaxel 175 mg/m² + gemcitabine 1000 mg/m² (on the 1st and 8th day of the 3-week regimen).

In case of recurrence of OC after < 6 months of platinum-free period, patients received gemcitabine 1000 mg/m² (on the 1st, 8th and 15th day of the 4-week regimen) as monotherapy.

Immediately before ACT, patients were administered antiemetics (ondasetron 8 mg), steroids (dexamethosone 20 mg), H1-histamine receptor blockers (dimedrol 10 mg) and H2-histamine receptor blockers (kvamatel 20 mg).

All patients in groups 1, 2 and 3 underwent cytoreductive surgery via laparotomy.

The duration of the platinum-free interval (PFI) was considered as a clinical predictor of platinum resistance, since the period of time after the end of platinum-containing therapy without any biochemical, clinical or radiological signs of the disease is one of the most important criteria for determining sensitivity to platinum drugs. All three groups included patients with a PFI of more than 12 months (platinum-sensitive relapse), from 6 to 12 months (potentially (partially) platinum-sensitive relapse) and less than 6 months (platinum-resistant relapse).

PFI less than 6 months was determined in 30 patients (28.6 %) of group 1 (control), 3 patients (20 %) of group 2 (HIPEC during PDS) and 6 patients (30 %) of group 3 (HIPEC during SDS), respectively.

PFI from 6 to 12 months was determined in 42 patients (40 %) of group 1 (control), 5 patients (30 %) of group 2 (HIPEC during PDS) and 7 patients (35 %) of group 3 (HIPEC during SDS), respectively.

PFI more than 12 months was determined in 33 patients (31.4 %) of group 1

(control), 7 patients (46.7 %) of group 2 (HIPEC during PDS) and 7 patients (35 %) of group 3 (HIPEC during SDS), respectively.

. When comparing PFI in groups 1 (control), 2 (HIPEC during PDS) and 3 (HIPEC during SDS) using the Pearson χ^2 test: Result: $\chi^2(4) = 1.535$ ($p = 0.820$) Conclusion: no statistically significant differences were found between the three groups in terms of PFI distribution ($p > 0.05$).

No statistically significant differences were found between the three groups in terms of intraoperative characteristics ($p > 0.05$). In the total cohort of patients ($n=140$), formed by combining the three study groups — group 1 (control, $n=105$), group 2 (HIPEC during PDS, $n=15$) and group 3 (HIPEC during SDS, $n=20$), an integral description of intraoperative indicators was performed. The weighted mean intraoperative blood loss for all patients was 534.5 mL, with an overall standard deviation of 358.0 mL, reflecting substantial individual variability in blood loss across the sample. The mean intraoperative blood transfusion volume in the overall cohort among patients who received a blood transfusion was 733.0 mL, with an overall standard deviation of 158.2 mL, demonstrating moderate variability in the need for transfusion support. Thus, for the combined sample, the most pronounced variability was observed for intraoperative blood loss, while the variation in blood transfusion volumes was more uniform. The mean length of stay for patients was (12.9 ± 6.8) days: (5 - 52).

Postoperative complications were analyzed in two time intervals: early (0–7 days) and late (8–30 days). To compare the frequencies of individual complications between groups, the two-sided Fisher's exact test was used in paired comparisons 1 vs 2, 1 vs 3, and 2 vs 3 groups, which is a more correct approach with small numbers and low expected frequencies, typical of most surgical complications. To interpret the clinical scale of the effect, the relative risk (RR) and/or odds ratio (OR) with 95 % confidence intervals (CI) were presented, with wide CIs being inevitable for rare events. Separately, to assess the overall frequency of complications in each interval, the total intensity of complications-events (number of registered events per patient)

was calculated with a comparison between groups by the Poisson rate ratio (sometimes in epidemiological terminology - the incidence rate ratio, IRR).

It is important to emphasize that since one patient could have several complications, the total indicator in this analysis reflects the “event burden” and not the “frequency of patients with complications”.

In the early postoperative period (0–7 days), the overall safety profile was acceptable in all groups regarding the most critical endpoints: mortality (0 %) was not registered in any group; there were also no cases of myocardial infarction (0 %) and cerebral circulation disorders (0 %) within the first 7 days. The early period after SDS was not accompanied by an increase in catastrophic cardiovascular or cerebrovascular events and did not have early mortality. At the same time, the structure of early complications was dominated by events inherent in major abdominal oncological surgery: hemorrhagic complications, infectious-septic conditions, respiratory complications, intestinal motility disorders, as well as isolated manifestations of organ dysfunction.

The late postoperative period (8–30 days) had a different profile: wound/reconstructive problems, late infectious complications, postoperative hernias, isolated thrombotic and respiratory events, and rare manifestations of organ dysfunction came to the fore. As in the early time interval, within 30 days there was no mortality in any group (0 %), no myocardial infarction was registered (0 %), and no perforations or bleeding from gastric ulcers were noted (0 %). This result is an important indicator of the general acceptability of the safety of SDS even with different HIPEC exposure, although the spectrum of other clinically significant complications remains significant.

The study analyzed the structure and frequency of severe (grade 3–4) side effects of systemic chemotherapy in patients after secondary cytoreduction (SDS) in three groups: group 1 (control, n=105) — without any HIPEC in history; Group 2 (HIPEC during PDS, n=15) — HIPEC performed earlier at the stage of primary cytoreduction (PDS), i.e. exposure to intraperitoneal cytostatics (cisplatin +

doxorubicin) occurred in the past and could potentially affect cumulative toxicity (in particular nephro-/hematotoxicity) and tolerability of subsequent systemic courses; Group 3 (HIPEC during SDS, n=20) — HIPEC performed directly at the time of SDS and, therefore, may have a direct causal-temporal relationship with toxicity in the weeks and months following the intervention. Overall, no statistically significant differences ($p>0.05$) were found for any of the 25 severe toxicity indicators between 1 and 2, 1 and 3, or 2 and 3; in all comparisons, the 95 % CI for RR/OR exceeded 1. At the same time, numerical trends were noted in a number of positions, in particular for nephrotoxicity in the period 7 days - 1 month (higher frequency in groups 2 and 3) and for individual rare events (in places $RR>1.5$ or $RR<0.7$), however, wide confidence intervals due to small patient numbers do not allow us to interpret these differences as proven.

The study evaluated the long-term results of treatment of patients with ovarian cancer in three clinical scenarios: group 1 (control), group 2 (HIPEC during PDS) and group 3 (HIPEC during SDS). For survival analysis, the Kaplan–Meier method was used with comparison of curves by the log-rank test (global comparison of three groups), as well as the Cox proportional hazards model with calculation of hazard ratio (HR) relative to control (group I), which provides an estimate of the relative intensity of the event occurrence over time.

According to the log-rank results for progression-free survival (PFS), the difference between the three groups did not reach statistical significance: PFS log-rank (3 groups): $p = 0.374$ This means that at the level of curves, it was not possible to statistically prove a difference in time to relapse/progression (or death as a PFS event) between the three approaches in this data set. Cox regression: the direction of the effect is different for groups 2 and 3. The difference in median relapse-free survival between control and group 3 is approximately 0.23 years (~2.8 months), which clinically may appear as a small shift of the curve to the right, but given the available sample sizes and the variability of the course of recurrent OC, it is insufficient for a statistically convincing conclusion. In fact, this is reflected in $p =$

0.374 and $p = 0.177$.

In contrast to PFS, the results for overall survival (OS) show a distinct change in the curves with statistical significance achieved in the global test and a significant effect in group 3. OS log-rank (3 groups): $p = 0.016$.

The OS profile for the groups differs significantly:

1 (control, n=105): median OS: 3.98 years, 1-year OS: 88.6 %, 3-year OS: 55.2 %, 5-year OS: 41.0 %.

2 (HIPEC during PDS, n=15): median OS: 3.47 years, 1-year OS: 80.0 %, 3-year OS: 60.0 %, 5-year OS: 20.0 %.

3 (HIPEC during SDS, n=20): median OS: 7.59 years, 1-year OS: 100.0 %, 3-year OS: 85.0 %, 5-year OS: 65.0 %.

Key words: ovarian cancer, cytoreductive surgery, drug resistance, surgical treatment, gynecological surgery, risk factors, complications, toxicity, hepatotoxicity, chemotherapy, metastasis, biological marker, fallopian tube carcinoma, laparotomy, hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC)

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список публікацій, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Vadymovych Bondar, O., Hennadiiovych Chetverikov, S., Yevheniiovych Maksymovskiy, V., Vadymovych Atanasov, D., Chetverikova-Ovchynnyk, V. V., & Serhiiovych Chetverikov, M. (2021). The impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery on clinical outcomes and quality of life of patients with peritoneal carcinomatosis. *Współczesna Onkologia*, 25(4), 270–278. <https://doi.org/10.5114/wo.2021.112038> - **Scopus Q3 (станом на 2021р.)** *(Здобувач брав участь у аналізі отриманих результатів та підготовці статті до друку.)*

2. Rozhkovska, N. M., Chetverikov, S. H., Chetverikov, M. S., & Chetverikova-Ovchynnyk, V. V. (2025). CHANGES OF PROTEIN EXPRESSION OF PLATINUM RESISTANCE INDICATORS UNDER THE INFLUENCE OF HYPERTHERMIA DURING THE HIPEC PROCEDURE IN RECURRENT OVARIAN CANCER. *The Odessa Medical Journal*, (5), 56–60. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-5-9> - **Scopus Q4 (станом на 2025р.)** *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу та підготовці статті до друку.)*

3. Ivanovych Tkachenko, O., Hennadiiovych Chetverikov, S., Vadymovych Bondar, O., Yevheniiovych Maksymovskiy, V., Chetverikov, M., & Chetverikova-Ovchynnyk, V. V. (2021). Implementation of the enhanced recovery after surgery protocol for patients with peritoneal carcinomatosis undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. *Współczesna Onkologia*, 25(2), 133–139. <https://doi.org/10.5114/wo.2021.107441> - **Scopus Q3 (станом на 2021р.)** *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу та аналізі отриманих результатів)*

Список публікацій, які додатково відображають наукові результати дисертації:

4. Chetverikov, S., Zavoloka, S., Chetverikov, M., & Chetverikova-Ovchynnyk, V. (2020). The interval between the primary cytoreductive surgery and adjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. *Medical Research Journal*, 5(3), 141–147. <https://doi.org/10.5603/mrj.a2020.0027> *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу, аналізі отриманих результатів та підготовці статті до друку.)*

5. Chetverikov, S., Zavoloka, S., Onyshchenko, V., Chetverikov, M., & Chetverikova-Ovchynnyk, V. (2019). MAGNETIC RESONANCE IMAGING WITH DIFFUSE WEIGHTED IMAGING AND COMPUTED TOMOGRAPHY WITH INTRAVENOUS CONTRAST IN STAGING OF DISSEMINATED OVARIAN, STOMACH, COLORECTAL CANCER. *EUREKA: Health Sciences*, 6, 59–65. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.001071> *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу та підготовці статті до друку.)*

6. Tkachenko, O. I., Bondar, O. V., Chetverikov, S. G., Maksymovskiy, V. E., Chetverikov, M. S., & Chetverikova–Ovchynnyk, V. V. (2021). Peritoneoectomy and the multiorgan resection in prevalent tumors of abdominal cavity and small pelvis. *Klinicheskaiia Khirurgiia*, 88(3–4), 58–63. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.3-4.58> - **Фаховий категорії Б станом на 2021р.** *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу, аналізі отриманих результатів та підготовці статті до друку.)*

Список публікацій, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Тези «Використання високотемпературної інтраопераційної хімієперфузії (НІРЕС) у комплексному лікуванні поширених пухлин черевної порожнини.»(2021). Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні аспекти діагностики та лікування онкологічних захворювань» (16–17 травня 2019 року, м. Кропивницький, Україна). *Practical Oncology*, 2(1), 46–52. <https://doi.org/10.22141/oncology.2.1.2019.165455> *(Здобувач брав участь у*

наборі клінічного матеріалу та у аналізі отриманих результатів дослідження, доповів результати дослідження на поточній конференції.)

8. Тези «Changes of platinum resistance biochemical markers under the influence of hyperthermia during the HIPEC procedure in recurrent ovarian cancer» в збірнику конференції 3rd International Conference on Oncology research and treatment (30 лютого 2023 - 1 грудня 2023, Дубай, Об'єднані Арабські Емірати). *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу та у аналізі отриманих результатів дослідження, доповів результати дослідження на поточній конференції.)*

9. Тези «Body mass index changes as predictive factor of ovarian cancer recurrence» - Науково-практична конференція з міжнародною участю «Ожиріння: Міждисциплінарний менеджмент», Україна, Одеса, 14-25 листопада 2023р. *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу та у аналізі отриманих результатів дослідження, доповів результати дослідження на поточній конференції.)*

10. Тези «CORRELATION ANALYSIS OF GSTP1 GENE POLYMORPHISM WITH MORBIDITY OF METASTATIC OVARIAN CANCER». VII Міжнародна наукова конференція Розвиток наукової думки постіндустріального суспільства: сучасний дискурс СЕКЦІЯ XIV.МЕДИЧНІ НАУКИ ТА ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я – DOI 10.62731/mcnd-25.04.2025.003 <https://archives.mcnd.org.ua/index.php/conference-proceeding/issue/view/25.04.2025/43> *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу та у аналізі отриманих результатів дослідження, доповів результати дослідження на поточній конференції.)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	29
ВСТУП	32
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	39
1.1. Епідеміологія, етіологія та патогенез раку яєчників	39
1.1.1. Епідеміологія раку яєчників	39
1.1.2. Етіологія та патогенез раку яєчників	40
1.2. Загальні принципи діагностики, лікування та прогнозування клінічного перебігу раку яєчників	46
1.2.1. Загальні принципи діагностики раку яєчників	46
1.2.2. Загальні принципи лікування раку яєчників. Поняття комбінованого лікування, етапності та інтенсивності комбінованого лікування	50
1.2.3. Особливості медикаментозного лікування раку яєчників	52
1.2.4. Інтраперитонеальне введення хіміотерапевтичних препаратів та внутрішньочеревна гіпертермічна хімієперфузія	55
1.3. Молекулярно-біологічні основи медикаментозної резистентності раку яєчників	57
1.4. Моніторинг та прогнозування клінічного перебігу раку яєчників	60
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	62
2.1. Загальна характеристика хворих, залучених до ретроспективного дослідження	62

2.2. Загальна характеристика хворих, залучених до ретроспективного дослідження впливу НІРЕС на резидуальну пухлину при субоптимальній циторедукції	67
2.3. Методи діагностики, лікування та моніторингу хворих на рак яєчників	67
2.4. Методи статистичної обробки отриманих даних	74
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕЦИДИВНИЙ РАК ЯЄЧНИКІВ	76
3.1. Лабораторне обґрунтування потенційного впливу процедури НІРЕС на чутливість клітин епітеліального раку яєчників до платиновмісної хімієтерапії	76
3.2. Характеристика клінічних та онкологічних результатів лікування хворих на рецидивний рак яєчників у групах 1 (контроль), 2 (НІРЕС при первинній циторедуктивній операції), 3 (НІРЕС при вторинній циторедуктивній операції)	78
3.3. Оцінка якості життя у хворих на рецидивний рак яєчників та дослідження впливу НІРЕС на неї	114
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	130
4.1. Концепція дослідження та його місце у сучасному лікуванні епітеліального раку яєчників	130
4.2. Дизайн порівняння, популяція та інтерпретаційні принципи	131
4.3. Протокол НІРЕС як ключова умова відтворюваності та безпеки	132
4.4. Біологічне обґрунтування ефекту НІРЕС: інтерпретація змін ERCC1 та MLH-1	132

4.5. Періопераційна безпека: інтраопераційне навантаження та ранні ускладнення	133
4.6. Пізні ускладнення (7–30 доба) та «практична» інтерпретація ризику	134
4.7. Переносимість системної терапії та токсичність: чи «заважає» HIPEC наступним етапам спеціального лікування?	135
4.8. Вживаність без прогресування (PFS): чому «тенденція» може бути клінічно важливою	135
4.9. Загальна вживаність (OS): ключовий сигнал користі у сценарії HIPEC при SDS	136
4.10. Якість життя (QoL): короткочасне погіршення з відсутністю довготривалого дефіциту	137
4.11. Інтегральне узагальнення: «механізм → безпека → ефективність → QoL»	138
4.12. Практичні висновки для впровадження та перспективи подальших досліджень	138
ВИСНОВКИ	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	142
ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	158

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

анти-VEGF	анти- vascular endothelial growth factor
в/в	внутрішньовенне
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
індекс ROMA	індекс Risk of Ovarian Malignancy Algorithm
ПКЗ	психологічний компонент здоров'я
РЯ	рак яєчників
ФГДС	фіброгастродуоденоскопія
ФКЗ	фізичний компонент здоров'я
ФКС	фіброколоноскопія
АСТ	adjuvant chemotherapy
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (German Gynecological Oncology Group)
АКТ	serine/threonine kinase 1
AUC	Area Under the Curve на графіку концентрація / час
BRAF	Serine/threonine-protein kinase B
BRCA (BRCA1, BRCA2)	BReast CAncer gene (BReast CAncer gene 1, BReast CAncer gene 2)
CA-125	cancer antigen 125
CA19-9	cancer antigen 19-9
CC (CC-0, CC-1, CC-2, CC-3)	індекс Completeness of Cytoreduction (Completeness of Cytoreduction-0, Completeness of Cytoreduction-1,

	Completeness of Cyto reduction-2, Completeness of Cyto reduction-3)
CDK	cyclin-dependent kinases
CDKN2A	Cyclin dependent kinase inhibitor 2A
CEA	Carcinoembryonic Antigen
CT	Computer tomography
CTNNB1	Catenin Beta 1
DWI/MRI	Diffusion-weighted magnetic resonance imaging
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire
ERBB2	erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2
FIGO	International Federation of <i>Gynaecology</i> and Obstetrics
HE-4	Human Epididymis Protein 4
HER2/neu	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HIPEC	Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion
HRD	Homologous Recombination Deficiency
IDS	Interval debulking surgery
IP	intraperitoneal chemoperfusion
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LS	Lesion size
MAPK	Mitogen-activated protein kinases

MLH1	MutL homolog 1
MSH2	MutS homolog 2
MSH6	MutS homolog 6
NACT	neoadjuvant Chemotherapy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Overall survival
PARP	Poly (<i>Adenosine diphosphate ribose</i>) polymerase
PCI	Peritoneal cancer index
PDS	Primary debulking surgery
PET/CT	Positron Emission Tomography
PIPAC	Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy
PFI	Platinum-free interval
PFS	Progression-free survival
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha
PMS2	postmeiotic segregation endonuclease 2
PTEN	phosphatase and tensin homolog
QLQ	Quality of Life questionnaire
RW	The Wassermann reaction
SDS	Secondary debulking surgery
SF-36	Short Form - 36
β -hCG	Beta-human chorionic gonadotropin

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. Злоякісні пухлини репродуктивної системи є найчастішими в структурі онкологічної захворюваності жінок. Рак яєчників (РЯ) - група злоякісних пухлин, що є однією з провідних причин смертності серед жінок. РЯ посідає восьме місце у світі за частотою зустрічальності у жінок серед усіх злоякісних новоутворень та третє місце серед злоякісних пухлин жіночої репродуктивної системи. Проблема діагностики та лікування новоутворень яєчників є однією з найважчих і актуальних в онкогінекології.

За останні роки визначається підвищення захворюваності на РЯ у країнах з невисоким доходом та у країнах, що розвиваються. Захворювання, як правило, маніфестує на пізній стадії (59 % випадків), коли 5-річна виживаність становить лише 29 %. Поточні показники захворюваності та смертності від раку яєчників залишаються серйозною проблемою як у США, так і в Європі. За оцінками, у 2021 році в США було діагностовано приблизно 21 410 нових випадків раку яєчників, а близько 13 770 смертей були пов'язані з цією хворобою. Проте в Європі цифри ще вищі: приблизно 45 000 смертей від раку яєчників щороку, що робить його шостою за поширеністю причиною смерті від раку серед жінок [1-3]. Наведені дані пояснюються відсутністю скринінгових програм з виявлення РЯ, асимптоматичним перебігом РЯ на ранніх стадіях, пізньою маніфестацією процесу та відсутністю патогномонічних ознак захворювання. Цими причинами зумовлена діагностика РЯ переважно на III та IV стадіях, коли ускладнено проведення радикального лікування. 78,2 % хворих на РЯ із числа вперше встановлених отримали спеціальне лікування. Відзначається приріст показника захворюваності на РЯ у світі, який може бути пов'язаний зі зміною демографічних процесів, зокрема з постарінням населення.

Основними методами спеціального лікування епітеліального РЯ є хірургічний і хіміотерапевтичний. Зміна парадигми лікування

розповсюдженого РЯ супроводжується впровадженням нових активних способів комбінованого лікування хворих. З огляду на схильність РЯ до імплантаційного метастазування по очеревині, перспективним напрямком в лікуванні хворих РЯ III-IV стадій після досягнення повної циторедукції є гіпертермічна інтраперитонеальна хіміотерапія (HIPEC). Основною метою HIPEC є вплив на мікрометастази очеревини шляхом створення високої концентрації хіміпрепаратів в черевній порожнині та збільшення їх проникної здатності в товщу очеревини, підвищення чутливості зляжисних клітин до цитостатиків, індукція апоптозу зляжисних клітин за рахунок гіпертермії.

Актуальний протокол NCCN пропонує HIPEC цисплатином (100 мг/м²) для III стадії РЯ при інтервальному циторедуктивному втручанні. Ефективність використання HIPEC при вторинному циторедуктивному втручанні (SDS) для рецидивів РЯ залишається актуальним питанням комбінованого лікування. Йдуть міжнародні дослідження, метою яких є визначення ефективності HIPEC у комбінації із SDS у порівнянні зі стандартним протоколом, однак, їх результати очікуються лише у 2027-2028 роках. Суперечливі дані та недосконалі дизайни досліджень (OCEANS, CALYPSO, HORSE) щодо використання HIPEC сумісно із вторинним циторедуктивним втручанням при рецидивному РЯ вказують на необхідність подальшого аналізу.

Отже, суперечливі результати показників виживання, відсутність однозначної тактики застосування HIPEC для пацієток з рецидивним РЯ та варіативність описаних технік потребують подальших досліджень.

Розвиток медикаментозної резистентності, особливо до хіміотерапії на основі препаратів платини, є серйозною проблемою в лікуванні рецидивуючого раку яєчників. Незважаючи на часто високу початкову відповідь на препарати платини, у багатьох пацієток спостерігаються рецидиви пухлин, які більше не реагують на ці методи лікування. Це явище підкреслює нагальну потребу в інноваційних підходах до подолання

резистентності до препаратів платини та покращення результатів для пацієнок із рецидивом раку яєчників.

Таким чином, вибір раціональної терапії поширеного РЯ є важливою проблемою сучасної онкології, що робить дослідження нових методик інтраперитонеальної хімієтерапії та раціоналізацію хірургічного підходу при цій патології актуальними.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних тем кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету МОЗ України «Новітні лікувально-діагностичні та профілактичні підходи при захворюваннях репродуктивної системи жінки та вагітності високого ризику» (2023-2027 рр., номер державної реєстрації 0122U201370). Здобувач є співвиконавцем зазначеної теми.

Мета дослідження. Збільшити тривалість та покращити якість життя хворих на розповсюджений черевною порожниною рецидивний рак яєчників шляхом диференційованого використання циторедуктивних оперативних втручань, системної та регіональної поліхімієтерапії у складі комбінованої терапії.

Задачі дослідження:

1. Виявити клінічні, лабораторні, інструментальні та морфологічні критерії, що визначають можливість та доцільність використання циторедуктивних оперативних втручань (CRS) в різному обсязі з поліхімієтерапією.

2. Визначити найбільш інформативні маркери (метаболічні, молекулярно-генетичні та імуногістохімічні), які б дозволили диференціювати підхід до використання циторедуктивних втручань, регіонарної та системної хімієтерапії, їх обсягу в залежності від генотипу хворих та біологічних властивостей пухлини.

3. Оцінити онкологічні та клінічні результати комбінованого лікування хворих з розповсюдженим черевною порожниною рецидивним

раком яєчників із застосуванням різних методик оперативного та хімієтерапевтичного лікування.

4. Провести аналіз якості життя хворих на розповсюджений червоню порожниною рецидивний рак яєчників із застосуванням різних методик комбінованого лікування.

5. Вдосконалити методики циторедуктивних оперативних втручань при розповсюдженому червоню порожниною рецидивному раку яєчників із застосуванням сучасних методик локорегіонального медикаментозного лікування.

Об'єкт дослідження: рецидивний епітеліальний рак яєчників первинно діагностований на III-IV стадіях.

Предмет дослідження: хірургічне лікування, системна хімієтерапія та методика НІРЕС, їх клінічні, онкологічні результати та вплив на якість життя хворих на рецидивний епітеліальний рак яєчників.

Методи дослідження. В ході наукового дослідження використані загальноклінічні, інструментальні, морфологічні, гістологічні та імуногістохімічні, імуноферментні, молекулярно-генетичні, статистичні методи дослідження. Використані міжнародні неспецифічні та специфічні опитувальники якості життя хворих – шкали SF-36, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше в Україні досліджено патоморфологічні характеристики та лікувальний патоморфоз пухлин, отриманих після виконання процедури НІРЕС у порівнянні із матеріалами, отриманими до процедури. Проаналізовані інтраопераційні характеристики, частота та структура післяопераційних ускладнень, вплив на якість життя хворих на епітеліальний рак яєчників, яким було виконано НІРЕС. Згідно із дослідженими даними, проведення НІРЕС статистично достовірно не впливає на клінічні результати лікування хворих. Отримані результати також свідчать про короткочасне погіршення якості життя хворих, яким було виконано НІРЕС у ранньому післяопераційному періоді, яке не

спостерігалось в пізньому післяопераційному періоді та на подальших етапах лікування.

Вперше оцінено онкологічні результати хворих на рецидивний рак яєчників, яким було виконано вторинне циторедуктивне втручання в повному обсязі + НІРЕС у порівнянні з тими, яким було виконано тільки повну вторинну циторедукцію, отримано збільшення медіани безрецидивної виживаності, а також результатів одно- та трирічної загальної виживаності, що свідчить на користь застосування НІРЕС в комбінації із вторинною циторедукцією у пацієнок із рецидивним раком яєчників.

Практичне значення наукового дослідження. Апробована і впроваджена в лікувальний процес методика НІРЕС у хворих на первинний та рецидивний РЯ. Доведена безпечність її використання та позитивний вплив на онкологічні результати при відсутності погіршення якості життя у порівнянні зі стандартними методиками комбінованого лікування РЯ.

Впровадження розроблених лікувально-діагностичних методик серед хворих на епітеліальний рак яєчників дозволить покращити якість та збільшити тривалість їх життя.

Впровадження результатів роботи в практику. Результати досліджень впроваджено в практику Центру реконструктивної та відновної медицини «Університетська клініка» Одеського національного медичного університету. Отримані теоретичні і практичні результати використовуються в навчальному процесі студентів медичних інститутів, лікарів-інтернів, слухачів курсів підвищення кваліфікації кафедри Акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації представлені на:

1. IV МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «ЧИТАННЯ ІМ. ПРОФЕСОРА ОЛЕКСАНДРА ЗЕЛІНСЬКОГО. ВІД ІННОВАЦІЙ В

АКУШЕРСТВІ, ГІНЕКОЛОГІЇ І РЕПРОДУКТОЛОГІЇ ДО ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЦИНИ" 9-10 травня 2025 р. м. Одеса, Україна. (гібридний формат) – доповідь «Гіпертермічна інтраопераційна хімієперфузія при рецидивному раку яєчників»

2. Онлайн-семінарі «Рак яєчників: сучасні стратегії ведення». Доповідь «Первинний рак яєчників: від протоколів зі збереження фертильності до циторедукції та HIPEC».<https://medvoice.net/seminars/rak-yayechnykiv-suchasni-strategiyi-vedennya/>

3. 3RD INTERNATIONAL WEBINAR ON ONCOLOGY RESEARCH AND TREATMENT. Доповідь: «Changes of platinum resistance biochemical markers under the influence of hyperthermia during the HIPEC procedure in recurrent ovarian cancer» - December 07 - 08, 2023 | TIMEZONE: GMT+4 (DUBAI).

4. Конференція «ONCONUB UPTODATE 5.0», Доповідь «Флюоресцентна хірургія в практиці лікаря онкогінеколога: від біопсії сторожових лімфатичних вузлів до NIR/ICG-guided лімфодисекції» 28-29 листопада 2024р. Київ, Україна.

Публікації. Результати дисертаційної роботи викладено у 6 публікаціях:

- 4 статті у наукових виданнях інших держав з напрямку, з якого підготовлено дисертацію (з них 2 - Scopus Q3 на момент публікації);
- 2 статті у наукових фахових виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз (з них 1 – Scopus Q3 на момент публікації та 1 – Фахова категорії Б);
- 4 тези конгресів, з'їздів та конференцій.

Структура дисертації. Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 141 сторінці друкованого тексту. Робота складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, розділу власних досліджень,

обговорення результатів, висновків. Робота ілюстрована 8 таблицями і 14 рисунками. Список використаних джерел включає 125 джерел латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Епідеміологія, етіологія та патогенез раку яєчників

1.1.1. Епідеміологія раку яєчників

Епітеліальний рак яєчників (РЯ) - група злоякісних пухлин, що походить з епітелію яєчників та являється однією з провідних причин смертності серед жінок. Згідно з даними проєкту "GLOBACAN 2022" до 2050 року, число людей по всьому світу з діагностованим РЯ зросте на 55 % до 503448. Прогнозується, що кількість жінок, які щорічно помирають від раку яєчників, зросте до 350956, що на 70 % більше, ніж у 2022 році. Показники п'ятирічної виживаності при РЯ відрізняються в різних країнах. Наприклад, у більш розвинених країнах поточні показники коливаються від 36 % до 46 %. Однак, у деяких країнах цей показник значно нижчий. Загалом показники виживаності значно гірші, ніж при інших видах раку, наприклад раку молочної залози, де п'ятирічна виживаність у багатьох країнах наближається до 90 %. Рак яєчників викликає глобальне занепокоєння, і для боротьби з цією хворобою необхідно зробити ще багато. Виходячи з попередніх показників смертності "GLOBACAN 2020", якщо нічого не зміниться, то за оцінками понад чотири мільйони жінок помруть від РЯ у всьому світі. Більшість померлих буде серед жінок з країн із низьким і середнім рівнем доходу, де живуть 70 % тих, у кого буде діагностовано захворювання [1, 2].

За оцінками Американського онкологічного товариства, у 2024 році в США було діагностовано близько 19 680 нових випадків РЯ і 12 740 жінок від нього помруть. Рівень смертності від РЯ лише незначно знизився за останні 50 років активного розвитку онкології. Однак, інші види раку продемонстрували набагато більше зниження смертності через багато факторів. Програма

спостереження, епідеміології та кінцевих результатів (SEER) повідомляє, що у 2021 році в Сполучених Штатах спостерігалось 238484 жінки, у яких був діагностований РЯ (включно з тими, хто вилікувався від цієї хвороби). РЯ становить 2,5 % онкологічних захворювань у жінок. Він займає 11 місце серед найбільш поширених видів раку серед жінок, і займає п'яте місце серед причин смертності від раку серед жінок. РЯ є найбільш смертоносним серед гінекологічних раків. Ризик розвитку РЯ у жінки протягом життя становить 1 до 87. Ризик померти від інвазивного РЯ протягом життя становить 1:130. Рівень виживаності при РЯ набагато нижчий, ніж при інших видах раку, які вражають жінок. П'ятирічна виживаність при РЯ становить 50,8 % [3].

За даними Національного канцер-реєстру України в 2022 році РЯ посідав 7 місце (5,1 %) в структурі захворюваності на злоякісні новоутворення серед жінок в Україні та 5 місце (6,6 %) в структурі смертності від злоякісних новоутворень серед жінок в Україні. Загальна кількість хворих, які перебувають на обліку в Україні з діагнозом «рак яєчників» на початок 2023 року склала 32865, з них 10819 випадків діагностовано з 2019 по 2023 роки. З числа пацієнток, яким було діагностовано РЯ протягом 2022 року 19,8 % не прожили одного року з моменту встановлення діагнозу, а 0,7 % діагнозів РЯ було встановлено посмертно. Серед виявлених випадків усього 7,6 % було встановлено на профілактичних оглядах. Отримали спеціальне онкологічне лікування впродовж 2022 року 80,1 % діагностованих хворих, з них 15,3 % отримали лише хірургічне лікування і 47,8 % комбіноване лікування [4].

1.1.2. Етіологія та патогенез раку яєчників

Визначення етіологічних та патогенетичних аспектів розвитку РЯ, а також його факторів ризику може відігравати значущу роль у плануванні етапів спеціального лікування та у попередженні виникнення ускладнень РЯ. За даними світової статистики, РЯ у більшості випадків має спорадичний характер.

У численних дослідженнях описана зворотньопропорційна залежність між циклами овуляції та ризиком розвитку РЯ. Результати досліджень також свідчать про захисну роль вагітності у канцерогенезі РЯ. Одночасно існують дослідження, за результатами яких, доведений взаємозв'язок із передчасними пологами та збільшеним ризиком РЯ. Також існує зворотна залежність між наявністю лактації протягом життя та її тривалістю та ризиком розвитку РЯ [5].

Вважається, що запалення є одним з головних факторів, що веде до розвитку РЯ. Дослідженнями також було встановлено, що ендометріоз, запальні захворювання малого таза та хронічні вірусні інфекції позитивно асоціюються з ризиком розвитку РЯ. Сам процес овуляції є подібним до запальної реакції, адже супроводжується лейкоцитарною інфільтрацією, вивільненням оксиду азоту та запальних цитокінів, розширенням судин, репарацією ДНК та реконструкцією тканин [6-8].

Епітеліальний РЯ асоційований із пацієнтками старшого віку і вважається переважно хворобою постменопаузального періоду. Похилий вік при РЯ також пов'язаний з нижчим рівнем виживання. Результати деяких досліджень показали взаємозв'язок між раннім менархе та ризиком розвитку РЯ, однак, інші дослідження не підтверджують, що вік менархе та менопаузи впливають на ризик злоякісної неоплазії яєчників [9].

Існує інформація про те, що деякі види доброякісних кіст яєчників можуть бути попередниками злоякісних пухлин. Згідно з проведеними дослідженнями, кісти яєчників пов'язані з підвищеним ризиком утворення граничних пухлин яєчників, і цей ризик зростає серед жінок, які перенесли оперативні втручання на яєчниках [10].

У 10 % хворих на РЯ розвиток захворювання пов'язаний з наявністю спадкових синдромів. Найважливішим фактором ризику є сімейний анамнез раку молочної залози або РЯ. Особиста історія раку молочної залози також пов'язана зі збільшенням ризику виникнення РЯ. 65–85 % пухлин яєчників, пов'язаних зі спадковими синдромами РЯ, є результатом мутації у генах

BRCA (спадковий рак молочної залози та яєчників). Кумулятивний ризик раку яєчників до 80 років становить 49 % у носіїв мутації BRCA1 і 21 % у носіїв мутації BRCA2 [11-14].

Синдром Лінча (синдром спадкового неполіпозного колоректального раку) - спадковий аутосомно-домінантний синдром, викликаний гермінальною мутацією в одному з генів системи репарації неспарених основ ДНК, що обумовлює високий ризик розвитку колоректального раку, а також раку інших локалізацій, в тому числі РЯ. Він виникає через спадкову мутацію в генах mismatch-repair (MLH1, MSH2, MSH6 та PMS2), MSH2 та MLH1 є найпоширенішими з них. Синдром Лінча відповідає за 10–15 % від загального числа спадкових випадків РЯ. Ризик виникнення РЯ у людей з сімейним анамнезом синдрому Лінча протягом життя становить 6–8 % [15-18].

Одним з факторів ризику розвитку РЯ вважається використання гормональної замісної терапії, що містить тільки естрогени протягом тривалого часу (не менше 10 років) [19-22].

Також існують дослідження, у яких був доведений взаємозв'язок куріння з ризиком виникнення доброякісних пухлин яєчників, граничних пухлин та РЯ, а також з гіршою загальною виживаністю при РЯ [23-25].

Щодо надлишкової ваги, існують дані, що ожиріння за центральним типом супроводжується підвищеною трансформацією андрогену в жировій тканині, пов'язане з ризиком розвитку РЯ. Результати досліджень також показали, що ожиріння збільшує ризик смерті, викликаної РЯ [26-28].

На сьогодні існує інформація про декілька можливих шляхів патогенезу РЯ. Однією з особливостей РЯ є його гетерогенна природа, що відображається у наявності різноманіття гістологічних типів із різними характеристиками та особливостями розвитку і перебігу хвороби. Морфологічні та молекулярно-генетичні дослідження останніх десятиліть вплинули на розуміння канцерогенезу РЯ.

Донедавна вважалося, що всі РЯ походять з епітелію поверхні яєчників. Під час овуляції ці поверхневі епітеліальні клітини зазнають фізичної травми,

тож епітелій регенерує. Під час життєвого циклу жінки овуляція відбувається неодноразово, що викликає повторювані травми епітелію, в кінцевому результаті, спричиняючи пошкодження клітинної ДНК. Клітини епітелію, які зазнали пошкодження ДНК, дуже чутливі до змін, що полегшує інвагінацію в строму яєчників. Перебуваючи всередині яєчників, епітеліальні клітини піддаються впливу гормонів яєчників, що стимулює проліферацію клітин, та трансформацію в ракові клітини [29-31].

Таким чином, теорія невинної овуляції узгоджується з епідеміологічними даними, коли кількість циклів овуляції пов'язана з ризиком розвитку РЯ. Слабкість цієї теорії полягає в тому, що вона не може пояснити патогенез різних гістологічних типів раку яєчників та прогностичні відмінності. Гістологічно поверхневий епітелій яєчників (мезотелій) не має подібності до серозних, ендометріюїдних, муцинозних, світлих клітин або перехідних клітин. Крім того, ця теорія також суперечить тому, що у пацієток із синдромом полікістозних яєчників, у яких спостерігається зниження кількості циклів овуляції, ризик розвитку раку яєчників вище [32-34].

Інші гіпотези дозволяють припустити, що циркулюючі гонадотропіни та статеві гормони стимулюють епітелій яєчників до проліферації, сприяючи таким чином онкогенезу. Ще одна модель передбачає, що медіатори запалення (наприклад, інтерлейкін-6) вивільняються внаслідок овуляції, запальних захворювань, або імунної супресії в мікрооточення пухлини, сприяючи таким чином активації молекулярних шляхів канцерогенезу [35].

Прагнення інтегрувати гістологічні, клінічні та генетичні різновиди РЯ проявило себе в уніфікованій теорії патогенезу РЯ, яка була вперше запропонована Курманом і мала назву «теорії двох шляхів». Згідно із нею, РЯ був розділений на 2 типи, а саме тип I та тип II. РЯ типу I включає до себе мікропапілярний, серозний з низьким ступенем злоякісності (low-grade, LGSC), муцинозний, ендометріюїдний, світлоклітинний та перехідний гістологічні типи, пухлини Бренера. РЯ II типу за гістологічними характеристиками включає до себе серозний з високим ступенем злоякісності

(high-grade), недиференційований РЯ та злоякісні мезодермальні пухлини (карциносаркому).

Вважається, що при РЯ I типу, ураження виникає у самому яєчнику. При цьому РЯ I типу має тенденцію до повільного росту, більш доброякісного перебігу, і є генетично стабільним. Пухлини яєчників постійно зазнають морфологічних змін і перетворюються на РЯ після проходження проміжної фази (граничні пухлини). Патогенез раку яєчників типу I проходить за традиційним шляхом: кістозні включення епітеліальної поверхні яєчників на поверхні яєчників, які отримують стимуляцію проліферації з навколишнього середовища, з часом трансформуються у ракові клітини. Найпоширенішими генетичними змінами раку яєчників типу I є мутації генів KRAS та BRAF, обидві з яких можуть активувати онкогенний шлях протеїнкіназ, що активуються мітогенами (MAPK), а також мутації ERBB2, CTNNB1, PTEN, PIK3CA, ARID1A та PPP2R1A. Каскад MAPK - бере участь у різних клітинних функціях, включаючи проліферацію клітин, диференціювання та міграцію клітин. Контрольована регуляція MAP-кіназного каскаду включається в клітинну проліферацію та диференціювання, тоді як нерегульована активація спричинює онкогенез. Пухлини I типу рідко містять мутації TP53 [36-38].

На відміну від РЯ типу I, вважається, що ураження раку яєчників II типу виникає ззовні яєчників, одним з таких шляхів є маткові труби. Для РЯ II типу, як правило, характерний більш агресивний ріст, він є генетично нестабільним і зазвичай діагностується на пізніх стадіях. Більшість РЯ II типу демонструють мутації генів TP53 (50-80 %), також надмірну експресію генів HER2/neu (10-20 %) та АКТ (12-18 %). Майже половина всіх видів РЯ II типу асоціюється з мутаціями генів BRCA1/2. Попередники ракових клітин II типу можуть походити з маткових труб, де комбінація мутацій TP53 та екологічних стресорів, таких як запальні цитокіни, викликають неопластичні зміни у секреторних епітеліальних клітинах маткових труб. Проведені дослідження довели, що джерелом серозної карциноми яєчників є епітелій маткової труби,

який імплантується в яєчник, а не поверхневий епітелій яєчників, як вважалося раніше [11, 12, 39, 40].

Основним недоліком цієї дуалістичної моделі є те, що вона об'єднує пухлини типу I та світлоклітинну і муцинозну карциноми, що мають досить гетерогенну природу. Отже, канцерогенез різних пухлин яєчників не може бути зведений до дуалістичної моделі типу I та II, яка має бути застосована лише до серозних карциномів яєчників (низького та високого ступеня злоякісності).

Злоякісна неоплазія клітин яєчників відбувається внаслідок сумісної дії онкогенів та генів супресорів. Порушення функції гена-супресора пухлинного росту TP53 викликає накопичення патологічного білка p53. Мутація гена TP53, який в нормі функціонує як основний «захисник» генома, призводить до порушення внутрішньоклітинних механізмів регуляції клітинного циклу, блокуючи апоптоз, і, таким чином, сприяє пухлинному росту. Транскрипційний фактор p53 виявляє ушкодження ДНК, що виникли під дією зовнішніх агентів, блокує клітинний цикл в фазах G1, G2, тим самим, створюючи умови для репарації пошкодженої молекули ДНК і запобігаючи появі мутацій в клітинах. Якщо робота репараційних систем порушується, TP53 запускає апоптоз. Таким чином, пухлинний супресор p53 координує основні процеси збереження геному, будучи важливим компонентом системи контролю ушкоджень в клітині. Існують дослідження, які відзначають наявність прямого взаємозв'язку між збільшенням експресії p53, наростанням морфологічної атипії і ступеня злоякісності. Серед генів-супресорів пухлинного росту також слід розглянути ген-супресор пухлинного росту p16 / CDKN2A. CDKN2A і його продукт (білок p16) контролює тривалість клітинного циклу і вірну послідовність його фаз. Циклінзалежні кінази (CDK) - це група білкових молекул, які приймають участь в процесах регуляції клітинного циклу за допомогою фосфорилування регуляторних білків, що відбувається при взаємодії CDK з цикліном (активаторною субодиницею). Збільшення внутрішньоклітинної концентрації циклінів і фосфорилування

певних амінокислотних залишків забезпечує регуляцію активності CDK. Хвилі активації CDK сприяють зміні фаз клітинного циклу G1-S. Втрата білка p16 через мутації відповідного гена призводить до блокування сигнальних шляхів, опосередкованих циклінами, в зв'язку з чим, втрачається контроль над клітинним циклом, активуються гени, що зумовлюють входження клітини в S-фазу клітинного циклу, що було доведено в експерименті. Порушення в G1-фазі і G1/S-контрольній точці призводять до неконтрольованої клітинної проліферації, росту пухлин [41-43].

Таким чином актуальним є поглиблене вивчення експресії низки молекулярно-біологічних маркерів на різних етапах пухлинного росту в яєчниках, в тому числі з метою прогнозування перебігу хвороби та реакції на спеціальне лікування.

1.2. Загальні принципи діагностики, лікування та прогнозування клінічного перебігу раку яєчників

1.2.1. Загальні принципи діагностики раку яєчників

Пізня маніфестація та відсутність патогномонічних ознак зумовлюють діагностику РЯ переважно на III та IV стадіях. Характерними неспецифічними проявами РЯ є скарги на підвищену стомлюваність, схуднення, задишку, порушення травлення та дефекації, дизуричні явища, тазові та абдоминальні болі та збільшення живота й набряки нижніх кінцівок за рахунок зростання пухлини та розвитку асцити. Серед пацієток з даними симптомами, повинна розглядатись можливість патології яєчників, особливо, якщо ці скарги з'явилися нещодавно або мають велику частоту прояву (більше 12 днів на місяць). Хоча розглядається можливість моніторингу пацієток з групи високого ризику появи РЯ (наприклад, носії BRCA мутацій та пацієтки з обтяженим сімейним анамнезом), на поточний момент доведена відсутність його ефективності. Також жодна з професійних спільнот не рекомендує

рутинний скринінгу РЯ серед загальної популяції. Діагностичний маршрут пацієнок з РЯ починається з фізикальних методів обстеження, що доповнюються інтраскопічними та лабораторними методами [5, 44].

Основним інтраскопічним методом в діагностиці РЯ на першому етапі досі залишається ультразвукове дослідження. Основними ультразвуковими критеріями злякисного утворення яєчників є неправильної форми солідні утворення, наявність асцитів, наявність не менше чотирьох папілярних розростань, мультилокулярні солідні пухлини неправильної форми діаметром більше 100 мм та дуже сильний кровотік в утворенні (4 за кольоровим балом при доплерометрії). Припустити доброякісний характер утворення дозволяє наявність наступних критеріїв: монолокулярне утворення, присутність солідного компонента до 7 мм діаметром, присутність акустичних тіней, мультилокулярні пухлини з рівною поверхнею та найбільшим діаметром менше 100 мм та відсутність кровотоку (1 за кольоровим балом при доплерометрії). При наявності злякисних та доброякісних ультразвукових ознак одночасно, пацієнтка потребує дообстеження за допомогою інших методів візуалізації. Уточнення локалізації та розповсюдженості пухлинного процесу потребує застосування більш чутливих методів, таких як комп'ютерна (СТ) та магнітно-резонансна томографія (MRI) малого таза та черевної порожнини. Діагностичну цінність цих досліджень значно збільшує використання внутрішньовенного контрастування при відсутності протипоказань [45-47]. Остаточне стадіювання РЯ потребує візуалізації віддалених метастатичних уражень за допомогою рентгенографії та СТ грудної порожнини. Перспективними методами візуалізації віддалених метастазів також є позитронно-емісійна томографія (PET/СТ) та магнітно-резонансна томографія з використанням дифузно-зваженої візуалізації (DWI/MRI), з перевагою останнього в більшості досліджень. За даними авторів, використання DWI/MRI методики дозволяє значно збільшити частоту виявлення віддалених метастазів, ураження ЛВ та очеревини в порівнянні з СТ та PET/СТ [48-50].

До лабораторних методів дослідження відноситься визначення ракового антигена 125 (CA-125) та інших пухлинних маркерів, таких як епідімімальний протеїн людини 4 (HE-4), інгібін, бета-хоріонічний гонадотропін людини (β -hCG), альфа-фетопротеїн, лактат дегідрогенази, карциноембріональний антиген (CEA) та раковий антиген 19-9 (CA19-9). За даними літератури, визначення даних маркерів ізольовано має досить низьку діагностичну цінність в наслідок їх низької специфічності, проте, в комплексі з інтраскопічними методами дослідження вони мають велике значення у діагностиці та моніторингу РЯ під час лікування [51-56].

Великого розвитку отримали програмні алгоритми, які дозволяють з вірогідністю більше 80 % встановити наявність злоякісних утворень яєчників спеціалістами ультразвукової та MRI діагностики та направити пацієнтку в спеціалізовані онкологічні заклади. Одним з найбільш точних є алгоритм ADNEX, розроблений Міжнародною групою аналізу пухлин яєчників (IOTA), що комбінує аналіз ультразвукових ознак утворення та рівня CA-125, який допомагає диференціювати II-IV стадію раку яєчників від метастатичних пухлин яєчників та РЯ I стадії від II-IV стадії [57].

Перспективними для формування груп ризику та визначення подальшої тактики лікування РЯ також є генетичні дослідження на наявність мутацій генів BRCA 1 та BRCA 2, визначення дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), а також мутацій MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 та EPCAM генів, які зумовлюють синдром Лінча [11, 12, 15-18].

Онкологічне лікування та прогноз раку яєчників залежать від стадії раку. Стадія раку – це міра поширення раку з місця походження. Для раку яєчників рекомендації щодо стадіювання визначаються FIGO (Міжнародною федерацією гінекології та акушерства) [58]. Стадію раку яєчників визначають на доопераційному обстеженні та у результаті проведення хірургічних втручань. Стадія раку яєчників визначає підходи до лікування, а також є найважливішим фактором у прогнозі раку яєчників. Більшість епітеліальних раків яєчників діагностуються на пізніх стадіях і лікуються комбіновано.

Незважаючи на агресивне лікування, виживаність пацієток із III-IV стадіями епітеліального раку яєчників залишається низькою, тому потрібні більш ефективні діагностичні та терапевтичні підходи.

Розповсюдження пухлинного процесу по очеревині потребує більш точної оцінки, яка впливає на подальшу тактику лікування пацієток. Найбільш зручним методом цього є визначення індексу перитонеального карциноматозу (peritoneal cancer index - PCI), запропонованого P.Sugarbaker, яке проводиться в ході інтраопераційної ревізії черевної порожнини. Визначення індексу засновано на підсумовуванні балів при вимірюванні розмірів вогнищ - від 0 до 3 (Lesion size - LS) і їх локалізації, які визначаються в кожній з 13 областей черевної порожнини. В перспективі розглядається стадіювання за PCI за допомогою інтраскопічних методів дослідження, як альтернатива діагностичній лапароскопії [59-65].

Цифрове позначення та локалізація пухлинних вузлів для розрахунку PCI:

- 0 - центральна область - великий чіпець, поперечна ободова кишка;
- 1 - праве підребер'я - верхня поверхня правої долі печінки, очеревина піддіафрагмальної поверхні зправа;
- 2 - епігастрій - малий чіпець, ліва доля печінки, серповидна зв'язка печінки;
- 3 - ліве підребер'я - очеревина піддіафрагмальної поверхні зліва, хвіст підшлункової залози, селезінка, передня та задня поверхня шлунку;
- 4 - лівий фланк - низхідний відділ товстої кишки, лівий бічний канал;
- 5 - ліва здухвинна область - черевна стінка латеральніше сигмоподібної кишки;
- 6 - малий таз - яєчники, маткові труби, матка, сечовий міхур, дугласів простір, ректосигмоїдний перехід, пряма кишка;
- 7 - права здухвинна область - черевна стінка латеральніше сліпої кишки, сліпа кишка, червоподібний відросток;

- 8 - правий фланк - висхідний відділ товстої кишки, правий бічний канал;
- 9 - початкові відділи порожньої кишки;
- 10 - кінцеві відділи порожньої кишки;
- 11 - початкові відділи клубової кишки;
- 12 - кінцеві відділи клубової кишки.

Розмір ураження:

- 0 - відсутні макроскопічні ураження;
- 1 - пухлинні вузли до 5 мм;
- 2 - пухлинні вузли 5 - 50 мм;
- 3 - пухлинні вузли більше 50 мм.

1.2.2. Загальні принципи лікування раку яєчників. Поняття комбінованого лікування, етапності та інтенсивності комбінованого лікування

Основними методами спеціального лікування епітеліального РЯ є хірургічний і хіміотерапевтичний. Зміна парадигми лікування розповсюдженого РЯ, що спостерігається протягом останніх десятиліть, супроводжується впровадженням нових активних способів комбінованого лікування хворих. За своїми патофізіологічними властивостями дані пухлини відносно добре відповідають на циторедуктивне (оперативне та хіміотерапевтичне) лікування. Будь-яке зменшення загальної пухлинної маси має певний вплив на загальну виживаність (OS) пацієнток, проте онкологічні результати спеціального лікування прямо залежать від радикальності хірургічного втручання [66, 67] та інтенсивності хіміотерапевтичного лікування [68, 69].

Розміри залишкової пухлинної маси після циторедуктивного втручання є важливим прогностичним фактором OS таких пацієнток. В основу поняття циторедуктивного втручання, запропонованого Paul H. Sugarbaker, покладено

принцип максимального видалення макроскопічно видимої пухлинної маси із черевної порожнини з метою досягнення мінімального мікроскопічного рівня резидуального інтраперитонеального пула пухлинних клітин. Збільшення радикальності оперативного втручання у пацієток з розповсюдженим РЯ пов'язане зі збільшенням OS та безрецидивної виживаності (PFS), проте може призводити до подовження післяопераційного відновлення та відкладання ініціації ад'ювантного хіміотерапевтичного лікування (ACT). Зв'язок інтервалу від операції до початку ACT з OS і PFS досліджується, однак, оптимальний інтервал досі не визначений. Досі актуальними залишаються також питання етапності комбінованого лікування, об'ємів стандартних хірургічних втручань та загальної інтенсивності комбінованого лікування, тобто інтервалу часу між кожним з його етапів.

Інтраопераційна дисемінація пухлинних клітин є однією з причин росту резидуальних мікрометастазів у інтервалі між хірургічною резекцією пухлини та хіміотерапевтичним лікуванням, які є найбільш чутливими до хіміотерапевтичного лікування. Важливим чинником росту резидуальної пухлинної маси може бути імунна супресія у ранньому післяопераційному періоді та продукція протизапальних цитокінів. Механічний вплив на пухлинну масу викликає зміни у клітинній структурі, мікрооточенні пухлинних клітин, їх участі у циклі клітинного поділу, а також у метастатичному процесі. Збільшення питомої ваги мітотично активних клітин також робить їх більш чутливими до хіміотерапевтичних препаратів, що впливають на цикл поділу клітини (наприклад таксани). Ще одним фактором, який впливає на збільшення швидкості зростання резидуальних пухлинних клітин, є збільшення продукції факторів ангіогенезу.

Важливими прогностичними факторами затримки початку хіміотерапевтичного лікування у хворих є післяопераційні ускладнення, що часто обумовлені максимально агресивним хірургічним підходом задля досягнення індексу повноти циторедукції - 0 (CC-0 - або повна циторедукція) і, як наслідок, тривалі строки перебування у хірургічному стаціонарі. Великий

вплив на можливості ранньої ініціації ад'ювантної хімієтерапії мають лікувальні можливості онкологічного центру, які визначають період післяопераційного відновлення пацієнта та збільшення варіантів подальшого лікування залишкової хвороби.

1.2.3. Особливості медикаментозного лікування раку яєчників

Протягом останніх десятиліть спостерігається прогрес у лікуванні та діагностиці РЯ. Можливості кращої біологічної характеристики пухлини, сучасні досягнення інтраскопічних методів дослідження, широкий спектр варіантів лікування дозволяють точніше стадіювати РЯ та застосовувати персоналізований підхід.

Згідно із діючими протоколами лікування РЯ [5, 44], для усіх стадій за FIGO в залежності від гістологічного типу пухлини показано проведення ад'ювантної хімієтерапії (АСТ).

Для I стадії РЯ показано проведення АСТ у моно режимі карбоплатином (6 курсів) або у комбінації карбоплатин/паклітаксел (мінімум 3 курси, для стадії IC - 6 курсів). Для серозної карциноми низького ступеня злоякісності стадії IA, муцинозної карциноми G1-G2 (експансивна інвазія) IA стадії, ендометріюїдної карциноми G1-G2 (експансивна інвазія) IA стадії АСТ не показане.

Для II, IIIA, IIIB стадій показано проведення АСТ у 3-тижневому режимі карбоплатин AUC 5/6 (AUC - (area under the curve) + паклітаксел 175 мг/м², 6 циклів.

Для IIIС-IV стадій РЯ при протипоказаннях до первинного циторедуктивного втручання хворим показано проведення неоад'ювантного хімієтерапевтичного лікування (НАСТ) (3-тижневий режим карбоплатин/паклітаксел). Опціонально у неоад'ювантному режимі може бути призначений бевацизумаб (моноклональне антитіло, що являє собою анти-судинний фактор росту (анти-VEGF).

До складу АСТ на ІІС-ІV стадіях РЯ входить 3-тижневий режим карбоплатин (AUC 5/6) - фармакокінетичний параметр, що визначає концентрацію препарату та є необхідним для розрахунку дози препарату у залежності від кліренсу креатину за формулою: доза препарату (мг) = [кліренс креатиніну (мл / хв) + 25] x AUC) у комбінації з паклітакселом 175 мг/м². Також у доповненні до комбінації карбоплатин/паклітаксел може бути призначений бевацизумаб (15 мг/кг або 7,5 мг/кг кожні 3 тижні тривалістю максимум 15 місяців). При використанні 1-тижневого режиму карбоплатину (AUC 2) + паклітаксел 60 мг/м², 6 циклів отримані дані свідчать про кращу якість життя у пацієток та знижену токсичність (нейропатія, алопеція та інш.) у порівнянні зі стандартним 3-тижневим режимом і може розглядатися як варіант NACT та АСТ.

Пацієткам з рецидивним РЯ з очікуваною позитивною відповіддю на терапію препаратами платини призначають відповідні режими з препаратами платини та бевацизумабом у випадках необхідності, симптоматичної відповіді, якщо проти нього немає протипоказань. Додавання бевацизумабу до неплатинових схем з пігельованим ліпосомальним доксирубіцином, паклітакселом або топотеканом подовжує період без прогресії, а також демонструє клінічне поліпшення стану пацієток (зменшення асцити та поліпшення шлунково-кишкових симптомів). Не існує уніфікованого рішення щодо рекомендованої тривалості лікування при рецидивному РЯ.

У випадку виявлення первинної або вторинної платинорезистентності РЯ слід призначати неплатинову терапію, виходячи з профілю її токсичності та вибору пацієтки. Неплатинова терапія у більшості досліджень призначається до настання прогресії або реалізації токсичного ефекту [70, 71].

Хоча таргетна анти-VEGF терапія стала стандартом лікування при РЯ, спроби виявити прогностичні молекулярні біомаркери є невдалими [72, 73]. На даний момент тільки клінічні маркери (стадія, циторедуктивний статус, наявність асцити) мають доведену прогностичну користь у відборі пацієток для лікування бевацизумабом на першій лінії, тому необхідні перспективні

дослідження, що оцінюють прогностичні біомаркери користі бевацизумабу. Актуальним залишається визначення молекулярних маркерів, які допоможуть клінічним онкологам визначити тих, хто повинен, і ще важливіше, тих, хто не повинен отримувати анти-VEGF терапію.

Ще одним перспективним медикаментозним методом лікування РЯ є використання PARP-інгібіторів. Полі-(АДФ-рібоза)-полімерази (PARP) - це ензими, що відіграють багатофункціональну роль у клітинних процесах, включаючи реплікацію ДНК, репарацію, генну транскрипцію, клітинну проліферацію та апоптоз. Використання PARP-інгібіторів може бути ефективним по відношенню до пухлин з дефектом репарації ДНК. Стандартні протоколи не включають в себе призначення PARP-інгібіторів, однак, існує велика кількість досліджень, що демонструють їх високу потенційну ефективність у лікуванні РЯ. Інгібітори PARP, такі як олапаріб та рупаріб, використовуються в клінічних етапах досліджень у випадках рецидивного епітеліального РЯ з дефектами репарації ДНК, залежними від гомологічної рекомбінації [74-77]. Доведена клінічна користь PARP інгібіторів у пацієнок без виявлених дефектів відомих генів гомологічної рекомбінації. Також у дослідженнях була підтверджена ефективність використання інгібіторів PARP у лікувальній пухлин з BRCA мутаціями. Ефективність застосування інгібіторів PARP доведена у пацієнок із зародковими або соматичними мутаціями BRCA1 та BRCA2, в монорежимі, в якості підтримуючої терапії після відповіді на хіміотерапію першої лінії та у випадку рецидива [78-80].

Отже, незважаючи на те, що прогрес у медикаментозному лікуванні РЯ є обнадійливим, існує ряд невирішених питань, які необхідно подолати для подальшого покращення результатів лікування РЯ.

1.2.4. Інтраперитонеальне введення хіміотерапевтичних препаратів та внутрішньочеревна гіпертермічна хіміперфузія

Аналіз доцільності інтраперитонеального введення цитостатичних протипухлинних препаратів при злоякісних пухлинах черевної порожнини бере свій початок у 1955 р., коли Weisberger et al. опублікували дослідження по внутрішньочеревному введенні хлоретиламінів при асциті злоякісної етіології [81].

Роль внутрішньочеревної хіміотерапії (ІР) полягає у максимальному проникненні цитостатиків у пухлинну тканину для досягнення більшої локальної цитотоксичності з меншою системною. Згідно із чинними протоколами лікування РЯ, ІР може бути застосована у комбінації з системною хіміотерапією в ад'ювантному режимі [5, 44]. Використання ІР збільшує OS та PFS при поширеному РЯ, ІР у комбінації із системною хіміотерапією в неoad'ювантному режимі асоційована із більшою частотою досягнення повної циторедукції при інтервальних циторедуктивних оперативних втручаннях [82]. Однак, зважаючи на потенціальні ускладнення, пов'язані з наявністю катетера в черевній порожнині, та підвищену локальну токсичність ІР у порівнянні із системною АСТ (біль, лихоманка, інфекційні ускладнення, прояви гастроінтестинальної токсичності, ниркова та печінкова токсичність) вибір шляху та схеми введення хіміпрепаратів має бути персоналізованим.

ІР, що проводиться з використанням стабільно високої температури розчину цитостатиків та їх постійною циркуляцією має назву гіпертермічна інтраперитонеальна хіміперфузія (НІРЕС). Гіпертермія збільшує проникну здатність хіміпрепаратів через міжклітинне середовище навколо мезотеліоцитів очеревини та може впливати на чутливість пухлинних клітин до цитостатиків внаслідок погіршення репарації ДНК. Гіпертермія також провокує клітинний апоптоз та активує протеїни теплового шоку, які служать кіназами для природних клітин-кілерів, пригнічує неоангіогенез та має безпосередній цитотоксичний ефект, сприяючи денатурації клітинних білків

[83]. Підвищення температури міжклітинного матриксу в товщі пухлини призводить до більшого накопичення цитостатиків групи платиноїдів в стійких до платини клітинних лініях пухлини, що може зумовлювати додозалежний цитотоксичний ефект.

Деякі публікації асоціюють ефект гіпертермії при НІРЕС з пригніченням ферменту супероксиддисмутази, що є потужним антиоксидантним агентом, що каталізує інактивацию супероксид-аніону кисню (O_2^-), перекису водню (H_2O_2) та гідроксильних радикалів (HO^-) і, відповідно, призводить до подолання клітинами пухлини окислювальної стерсорної дії цитостатичних препаратів. Ефект НІРЕС при цьому спостерігається на глибині до 3-5 мм [85]. Інтраперитонеальна хімієтерапія в умовах гіпертермії має більшу здатність до проникнення через перитонеальний бар'єр у заочеревинний простір, де при РЯ можуть також бути пухлинні метастази. Крім того, злуковий процес після циторедуктивного хірургічного втручання потенційно перешкоджає рівномірному розподілу розчину цитостатиків, які вводяться в черевну порожнину в післяопераційному періоді, що нівелюється проникною здатністю хімієперпаратів. Це в свою чергу зумовлює підходи до застосування НІРЕС, як безпосереднього завершального етапу циторедуктивного оперативного втручання, виконаного в повному обсязі та з досягненням максимального вісцероадгезіолізису при наявності первинного злукового процесу.

Актуальний протокол NCCN пропонує гіпертермічну внутрішньочеревну хімієтерапію (НІРЕС) цисплатином (100 мг/м²) для III стадії РЯ при інтервальному циторедуктивному втручанні [5]. На противагу цьому, за висновками Консенсусної конференції Європейського товариства медичної онкології та Європейського товариства гінекологічної онкології, проведеної у квітні 2023 року, НІРЕС не є стандартом лікування, як терапія першої лінії для РЯ [44].

Суперечливі результати загальної та безрецидивної виживаності, відсутність чітких протоколів застосування НІРЕС для пацієток з первинним

та рецидивним РЯ та значна варіативність описаних в літературі технік виконання процедури та використаних цитотоксичних агентів потребує подальшого дослідження. НІРЕС на різних етапах лікування (у неoadювантному режимі, після виконання циторедуктивних втручань) є перспективним напрямом лікування пацієнок з розповсюдженим РЯ, який потребує подальшого вивчення та стандартизації підходу [86-98].

1.3. Молекулярно-біологічні основи медикаментозної резистентності раку яєчників та потенційні можливості її подолання

На момент встановлення діагнозу РЯ приблизно у 3/4 пацієнок спостерігається III-IV стадія захворювання за FIGO, що призводить до низького рівня п'ятирічної виживаності. Початкова відповідь на хімієтерапію на основі препаратів платини здебільшого досягає 80 %, але у більшості пацієнок із пізніми стадіями остаточний рецидив і смерть спричинені набутою медикаментозною резистентністю. Механізми резистентності до препаратів платини, як основи хімієтерапевтичних схем першої лінії в лікуванні РЯ, багатофакторні та включають генетичні та епігенетичні зміни, а також імунні та екологічні фактори, які часто включають більше одного механізму резистентності [99].

Дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК) є основною мішенню протипухлинних препаратів на основі платини, і здатність клітини розпізнавати та відновлювати спричинене медикаментами пошкодження ДНК може впливати на їх чутливість або стійкість до хімієтерапії платиноїдами. Основним механізмом, за допомогою якого платиноїди здійснюють цитотоксичну дію, є утворення моноаддуктів ДНК, які виникають через ковалентне зв'язування з перехресними нуклеотидами ДНК. Вони можуть відбуватися як на тому самому ланцюзі ДНК, так і на протилежних ланцюгах, утворюючи міжланцюгові зшивання, які блокують синтез і транскрипцію ДНК, якщо не відбувається репарація.

Механізм відповіді на пошкодження ДНК активується за наявності пошкоджень. Реакція на пошкодження ДНК складається з кількох сигнальних шляхів, відповідальних за припинення клітинного циклу. Залежно від серйозності пошкодження ДНК відбувається або відновлення ДНК, або активація апоптозу для клітин, які мають пошкодження ДНК, що не підлягають ремонту. Описано шість основних шляхів репарації ДНК: репарація невідповідності (MMR), репарація ексцизією основи, репарація ексцизією нуклеотидів (NER), гомологічна рекомбінація, негомологічне з'єднання кінців і анемія Фанконі [100].

Білок ексцизійної репарації групи перехресної комплементу 1 (ERCC1) є критично важливим білком у шляху ексцизійної репарації нуклеотидів. Ключова роль NER у видаленні індукованих платиною пошкоджень ДНК була припущена через велику чутливість до цитотоксичного ефекту платиноїдів клітин, у яких відсутній функціональний ERCC1. Було показано, що клітини епітеліального раку яєчників, які отримували неoad'ювантну хіміотерапію (NACT), показали дворазове збільшення експресії ERCC1 порівняно з групами без NACT. Ось чому ERCC1 був найбільш дослідженим потенційним біомаркером терапевтичної відповіді на геномному рівні (аналіз однонуклеотидних поліморфізмів), на рівні транскрипції (ПЛР зі зворотною транскриптазою) і на рівні білка (імуногістохімія - ІНС) для різних типів пухлин, у ретроспективних і проспективних дослідженнях. Однак результати деяких досліджень були контрверсійними [101-103].

Мікросателітна нестабільність (MSI) присутня в значній частині ендометріодних РЯ, також може виникати в інших підтипах пухлин яєчників. Дефіцит MMR або MSI зазвичай охоплює всю масу пухлини, що свідчить про те, що інактивація MMR відбувається на ранніх стадіях онкогенезу раку яєчників [104]. Дослідження дефіциту білків репарації невідповідності, мікросателітної нестабільності та синдрому Лінча широко використовується при раку ендометрія, але дослідження значно обмежені щодо його значення

при епітеліальному раку яєчників [105]. При раку яєчників відсутні дані про внутрішньопухлинну гетерогенність дефіциту MMR або MSI. Від 7 % до 16 % РЯ мають MMRd за ІНС або MSI, відповідно, хоча наукові роботи, у яких використовуються обидві методики, не демонструють, що якась із технік дослідження є більш інформативною. Це клінічно значуще, оскільки ці види раку потенційно піддаються імунотерапії - лікуванню, яке показало високу ефективність при різних солідних карциномах з MMRd [106].

Інтервальна циторедуктивна хірургія (IDS) є варіантом для лікування пацієток із прогресуючим РЯ. Рандомізовані дослідження показали однакові показники виживаності при первинній повній циторедуктивній хірургічній операції (PDS) і при IDS. NACT з подальшим IDS може збільшити частоту досягнення оптимальної циторедукції та зменшити частоту виникнення післяопераційних ускладнень в наявних дослідженнях. Але чи може це покращити загальну виживаність та безрецидивну виживаність у порівнянні з PDS із наступною хімієтерапією у пацієток із РЯ FIGO IIIc та IV стадій, все ще потребує перевірки шляхом проведення рандомізованих контрольованих досліджень. Однією з проблем, пов'язаних із IDS, є потенційно вищий ризик формування резистентності до препаратів платини при лікуванні пацієток із більшим пухлинним об'ємом [107-109].

Гіпертермія, ще один багатообіцяючий лікувальний агент, що затримує відновлення пошкодженої ДНК, викликаного платиноїдами або доксорубіцином, діючи на різні шляхи репарації що блокують поліАДФ-рибозилування гістонів [110]. Крім того, гіпертермія блокує модифікацію гістонів з подібною ефективністю, як фармакологічні інгібітори PARP (PARPi), спричиняючи порівняну затримку відновлення ДНК та індукцію дволанцюгових розривів після хімієтерапії. Легка гіпертермія (41–42,5 °C) індуктує деградацію BRCA2 і пригнічує гомологічну рекомбінацію. Було продемонстровано, що гіпертермія може бути використана для сенсibiliзації хімієнативних пухлинних клітин, здатних до рекомбінації, до інгібіторів

PARP-1 і що цей ефект може бути посилений інгібуванням білка теплового шоку [111-113].

1.4. Моніторинг та прогнозування клінічного перебігу раку яєчників

Рецидив захворювання може бути виявлений клінічно (наприклад, тазові болі, втрата ваги), біохімічно (підвищений рівень СА-125) та / або за допомогою інтраскопічних методів. Після виконання первинної хірургії та хімієтерапії у пацієток з усіма стадіями РЯ, які отримали повну відповідь, стандартною рекомендацією є спостереження для моніторингу рецидиву захворювання. Пацієток слід інформувати про ознаки та симптоми, що свідчать про рецидиви (наприклад, тазовий біль, здуття живота, рання ситість, кишкова непрохідність, втрата ваги, втома). Пацієток, які перенесли операцію, що зберігають фертильність, слід контролювати за допомогою комп'ютерної, магнітнорезонансної томографії та ультразвукового дослідження черевної порожнини та таза. Після настання менопаузи слід розглянути питання про проведення другого етапу оперативного втручання. Якщо рівень СА-125 на початку лікування був підвищеним, рекомендується вимірювати його під час моніторингу. Прогностична цінність СА-125 за даними багатьох досліджень досить висока на відміну від досить низької діагностичної цінності [51, 52, 54, 55, 56].

Актуальним питанням є розроблення моделей, що допомагають прогнозувати перебіг РЯ та передбачати рецидивування захворювання [114-124]. Особливої уваги потребують дослідження, які визначають критерії відбору пацієток для потенційно успішного комбінованого лікування з досягненням стійкої ремісії. Подальшого дослідження потребують патерни та причини рецидивування РЯ в залежності від наявності післяопераційної мікроскопічної резидуальної хвороби. Наявні дослідження акцентують увагу на необхідності формування критеріїв для правильного підбору пацієток, які

можуть отримати кращі результати від циторедуктивного оперативного втручання та тих, кому потрібне альтернативне лікування.

Члени асоціації AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie) розробили прогностичну модель виконання повної повторної циторедукції (AGO-Score) [125]. Відповідно до цієї моделі, незалежними факторами, які визначають можливість виконання повної повторної циторедукції, є мінімальний асцит на момент рецидиву (не більше 500 мл; $p < 0,001$); відсутність залишкової пухлини після першої операції або I-II стадія РЯ, якщо немає даних про залишкову пухлину ($p < 0,001$); оцінка за шкалою Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (п'ятибальна шкала оцінки загального стану онкологічного хворого) на момент рецидиву - 0 балів ($p < 0,001$).

В залежності від гістологічного типу пухлини та її біологічних властивостей різна чутливість до хіміотерапевтичних препаратів визначає різне значення кожного з етапів комбінованого лікування та дозволяє передбачити відповідь на кожен з них.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих, залучених до ретроспективного дослідження

У дисертаційне дослідження залучені результати клінічного обстеження та лікування 140 хворих на серозні аденокарциноми яєчників III-IV стадій за FIGO, які перебували на стаціонарному лікуванні протягом 2013-2024 рр на базі Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету. Дослідження ретроспективне когортне.

Хворі спостерігалися на усіх етапах діагностики, лікування та подальшого спостереження до формування рецидиву пухлини з подальшим лікуванням до досягнення ремісії чи смерті від пухлинної прогресії чи не пов'язаних з ростом пухлини причин.

Залежно від виконаного клінічного маршруту хворих можна розділити на 3 основні групи:

1-а група (контроль) - хворі, яким була виконано PDS в повному обсязі та АСТ першої лінії, в яких протягом періоду спостереження було зафіксовано рецидив захворювання з подальшим виконанням вторинного циторедуктивного оперативного втручання (SDS) та АСТ - 105 хворих.

2-а група (HIPEC при PDS) - хворі, яким була виконано PDS в повному обсязі з HIPEC та АСТ першої лінії, в яких протягом періоду спостереження було зафіксовано рецидив захворювання з подальшим виконанням SDS та АСТ - 15 хворих.

3-я група (HIPEC при SDS) - хворі, яким була виконано PDS в повному обсязі та АСТ першої лінії, в яких протягом періоду спостереження було зафіксовано рецидив захворювання з подальшим виконанням SDS + HIPEC та АСТ - 20 хворих.

Усі хворі були проінформовані та надали згоду на участь в науково-дослідницькому процесі та використання їх клінічної інформації відповідно до Кодексу етики Всесвітньої медичної асоціації WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, редакцій 2013 - 2024 років, в залежності від дати госпіталізацій пацієнток.

Середній вік хворих 1-ї групи (контроль) ($58,0 \pm 11,8$) року, хворих 2-ї групи (HIPEC при PDS) ($57,7 \pm 12,0$) року, 3-ї групи (HIPEC при SDS) ($51,9 \pm 10,5$) року - $p > 0,05$. Загальна клініко-анамнестична характеристика хворих на рецидивний РЯ наведена у таблицях 2.1 та 2.2. Розглядалися аліментарний статус, наявність менопаузи на момент встановлення діагнозу та порушень менструальної функції, обтяженість репродуктивного та сімейного анамнезу, наявність супутньої ендокринної патології, патології молочних залоз та вторинної анемії. За кожним з показників визначена статистична однорідність груп ($p > 0,05$).

Таблиця 2.1

Клініко-анамнестична характеристика хворих

Критерій	Загальний показник, n=140		Група хворих					
			1-а група (контроль), n=105		2-а група (HIPEC при PDS), n=15		3-я група (HIPEC при SDS), n=20	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Середній вік хворих, роки	55,9±11,4		58±11,8		57,7±12		51,9±10,5	
Гіпотрофний аліментарний статус	11	7,9	7	6,7	2	13,3	1	5
Гіпертрофний аліментарний статус	45	32,1	34	32,4	5	33,3	7	35

Продовження табл. 2.1

Критерій	Загальний показник, n=140		Група хворих					
			1-а група (контроль), n=105		2-а група (HIPEC при PDS), n=15		3-я група (HIPEC при SDS), n=20	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Обтяжений репродуктивний анамнез	26	18,6	20	19	3	20,0	4	20
Обтяжений сімейний анамнез	13	9,3	10	9,5	2	13,3	1	5
BRCA 1/2 позитивний статус	9	6,4	7	6,7	1	6,7	1	5
Супутня ендокринна патологія	47	33,6	37	35,2	6	40	5	25
Супутня патологія молочних залоз	55	39,3	42	40	6	40	8	40
Супутня вторинна анемія	19	13,6	15	14,3	1	6,7	4	20

Стадію пухлинного процесу визначали відповідно до Міжнародних класифікацій TNM 8-го видання (2017р.) та FIGO (2022р.). Стадіювання хворих представлено в таблиці 2.2. Серед обстежених хворих 1-ї групи (контроль) III стадію мали 93 хворих (з них IIIA - 10 (9,5 %), IIIB - 15 (14,3 %), IIIC - 68 (64,8 %) хворих відповідно - $p > 0,05$ між групами), IVB стадію мали 12 хворих - $p > 0,05$ між групами). Серед обстежених хворих 2-ї групи (HIPEC при PDS) III стадію мали 13 хворих (з них IIIA - 2 (13,3 %), IIIB - 1 (6,7 %), IIIC - 10 (66,7 %) хворих відповідно - $p > 0,05$ між групами), IVB стадію мали 2 хворих - $p > 0,05$ між групами). Серед обстежених хворих 3-ї групи

(HIPEC при SDS) III стадію мали 17 хворих (з них IIIA - 1 (5 %), IIIB - 3 (15 %), IIIC - 13 (65 %) хворих відповідно - $p>0,05$ між групами), IVB стадію мали 3 хворих відповідно - $p>0,05$ між групами). У більшості пацієток на момент первинного виявлення раку яєчників у всіх трьох групах була визначена IIIC стадія.

Ступінь злоякісності видалених пухлин був низький (low grade) у 96 (68,6 %) хворих (1-а група (контроль) - 73 (69,5 %), 2-а група (HIPEC при PDS) - 10 (66,7 %), 3-я група (HIPEC при SDS) - 13 (65 %) - $p>0,05$). Ступінь злоякісності був високим (high grade) у 44 (31,4 %) хворих (1-а група (контроль) - 32 (30,5 %), 2-а група (HIPEC при PDS) - 5 (33 %), 3-я група (HIPEC при SDS) - 17 (35 %) - $p>0,05$). Одже, найчастіше у хворих визначали пухлини низького ступеня злоякісності.

Таблиця 2.2

Стадіювання хворих

Критерій	Загальний показник, n=140		Група хворих					
			1-а група (контроль), n=105		2-а група (HIPEC при PDS), n=15		3-я група (HIPEC при SDS), n=20	
	n	%	n	%	n	%	n	%
III стадія (FIGO 2022)	123	87,9	93	88,6	13	86,7	17	85
IIIA стадія	13	9,3	10	9,5	2	13,3	1	5
IIIB стадія	17	12,1	15	14,3	1	6,7	3	15
IIIC стадія	93	66,4	68	64,8	10	66,7	13	65
IVB стадія (FIGO 2022)	17	12,1	12	11,4	2	13,3	3	15
Ступінь злоякісності: low grade	96	68,6	73	69,5	10	66,7	13	65
High grade	44	31,4	32	30,5	5	33	7	35

Характеристика розповсюдженості процесу у хворих

Критерій	Загальний показник, n=140		Група хворих					
			1-а група (контроль), n=105		2-а група (HIPEC при PDS), n=15		3-я група (HIPEC при SDS), n=20	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Наявність асциту	83	59,3	63	60	8	53,3	12	60
Ураження очеревини	129	92,1	95	90,5	14	93,3	19	95
Ураження великого чепця	102	72,9	78	74,3	9	60	16	80
Ураження ЛВ	9	6,4	7	6,7	1	6,7	1	5
Наявність віддалених метастазів	13	9,3	7	6,7	2	13,3	3	15
Ураження органів травної системи	40	28,6	27	25,7	6	40	5	25
Ураження органів сечовидільної системи	23	16,4	15	14,3	2	13,3	5	25
Інвазія в магістральні судини	17	12,1	5	4,8	6	40	1	5

При доопераційному та інтраопераційному стадіюванні для характеристики розповсюдженості пухлинного процесу визначали наявність асциту, ураження очеревини та великого чепця, ураження лімфатичних вузлів (ЛВ), наявність віддалених метастазів та інвазії в магістральні судини, ураження органів травної та сечовидільної систем. Характеристика

розповсюдженості процесу у хворих наведена в таблиці 2.3. За кожним з показників визначена статистична однорідність груп - $p > 0,05$.

2.2. Загальна характеристика хворих, залучених до ретроспективного дослідження впливу НІРЕС на резидуальну пухлину при субоптимальній циторедукції

Дослідження було ретроспективним, воно включало загалом 16 пацієток з епітеліальним раком яєчників ІІС стадії, які лікувалися у 2016-2018 роках в університетській клініці Одеського національного медичного університету. Їм було проведено циторедуктивну операцію СС 1-2 (субоптимальна) з НІРЕС + операцію Second-look з циторедукцією СС 0-1 (повна - оптимальна) (6 пацієток) або релапаротомію з біопсією залишкової пухлини внаслідок хірургічних ускладнень (неспроможність кишкового анастомозу - 2 пацієтки, рання спайкова кишкова непрохідність - 6 пацієток, евітерація - 1 пацієтка, перфорація кишечника (гостра виразка) - 1 пацієтка) з інтервалом 2-4 тижні. Середній вік пацієток становив $(54,4 \pm 10,2)$ року.

2.3. Методи діагностики, лікування та моніторингу хворих на рак яєчників

Клініко-анамнестичне, лабораторне та інструментальне обстеження хворих проводилося згідно наказу МОЗ України № 554 від 17.09.2007 р. та рекомендацій National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology та European Society of Gynaecological Oncology відповідно до наказу МОЗ № 1422 від 29.12.2016 р.

Згідно зі стандартами діагностики і лікування, на усіх етапах дослідження (на доопераційному етапі з метою визначення поширеності процесу, діагностики ускладнень, пов'язаних з проведенням спеціального

лікування, для оцінки ефекту проведеної АСТ, з метою виявлення рецидивів та прогресії процесу) хворих на РЯ, використовувались наступні методи діагностики:

- фізикальне обстеження, у т.ч. гінекологічне ректовагінальне дослідження, пальпація грудних залоз;
- лабораторне дослідження крові (загальний аналіз з формулою, біохімічні аналізи, коагулограма, RW, ВІЛ – при узгодженні з пацієнткою) та сечі;
- електрокардіографія;
- ультразвукове дослідження органів малого таза черевної порожнини, і лімфатичних вузлів заочеревинного простору;
- онкомаркери СА-125, HE-4, індекс ROMA;
- цитологічний аналіз мазків з поверхні шийки матки та цервікального каналу;
- мамографія;
- фіброгастроудоденоскопія (ФГДС) та фіброколоноскопія (ФКС);
- екскреторна урографія;
- СТ з внутрішньовенним (в/в) контрастуванням або DWI/MRI органів малого таза та черевної порожнини, у окремих випадках PET/СТ;
- рентгенографія або СТ органів грудної порожнини;
- консультація хірурга-онколога, хімієтерапевта, радіолога;
- консультація анестезіолога, терапевта та інших фахівців за показаннями.

Методика HIPEC.

Процедура HIPEC виконувалась за допомогою системи RanD Performer HT, створеної для інтраперитонеальної та інтраплевральної гіпертермічної перфузії розчинами цитостатиків. За допомогою апарату Performer HT

проводиться екстракорпоральна циркуляція та фільтрація рідини. Можливість моделювати параметри температури перфузійного розчину протягом процедури, виходячи з даних температурних датчиків, що розташовуються в черевній порожнині та стравоході пацієнтки є важливою перевагою апарату.

Також в безперервному режимі під час процедури проводиться моніторинг швидкості потоку розчину, обсягу перфузії розчином цитостатику (контроль рідинного балансу пацієнта) та 6-канальний контроль тиску перфузійного розчину в системі. Система Performer HT надає можливість тимчасово зупинити циркуляцію перфузійного розчину усередині порожнини, при збереженні параметрів перфузії (температури, тиску тощо). Також за допомогою апарату, дані пацієнток і параметрів процедури зберігались в апараті (рис. 2.1).

Для РЯ на даний момент не існує уніфікованих режимів або загальноприйнятого консенсусу щодо температури, дозування препаратів та оптимального часу перфузії при НІРЕС. Запропонована методика проведення процедури була однаковою для всіх пацієнток, які отримували НІРЕС. Перфузія перитонеальної порожнини розчином, що містив цитостатичні препарати, здійснювалась за температури 41 °С з метою зменшення післяопераційних ускладнень, пов'язаних з гіпертермією (неспроможності анастомозів, перфорації кишки або утворення шлункових чи кишкових нориць). Для зменшення нефротоксичного ефекту хіміотерапевтичних препаратів вводився тіосульфат натрію на початку перфузії у вигляді внутрішньовенного болюсу (7,5 г/м²) з подальшою безперервною інфузією (25 г /м²) протягом 12 годин.

Загальна тривалість процедури НІРЕС займала 120 хвилин, включаючи період перфузії протягом 90 хвилин. Середня швидкість потоку складала 800-900 мл/хв протягом 90 хв. Циркуляція цитостатичних препаратів забезпечувалась за допомогою двох pomp (насосів, які доставляють і евакуюють рідину з черевної порожнини), температурного охолоджувача і стерильного закритого контура. Процедура проводилась за методикою

«закритого живота», яка полягає в тому, що черевну стінку пошарово зашивають перед початком НІРЕС, а введення та евакуація рідини проводиться за допомогою 5 силіконових трубчастих дренажів, встановлених через окремі розрізи під час оперативного етапу. Після досягнення інтраабдомінальної температури $41\text{ }^{\circ}\text{C}$ цисплатин у дозі 50 мг/м^2 та доксирубіцин у дозі 15 мг/м^2 розчинялись в 4-6 л перфузата (об'єм перфузата залежав від ваги пацієнтки 60 мл/кг). Під час процедури проводився моніторинг внутрішньочеревної температури, температури тіла, центрального венозного тиску, частоти серцевих скорочень, АТ та обсягу отриманої сечі. Виділення сечі підтримувалося у кількості мінімально 1 мл/кг/год під час НІРЕС та протягом 3 годин після операції.

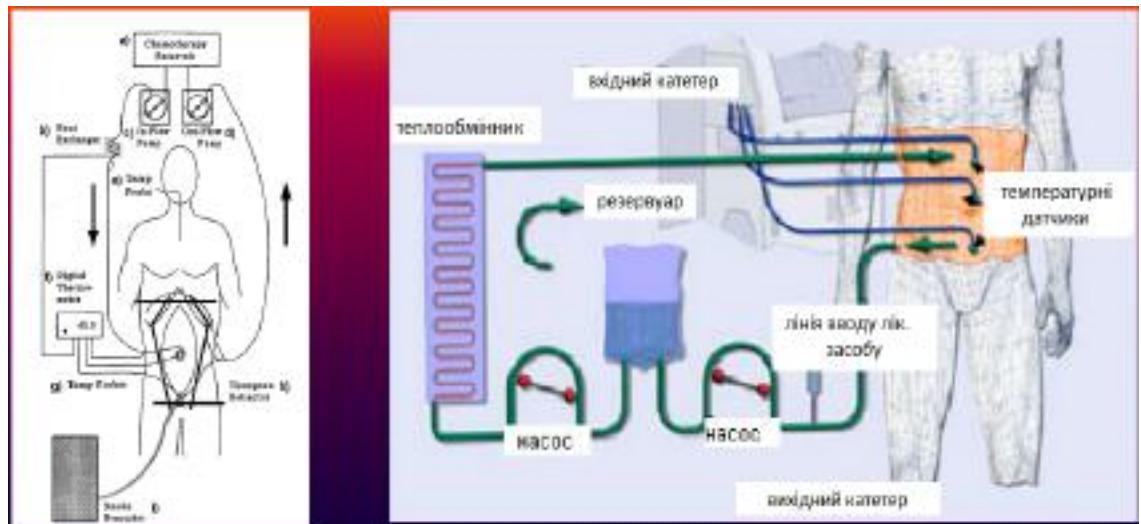


Рис 2.1. Схема доставки та евакуації підігрітого перфузату з цитостатичними препаратами в черевній порожнині (RanD Biotech, Medolla, Italy)

На завершальному етапі після перфузії гіпертермічним розчином хімієпрепаратів система Performer HT проводила поступове охолодження черевної порожнини. Після виконаного втручання усі пацієнтки переводились на одну добу у відділення реанімації та інтенсивної терапії.

Методика АСТ.

Проведення АСТ розпочиналось через 3-4 тижні після операції.

Хворі на первинний РЯ одержували стандартну АСТ першої лінії в 3-тижневому режимі за схемою карбоплатин АUC 5/6 + паклітаксел 175 мг/м², 6 циклів - 8 циклів (в залежності від динаміки показників онкомаркерів).

При рецидиві РЯ через ≥ 12 місяців безплатинового періоду хворі одержували стандартну АСТ першої лінії в 3-тижневому режимі карбоплатин АUC 5/6 + паклітаксел 175 мг/м², 6 циклів - 8 циклів (в залежності від динаміки показників онкомаркерів та стану пацієнтки).

При рецидиві РЯ через у інтервалі від 6 до 12 місяців безплатинового періоду хворі одержували АСТ в 3-тижневому режимі карбоплатин АUC 5/6 + паклітаксел 175 мг/м² + гемцитабін 1000 мг/м² (на 1 та 8 добу 3-тижневого режиму).

При рецидиві РЯ через ≤ 6 місяців безплатинового періоду хворі отримували гемцитабін 1000 мг/м² (на 1, 8 та 15 добу 4-тижневого режиму) у якості монотерапії.

Безпосередньо перед проведенням АСТ хворим вводились антиеметики (ондасетрон 8 мг), стероїди (дексаметозон 20 мг), блокатори Н₁-гістамінових рецепторів (димедрол 10 мг) та блокатори Н₂-гістамінових рецепторів (квamatел 20 мг).

Оцінка якості життя хворих на РЯ.

Оцінювання якості життя хворих проводилось на усіх етапах лікування за допомогою міжнародних шкал Short Form-36 (SF36) та «European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire» (EORTC QLQ) Core 30 (C30) версія 3, а також специфічного для РЯ додатку Ovarian Cancer Module (QLQ-OV28).

SF36 - неспецифічний опитувальник, що відображає добробут і ступінь задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, на які впливають стан здоров'я. Анкета SF-36 складається з восьми шкал, які дають висновок по двох параметрах: фізичному та психологічному компонентам здоров'я (рис. 2.2). Фізичне здоров'я SF-36 складається з чотирьох шкал: фізичне

функціонування; рольове функціонування, обумовлене фізичним станом; інтенсивність болю та загальне самопочуття. Психологічний компонент здоров'я SF-36 складається з соціального функціонування; рольового функціонування, обумовленого емоційним станом; життєвої активності та психічного здоров'я. SF-36 використовується в оцінці стану пацієнток з різними захворюваннями.

The image displays three pages of the SF-36 questionnaire. The first page is the title page, 'SF-36. Анкета оцінки якості життя' (SF-36. Quality of Life Assessment Questionnaire). It includes an introduction and instructions for patients. The second page contains sections 1 through 4, which are multiple-choice questions about physical health, functional status, and pain. The third page contains sections 5 through 8, which are multiple-choice questions about mental health, social functioning, and overall health. Each section includes a table for recording responses, with columns for 'Yes', 'No', and 'DK' (Don't Know).

Рис 2.2. Анкета оцінки якості життя SF-36

EORTC QLQ C-30 3-я версія - специфічний опитувальник, призначений для пацієнток з онкологічними захворюваннями (рис. 2.3.). Дана анкета складається з 30 тверджень, а саме функціональних шкал (фізична функція, рольова функція, емоційна функція, когнітивна функція, соціальна функція), симптоматичних шкал (наявність слабкості, нудоти / блювання, болю), шкал, що складаються з одного питання (наявність задишки, безсоння, зниження апетиту, запору, діареї, фінансових труднощів) і шкали, що вимірює якість життя / загальне здоров'я. Також використовувався модуль EORTC QLQ-OV28, специфічний для пацієнток із раком яєчників (рис. 2.4).



Рис 2.3. Опитувальник якості життя EORTC QLQ C-30 3-я версія

У якості критеріїв оцінки ефективності проведеного лікування використовувались показники загальної виживаності (OS) та виживаності без прогресії (PFS) за допомогою кривих Каплан-Майера. У дослідженні OS визначалась, як час від початку лікування до смерті пацієнтки від основного захворювання.



Рис 2.4. Опитувальник якості життя EORTC QLQ-OV28 специфічний для хворих з раком яєчників

Морфологічний метод дослідження операційного матеріалу та оцінка ступеня злякисності пухлин.

Фрагменти матеріалу фіксувалися в 10 % нейтральному формаліні рН 7,0 протягом 24 годин. при температурі 37 °С. Далі проводилася протокольна

дегідратація (патентованим розчином JFC) в мікрохвильовій камері, парафінізація шматочків у вакуумній камері поліфункціонального гістопроектора Гістос5 (Майлстоун, Італія) відповідно до інструкцій CLSI GP28-A [ISBN 1-56238-563-1] Інституту клінічних та лабораторних стандартів, USA. Заливалися в блоки (гістовакс, Leica). Зрізи товщиною 3-5 мкм виконані на роторному мікротомі Leica одноразовими ножами Leica. Фарбувалися за стандартною методикою гематокисліном-еозином (готовими розчинами гематокисліном Майера і еозину виробництва БіоОптіка, Італія). Зрізи покривалися БіоМаунтом (БіоОптіка, Італія), покривним склом. Вивчалися гістологічні препарати на мікроскопі Leica DM750 з фото-відеовиходом, камерою (5М пікселів).

2.4. Методи статистичної обробки отриманих даних

Статистичну обробку даних проводили з використанням методів варіаційної статистики із застосуванням програми «STATISTICA 13.0» та за допомогою програми Microsoft® Excel® версія 16.106 (26020821).

Для змінних, що відображають різні ознаки, застосовувалися методи описової статистики. Порівняння груп хворих за критеріями, представленими чисельними змінними, проводилося в залежності від розподілу ознаки. При нормальному розподілі використовувався t- критерій Стьюдента, при неправильному розподілі незалежних ознак - тест Манна-Уїтні з поправкою Золма. Додатково використовувався непараметричний критерій Краскела-Уолліса. Для встановлення прямого зв'язку між величинами, що представлені непараметричними показниками, використовувався критерій χ^2 з поправкою Єйтса, при невеликих вибірках - двобічний точний критерій Фішера. Для порівняння частот зустрічання ознак у незалежних групах використовували критерій χ^2 узгодженості Пірсона. Для оцінки PFS і OS хворих застосовували метод Каплана-Мейера. Статистично значущими вважали відмінності при p

<0,05 (95 % -й рівень значимості). Для статистичного порівняння був використаний тест Log Rank та аналіз Cox proportional hazards model.

При статистичному аналізі нульових гіпотез достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕЦИДИВНИЙ РАК ЯЄЧНИКІВ

3.1. Лабораторне обґрунтування потенційного впливу процедури HIPEC на чутливість клітин епітеліального раку яєчників до платиновмісної хімієтерапії

Загальна характеристика хворих, залучених до ретроспективного дослідження впливу HIPEC на резидуальну пухлину при субоптимальній циторедукції наведена у підрозділі 2.2. У всіх 16 пацієток ретроспективного дослідження впливу HIPEC на резидуальну пухлину при субоптимальній циторедукції спостерігався високий первинний рівень експресії ERCC1 за ІГХ (>50 % клітин). Додатково серед них відібрано 9 з експресією MLH-1 за ІГХ > 5 % клітин до HIPEC та порівняно їх з результатами після HIPEC.

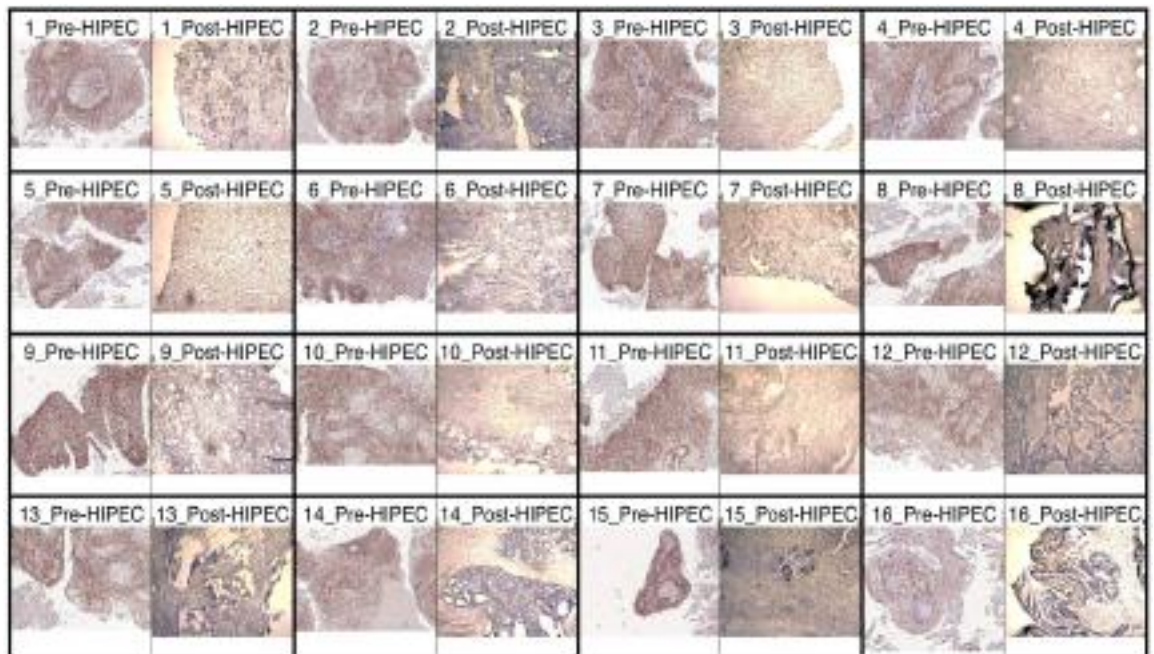


Рис 3.1. Парні імуногістохімічні мікрофотографії експресії ERCC1 у пухлинах 16 пацієток під час першої операції з HIPEC та після повторної операції, з десятикратним збільшенням, отримані з використанням моноклонального антитіла Anti-Human ERCC1 Clone 4F9

Медіанна експресія ERCC1 до HIPEC становила 57,56 % клітин. Медіанна експресія ERCC1 після HIPEC становила 5 % клітин (рис 3.1). Для порівняння результатів використовували t-критерій Стьюдента для зіставлених зразків. Емпіричне t-значення становило 22,3, критичне для $p \leq 0,05$ - 2,13, для $p \leq 0,01$ - 2,95. Отримане зниження експресії ERCC1 у клітинах метастатичних вузлів епітеліального раку яєчників є статистично достовірним ($p < 0,01$).

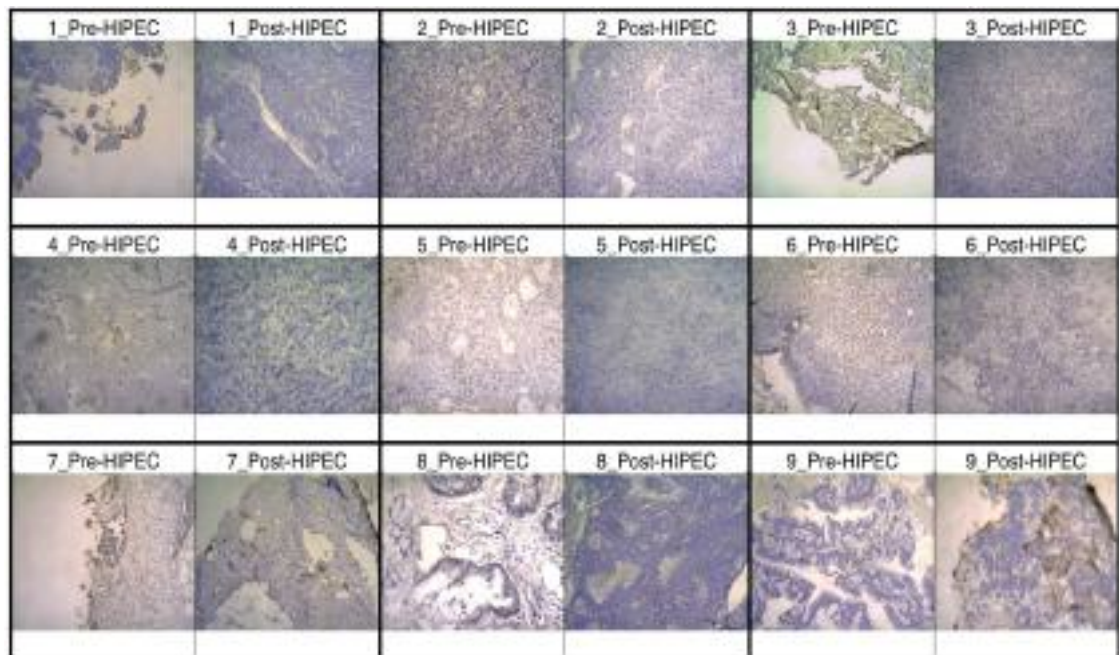


Рис 3.2. Парні імуногістохімічні мікрофотографії експресії MLH-1 у пухлинах 9 пацієток під час першої операції з HIPEC та після повторної операції, з десятикратним збільшенням, отримані з використанням моноклонального антитіла до MLH-1, клону ES05

Медіанна експресія MLH-1 до HIPEC у 9 пацієток становила 9,11 % клітин. Медіанна експресія MLH-1 після HIPEC становила 0 % клітин (рис 3.2). Для порівняння результатів використовували t-критерій Стьюдента для зіставлених зразків. Емпіричне t-значення становило 5,3, критичне для $p \leq 0,05$ - 2,31, для $p \leq 0,01$ - 2,36. Отримане зниження експресії MLH-1 у клітинах метастатичних вузлів епітеліального раку яєчників є статистично достовірним ($p < 0,01$).

На поточний момент немає доступних досліджень щодо біомаркерів резистентності до хімієтерапії та їхнього впливу на ефективність HIPEC або навпаки, впливу процедури HIPEC на біомаркери резистентності до хімієтерапії. Шляхи репарації ДНК є одним з найважливіших факторів формування резистентності до препаратів платини. Гіпертермія під час процедури HIPEC призводить до зниження ефективності шляхів репарації ДНК шляхом зменшення експресії ERCC1 (з 57,56 % клітин до 5 % клітин - $p < 0,01$) та білків MLH-1 (з 9,11 % клітин до 0 % клітин - $p < 0,01$). Ці зміни можуть зумовлювати вже доведену ефективність процедури HIPEC з циторедукцією після неoad'ювантної хімієтерапії, яка може призводити до формування вторинної резистентності до препаратів платини, шляхом подолання резистентності до платини.

Поточні дані дозволяють зрозуміти природу потенційного впливу процедури HIPEC на біологічні чинники резистентності до препаратів платини. Проте подібне дослідження має лише ретроспективну цінність через доведену на поточний момент неефективність процедури HIPEC при субоптимальній циторедукції (відсутність впливу на загальну та безрецидивну виживаність) через лімітовану глибину проникнення цитостатичних препаратів в тканини.

3.2. Характеристика клінічних та онкологічних результатів лікування хворих на рецидивний рак яєчників у групах 1 (контроль), 2 (HIPEC при первинній циторедуктивній операції), 3 (HIPEC при вторинній циторедуктивній операції)

Клініко-анамнестичні характеристики пацієнток, стадія процесу та ступінь диференціювання пухлин у групах 1 (контроль), 2 (HIPEC при PDS) та 3 (HIPEC при SDS), представлені в таблицях 2.1 та 2.3. Описані характеристики рівномірно розподілені у трьох групах ($p > 0,05$).

У всі три групи ретроспективного дослідження увійшли пацієнтки, яким було виконано циторедуктивне втручання у повному обсязі (без макроскопічно видимої залишкової пухлинної маси). Обсяг циторедуктивного втручання визначався в залежності від поширення пухлинного процесу, як вказано у таблиці 3.1. При виконанні повного обсягу циторедукції важливим фактором є збереження життєво важливих органів та структур, а також їх функцій без порушення онкологічної радикальності.

Таблиця 3.1

Виконаний обсяг циторедукції у групах 1 (контроль), 2 (HIPEC при PDS) та 3 (HIPEC при SDS)

Виконаний обсяг циторедукції	Група хворих					
	1-а група (контроль), n=105		2-а група (HIPEC при PDS), n=15		3-я група (HIPEC при SDS), n=20	
	n	%	n	%	n	%
Резекція малого чепця	15	14,3	2	13,3	3	15
Бурсектомія	13	12,4	1	6,7	2	10
Резекція глісонової капсули	12	11,4	2	13,3	3	15
Резекція діафрагми	13	12,4	1	6,7	2	10
Апендектомія	25	23,8	3	20	4	20
Резекція тонкої кишки	12	11,4	2	13,3	3	15
Резекції товстої кишки (включаючи множинні) в т. ч. обструктивні	36	34,3	6	40	8	40

Продовження табл. 3.1

Виконаний обсяг циторедукції	Група хворих					
	1-а група (контроль), n=105		2-а група (HIPEC при PDS), n=15		3-я група (HIPEC при SDS), n=20	
	n	%	n	%	n	%
- правобічна геміколектомія	15	14,0	2	13,3	3	15
- лівобічна геміколектомія	7	9,3	1	6,7	2	10
- резекція сигмоподібної кишки	7	9,3	2	13,3	2	10
- резекція прямої кишки	7	7,0	1	6,7	1	5
Резекція сечового міхура (з/без уретеронеоцистостомії)	12	11,4	2	13,3	2	10
Резекція сечоводу	7	9,3	2	13,3	2	10
Резекція печінки	7	9,3	1	6,7	2	10
Резекція шлунку	3	2,8	0	0	0	0
Холецистектомія	2	1,9	0	0	0	0
Дистальна резекція підшлункової залози	1	0,9	0	0	0	0
Спленектомія	15	14,0	2	13,3	3	15

Продовження табл. 3.1

Виконаний обсяг циторедукції	Група хворих					
	1-а група (контроль), n=105		2-а група (HIPEC при PDS), n=15		3-я група (HIPEC при SDS), n=20	
	n	%	n	%	n	%
Тазова лімфаденектомія	84	80	11	73	16	80
Інші варіанти лімфаденектомій	15	14,3	2	13,3	3	15
Екзентерація таза	2	1,9	0	0	0	0
Перитонектомія: - тотальна перитонектомія	7	9,3	2	13,3	2	10
- тазова перитонектомія	87	82,9	12	80	17	85
- ліва піддіафрагмальна перитонектомія	15	14,3	3	20	3	15
- передня парієтальна перитонектомія	11	10,5	2	13,3	2	10
- права піддіафрагмальна перитонектомія	36	34,3	5	33,3	7	35
Перитонектомія вісцеральної очеревини брижі кишки	21	20	3	20	3	15

Обсяг первинного циторедуктивного втручання у пацієнок, які увійшли до груп 1 (контроль), 2 (HIPEC при PDS) та 3 (HIPEC при SDS) на первинному етапі був повним (в дослідження включені лише пацієнтки, яким було виконано CC-0 циторедукція під час PDS). Обсяг первинного циторедуктивного втручання в усіх групах обов'язково включав гістеректомію та оментектомію.

Період часу після початкової терапії без будь-яких біохімічних, клінічних або рентгенологічних ознак захворювання є одним з найбільш важливих критеріїв відбору при визначенні відповідних кандидатів для спроб вторинної хірургічної циторедукції. Однак, для планування вторинного циторедуктивного втручання вирішальним фактором було прогностично можливе виконання повного обсягу циторедукції. Виконання вторинної циторедукції з приводу рецидивного раку яєчників не було показане пацієнткам з дифузним перитонеальним карциноматозом, у яких не можливо було досягти повного обсягу циторедукції, пацієнткам з позаабдомінальним пухлинним ураженням, асцитом більше 500 мл та тим, чий загальний стан онкологічного хворого (Performance status) за шкалою ECOG був більшим 0-2 (індекс Карновського менше 50 %).

Тривалість безплатинового інтервалу (PFI) розглядалась, як клінічний предиктор платинорезистентності, адже, період часу після закінчення платиновмісної терапії без будь-яких біохімічних, клінічних або рентгенологічних ознак захворювання є одним з найбільш важливих критеріїв визначення чутливості до препаратів платини. До всіх трьох груп увійшли хворі з PFI більше 12 місяців (платиночутливий рецидив), від 6 до 12 місяців (потенційно (частково) платиночутливий рецидив) та менше 6 місяців (платинорезистентний рецидив).

PFI менше 6 місяців визначено у 30 пацієнок (28,6 %) групи 1 (контроль), 3 пацієнок (20 %) групи 2 (HIPEC при PDS) та 6 пацієнок (30 %) групи 3 (HIPEC при SDS) відповідно.

PFI від 6 до 12 місяців визначено у 42 пацієток (40 %) групи 1 (контроль), 5 пацієток (30 %) групи 2 (HIPEC при PDS) та 7 пацієток (35 %) групи 3 (HIPEC при SDS) відповідно.

PFI більше 12 місяців визначено у 33 пацієток (31,4 %) групи 1 (контроль), 7 пацієток (46,7 %) групи 2 (HIPEC при PDS) та 7 пацієток (35 %) групи 3 (HIPEC при SDS) відповідно.

При порівнянні PFI у групах 1 (контроль), 2 (HIPEC при PDS) та 3 (HIPEC при SDS) за критерієм χ^2 Пірсона: Результат: $\chi^2(4) = 1,535$ ($p = 0,820$)
Висновок: статистично значущих відмінностей між трьома групами за розподілом PFI не виявлено ($p > 0,05$).

Інтраопераційні характеристики хворих під час вторинної циторедукції наведені у таблиці 3.2. Статистично значущих відмінностей між трьома групами за інтраопераційними характеристиками та строком перебування пацієток на стаціонарному лікуванні не виявлено ($p > 0,05$). У загальній когорті пацієток ($n=140$), сформованій шляхом об'єднання трьох досліджуваних груп — 1-ї групи (контроль, $n=105$), 2-ї групи (HIPEC при PDS, $n=15$) та 3-ї групи (HIPEC при SDS, $n=20$), виконано інтегральний опис інтраопераційних показників. Зважене середнє значення інтраопераційної крововтрати у всіх пацієток становило 534,5 мл, при цьому загальне стандартне відхилення склало 358,0 мл, що відображає суттєву індивідуальну варіабельність обсягу крововтрати серед досліджених пацієток. Обсяг інтраопераційної гемотрансфузії в середньому серед тих пацієток, яким виконувалася гемотрансфузія дорівнював 733,0 мл із загальним стандартним відхиленням 158,2 мл, демонструючи незначні відмінності в потребах в трансфузійній підтримці. Таким чином, найбільш виражена варіабельність спостерігалась для показника інтраопераційної крововтрати, тоді як розподіл обсягів гемотрансфузії був більш однорідним. Середній строк перебування пацієток у стаціонарі склав $(12,9 \pm 6,8)$ (5 - 52) доби.

Інтраопераційні характеристики хворих у групах 1 (контроль), 2 (HIPEC при PDS) та 3 (HIPEC при SDS)

Інтраопераційна характеристика	Група хворих		
	1-а група (контроль), n=105	2-а група (HIPEC при PDS), n=15	3-я група (HIPEC при SDS), n=20
Середня інтраопераційна крововтрата, мл	535 ± 367	510 ± 357	550 ± 325
Середня тривалість оперативного втручання, хв.	214,6 ± 84,6	269,8 ± 66,4	350 ± 70
Інтраопераційна гемотрансфузія, мл	735 ± 153	716 ± 209	735 ± 150

Перелік та частота зустрічальності ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень класів II-IV за Clavien-Dindo у групах 1 (контроль), 2 (HIPEC при PDS) та 3 (HIPEC при SDS) наведені у таблицях 3.3 та 3.4.

У даному дослідженні оцінювали післяопераційні ускладнення у пацієнок після вторинної циторедуктивної операції (SDS) у трьох групах, що розрізнялись не лише фактом застосування HIPEC, але й часом його виконання відносно SDS, а отже — потенційними механізмами впливу на перебіг післяопераційного періоду. До групи 1 (контроль, n=105) увійшли пацієнтки, яким HIPEC не виконували ніколи. Група 2 (n=15) включала пацієнок, яким HIPEC проводили раніше під час первинної циторедукції (PDS), тобто у межах поточного хірургічного втручання (SDS), HIPEC не здійснювався, однак наявний опосередкований вплив на перебіг SDS та післяопераційний період через можливий більш виражений спайковий процес, зміну тканинної реактивності, складність дисекції, подовження тривалості операції,

збільшення крововтрати та інфузійно-трансфузійного навантаження. Група 3 (n=20) була сформована з пацієнток, яким НІРЕС виконували безпосередньо під час SDS, що створює умови для оцінки саме прямого інтраопераційного впливу НІРЕС (локальна та системна гіпертермія, вплив цитостатиків, зміни мікроциркуляції та проникності капілярів, системна запальна відповідь, метаболічні та електролітні зсуви) на ранній і пізній післяопераційний перебіг. З огляду на це, порівняння груп 2 та 3 є методологічно важливим і об'єднання цих підгруп є некоректним.

Післяопераційні ускладнення аналізували у двох часових проміжках: ранні (0–7 доба) та пізні (8–30 доба). Для порівняння частот окремих ускладнень між групами застосовували двобічний точний критерій Фішера у парних зіставленнях 1-а vs 2-а, 1-а vs 3-я та 2-а vs 3-я групи, що є коректним підходом при малих чисельностях і низьких очікуваних частотах, характерних для більшості хірургічних ускладнень. Для інтерпретації клінічного масштабу ефекту наводили відносний ризик (RR) та/або відношення шансів (OR) з 95 % довірчими інтервалами (ДІ), при цьому для рідкісних подій неминучими є широкі ДІ. Окремо, для оцінки загальної частоти ускладнень у кожному часовому проміжку було розраховано сумарну інтенсивність подій (кількість зареєстрованих подій на одну пацієнтку з порівнянням між групами за Poisson rate ratio (інколи в епідеміологічній термінології — інцидентнісне відношення швидкостей, IRR)). Важливо підкреслити, що оскільки одна пацієнтка могла мати кілька ускладнень, сумарний показник у цьому аналізі відображає саме «частоту різних ускладнень», а не «частоту пацієнток з ускладненням».

У ранньому післяопераційному періоді (0–7 доба) загальний профіль безпеки був прийнятним у всіх групах щодо найбільш критичних ускладнень: летальності не зареєстровано в жодній групі (0 %); так само не було випадків інфаркту міокарда (0 %) та порушення мозкового кровообігу (0 %) у межах перших 7 діб. Ранній післяопераційний період після SDS у всіх трьох групах не супроводжувався зростанням катастрофічних серцево-судинних чи цереброваскулярних ускладнень. Водночас, у структурі ранніх ускладнень

домінували ускладнення, притаманні великій абдомінальній онкохірургії: геморагічні ускладнення, інфекційно-септичні стани, респіраторні ускладнення, порушення моторики кишечника, а також поодинокі прояви органної дисфункції.

Ключовою відмінністю була частота ілеусу, яка становила 6,7 % (7/105 пацієток) у групі 1, 13,3 % (2/15 пацієток) у групі 2 та 25,0 % (5/20 пацієток) у групі 3. Саме цей показник продемонстрував статистично значущу різницю між контролем та 3-ю групою з інтраопераційним HIPEC під час SDS: при порівнянні 1-а vs 2-а за точним критерієм Фішера отримано $p=0,024$, а ризик ілеусу у групі 3 був вищим приблизно у 3,75 рази ($RR=3,75$; 95 % ДІ 1,32–10,64), при OR 4,67 (95 % ДІ 1,31–16,61). Натомість різниця між 1-ю vs 2-ю була статистично незначущою ($p=0,313$), як і між 2-ю vs 3-ю ($p=0,672$), хоча чисельно ілеус у 2-й та 3-й групах траплявся частіше, ніж у контрольній групі. З клінічної точки зору, підвищення частоти ілеусу саме у групі 3 є наслідком прямого впливу HIPEC під час SDS: інтраопераційна гіпертермія, контакт очеревини з підігрітим розчином і цитостатиками, посилення капілярної проникності, тенденція до тканинного набряку та метаболічних/електролітних змін можуть створювати умови для транзиторного парезу кишечника. Водночас, наявність ілеусу у групі 2 (HIPEC в анамнезі) демонструє, що розвиток цього ускладнення може бути зумовленим технічною складністю SDS через спайковий процес і травматичність адгезіолізу, але для чіткого розмежування механізмів потрібні більші вибірки та, бажано, мультиваріантний аналіз з корекцією на обсяг операції, тривалість, крововтрату та інші показники.

Окрім ілеусу, у ранньому післяопераційному періоді було проаналізовано температурні реакції, геморагічні ускладнення, анастомотичні ускладнення, інфекційні та респіраторні ускладнення, тромбоемболічні стани та органні дисфункції. Гіпертермія у ранньому післяопераційному періоді становила 9,5 % (10/105) у контрольній групі, 26,7 % (4/15) у групі 2 та 25,0 % (5/20) у групі 3, що відображає вираженіший системний

запальний/метаболічний компонент в сукупності ускладнень у пацієнток, яким було застосовано HIPEC. Формально, при парних порівняннях з контролем це давало лише тенденцію без перетину порогу значущої похибки: 1 vs 2 $p=0,075$, 1 vs 3 $p=0,065$, тоді як між 2-ю та 3-ю різниці не було ($p=1,000$). Важливо, що підвищена гіпертермія у групі 2, де HIPEC під час SDS не проводився, демонструє можливий внесок неспецифічних факторів — обсягу втручання, резорбційної реакції, інфекційних ускладнень, трансфузійних реакцій — і водночас не дозволяє трактувати ранню гіпертермію як строго специфічний маркер HIPEC. Натомість, подібний рівень у групі 3 може відображати сумарний ефект як загальної хірургічної агресії, так і перфузійного навантаження.

Щодо геморагічних ускладнень, коагулопатична внутрішньоочеревинна кровотеча була зареєстрована у 6,7 % пацієнток (7/105) у групі 1, 13,3 % (2/15) у групі 2 та 10,0 % (2/20) у групі 3. Жодне з попарних порівнянь не продемонструвало статистичної значущості (зокрема, 1 vs 2 $p=0,313$, 1 vs 3 $p=0,635$), однак простежувана тенденція є клінічно очікуваною з огляду на потенційно більшу складність SDS, більший обсяг перитонеальної дисекції та/або інфузійно-трансфузійне навантаження.

Важливим показником тяжкості перебігу післяопераційного періоду є потреба в повторному оперативному втручанні: частота релапаротомій протягом перших 7 діб післяопераційного періоду була подібною — 6,7 % (7/105) у контрольній групі, 6,7 % (1/15) у групі 2 та 5,0 % (1/20) у групі 3, статистичних відмінностей не виявлено (1 vs 2 $p=1,000$, 1 vs 3 $p=1,000$, 2 vs 3 $p=1,000$). Це дозволяє обґрунтовано стверджувати, що наявність HIPEC в анамнезі (група 2) або виконання HIPEC під час SDS (група 3) не асоціювались зі зростанням потреби в релапаротомії у ранньому післяопераційному періоді.

Неспроможності кишкових анастомозів в ранньому післяопераційному періоді були рідкісними, що типово для високоспеціалізованих центрів при стандартизованих протоколах. Неспроможність товстокишкового анастомозу діагностована лише у контрольній групі — у 2,9 % пацієнток (3/105), тоді як у

групах 2 і 3 випадків не було (0 %), статистично значущої різниці не виявлено (для 1-а vs 2-а та 1-а vs 3-я $p=1,000$). Натомість неспроможність тонкокишкового анастомозу спостерігалась лише у групах 2 та 3 (по 1 випадку, тобто 6,7 % і 5,0 % відповідно) при 0 % у контрольній групі; ці відмінності не досягали значущості (1-а vs 2-а $p=0,125$, 1-а vs 3-я $p=0,160$), однак за своєю природою можуть бути клінічно обгрунтованими: у групі 2 потенційним шляхом є травматизація та мікроперфузійні порушення кишечника під час складного адгезіолізису на фоні спайок, тоді як у групі 3 додатково можливий прямий вплив перфузійного етапу SDS (процедури HIPEC) на мікроциркуляцію та тканинну реактивність.

Аналогічно, ТЕЛА у ранньому післяопераційному періоді траплялась лише у групах 2 та 3 (по 1 випадку, 6,7 % і 5,0 %) при 0 % у контрольній групі з відсутністю статистично достовірної різниці (1-а vs 2-а $p=0,125$ та 1-а vs 3-я $p=0,160$ відповідно), що підкреслює низьку статистичну достовірність розрахунків для рідкісних ускладнень і потребу в обережній інтерпретації.

Аналіз інфекційно-септичних та респіраторних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді продемонстрував переважно тенденції. Гнійно-септичні ускладнення виявлено у 9,5 % (10/105) у контрольній групі, 13,3 % (2/15) у групі 2 та 10,0 % (2/20) у групі 3 ($p>0,05$ для всіх попарних порівнянь). Післяопераційна пневмонія діагностована у 6,7 % (7/105) у контрольній групі проти 13,3 % (2/15) у 2-й та 10,0 % (2/20) у 3-й (відповідно $p=0,313$ та $p=0,635$). Плевральний випіт був більш частим у 2-й та 3-й групах (1-а: 2,9 % (3/105), 2-а: 13,3 % (2/15), 3-я: 10,0 % (2/20)), без статистично достовірної різниці, але з наявними тенденціями (1-а vs 2-а $p=0,117$, 1-а vs 3-я $p=0,181$). Ці дані узгоджується з гіпотезою про більш виражену системну відповідь та інфузійне навантаження у групах 2 та 3, але з огляду на малу кількість пацієнток остаточні висновки щодо причинності робити передчасно. Органні дисфункції, зокрема гостра ниркова недостатність, чисельно частіше реєструвались у 2-й (13,3 %) і 3-й (10,0 %) порівняно з контролем (2,9 %), без статистично достовірної різниці, але з тенденціями до відмінностей ($p=0,117$

та 0,181). З практичного погляду, такі ускладнення потребують окремого аналізу в контексті періопераційного ведення пацієнток: оптимізації гідратації, нефропротекції та контролю гемодинаміки, особливо коли під час циторедукції заплановане виконання процедури HIPEC.

Для узагальнення частоти ранніх післяопераційних ускладнень було розраховано інтенсивність подій (ускладнень) на пацієнтку (сума зареєстрованих ускладнень у ранньому інтервалі / кількість пацієнток у групі). Сумарно у ранньому післяопераційному періоді зареєстровано 89 подій у групі 1 (0,85 події/пацієнтку), 28 подій у групі 2 (1,87 події/пацієнтку) та 33 події у групі 3 (1,65 події/пацієнтку). Порівняння інтенсивності подій (Poisson rate ratio) показало, що частота ранніх післяопераційних ускладнень була істотно більшою у групах 2 та 3 порівняно з контрольною групою: для 2 vs 1 RR становило 2,20 (95 % ДІ 1,44–3,37; $p < 0,001$), для 3 vs 1 — 1,95 (95 % ДІ 1,31–2,90; $p = 0,001$). Між групами 2 та 3 статистично достовірної різниці не виявлено ($p = 0,631$). Глобально неоднорідність між трьома групами була статистично значущою ($p < 0,001$). Інтерпретаційно це підтримує гіпотезу про більшу сумарну частоту ускладнень після виконання процедури HIPEC, або у пацієнток, що мали процедуру HIPEC в анамнезі. Водночас слід розуміти обмеження інтегрального показника Poisson rate ratio: він відображає кількість ускладнень, а не кількість пацієнток з ускладненнями, і тому може частково бути зумовлений комбінаціями кількох ускладнень у однієї пацієнтки.

Пізній післяопераційний період (8–30 доба) мав інший профіль ускладнень: найчастіше зустрічалися раневі/реконструктивні ускладнення, пізні інфекційні ускладнення, післяопераційні грижі, поодинокі тромботичні та респіраторні ускладнення, а також рідкісні прояви органної дисфункції. Як і в ранньому післяопераційному періоді, у межах 30 діб не було летальності в жодній групі (0 %), не зареєстровано інфаркту міокарда (0 %), а також не відзначено перфорацій чи кровотеч із виразки шлунка (0 %). Такий результат є важливим індикатором загальної безпеки SDS у поєднанні з HIPEC, хоча спектр деяких клінічно значущих ускладнень залишався суттєвим.

Ранні післяопераційні ускладнення хворих у групах 1 (контроль), 2 (HIPEC при PDS) та 3 (HIPEC при SDS)

Ранні післяопераційні ускладнення (до 7 доби)	Група хворих					
	1-а група (контроль), n=105		2-а група (HIPEC при PDS), n=15		3-я група (HIPEC при SDS), n=20	
	n	%	n	%	n	%
Перфорація тонкої кишки внаслідок гострої виразки	3	2,9	1	6,7	1	5
Коагулопатична внутрішньоочеревинна кровотеча	7	6,7	2	13,3	2	10
Неспроможність товстокишкового анастомозу	3	2,9	0	0	0	0
Неспроможність тонкокишкового анастомозу	0	0	1	6,7	1	5
Релапаротомія	7	6,7	1	6,7	1	5
Евентерація	3	2,9	1	6,7	1	5
Ілеус	7	6,7	2	13,3	5	25
Гнійно-септичні ускладнення	10	9,5	2	13,3	2	10

Продовження табл. 3.3

Ранні післяопераційні ускладнення (до 7 доби)	Група хворих					
	1-а група (контроль), n=105		2-а група (HIPEC при PDS), n=15		3-я група (HIPEC при SDS), n=20	
	n	%	n	%	n	%
Гнійно-септичні ускладнення	10	9,5	2	13,3	2	10
Гіпертермія	10	9,5	4	26,7	5	25
Гостра ниркова недостатність	3	2,9	2	13,3	2	10
Гостра печінкова недостатність	0	0	1	6,7	1	5
Плевральний випіт	3	2,9	2	13,3	2	10
Пневмоторакс	3	2,9	1	6,7	1	5
Тромбоемболія легеневої артерії	0	0	1	6,7	1	5
Післяопераційна пневмонія	7	6,7	2	13,3	2	10
Тромбоз глибоких вен	3	2,9	0	0	0	0
Анемія у післяопераційному періоді	20	19	3	20	4	20
Кровотеча із виразки шлунку	0	0	1	6,7	1	5

У пізньому післяопераційному періоді неспроможність товстокишкового анастомозу не спостерігалась у контрольній групі (0 %), однак, трапилась по одному разу у групах 2 та 3 (6,7 % і 5,0 % відповідно). Попарні порівняння з контрольною групою залишалися статистично незначущими (1-а vs 2-а $p=0,125$, 1-а vs 3-я $p=0,160$), що знову демонструє низьку достовірність аналізу рідкісних подій на малих вибірках пацієнтів. Частота релапаротомій у пізньому післяопераційному періоді була низькою: 1 — 2,9 % (3/105), 2 — 6,7 % (1/15), 3 — 5,0 % (1/20) без статистичних відмінностей ($p>0,05$). У контрольній групі фіксувались поодинокі ускладнення, які не спостерігались у 2-й та 3-й групах (наприклад, формування кишкових фістул та евентрація — по 2,9 % у контрольній групі та 0 % у групах 2/3), однак ці відмінності також були статистично незначущими через малі вибірки.

Найбільш суттєвим показником в пізньому післяопераційному періоді була тенденція до вищої частоти інфекційних/раньових ускладнень у групах 2 та 3. Так, гнійно-септичні ускладнення у контрольній групі становили 2,9 % (3/105), тоді як у групі 2 — 13,3 % (2/15), у групі 3 — 10,0 % (2/20); для парних зіставлень це демонструвало лише тенденції без статистично значущих відмінностей (1-а vs 2-а $p=0,117$, 1-а vs 3-я $p=0,181$).

Аналогічний профіль мала частота післяопераційних гриж: 2,9 % у контрольній групі проти 13,3 % у 2-й та 10,0 % у 3-й (1-а vs 2-а $p=0,117$, 1-а vs 3-я $p=0,181$). Хоча формально для цих показників не отримано статистично достовірної різниці $p>0,05$, загальні тенденції для двох близьких за патогенезом ускладнень є клінічно значущим і може відображати гірше загоєння тканин/вищий інфекційний ризик у пацієнтів, які перенесли процедуру НІРЕС або, альтернативно, більшу хірургічну агресію й тривалість операції, що само по собі підвищує ризик інфекційних і раньових ускладнень. Відсутність статистичної значущості в таких умовах не повинна інтерпретуватись як відсутність різниці; скоріше це свідчить, що поточні

групи є недостатніми для підтвердження ефекту при низьких абсолютних частотах.

Пізні тромботичні та респіраторні ускладнення траплялись поодинокі. Тромбоз глибоких вен реєструвався у контрольній групі у 2,9 % (3/105), у 2-й — 6,7 % (1/15), у 3-й — 5,0 % (1/20) без статистично значущих відмінностей. Нозокоміальна пневмонія у пізньому післяопераційному періоді мала аналогічну структуру зустрічальності (2,9 % vs 6,7 % vs 5,0 %) без статистично достовірних відмінностей. Особливої уваги заслуговують частоти виникнення органних дисфункцій та неврологічні ускладнення: у контрольній групі у пізньому післяопераційному періоді не було жодного випадку гострої ниркової чи печінкової недостатності, порушення мозкового кровообігу або лімфокіст, тоді як у групах 2 та 3 кожне з цих ускладнень траплялась по одному разу (6,7 % і 5,0 %). Статистично ці відмінності також не досягли достовірності ($p=0,125$ та $p=0,160$ відповідно у порівняннях з контрольною групою), однак їх поява саме після процедури HIPEC може бути відображенням більшої складності SDS, системного навантаження та/або тканинних змін після попереднього лікування. Для остаточного висновку необхідна більша кількість пацієнтів у вибірках і, бажано, стратифікація за підгрупами із корекцією на окремі типи ускладнень.

Як і для раннього післяопераційного періоду, був розрахований інтегральний показник частоти пізніх післяопераційних ускладнень. У пізньому післяопераційному періоді сумарно зареєстровано 31 ускладнення у групі 1 (0,30 події/пацієнтку), 14 ускладнень у групі 2 (0,93 події/пацієнтку) та 14 ускладнень у групі 3 (0,70 події/пацієнтку). Порівняння інтенсивності виникнення ускладнень показало істотно вищий показник пізніх післяопераційних ускладнень у 2-й та 3-й групах відносно контролю: 2-а vs 1-а IRR=3,16 (95 % ДІ 1,68–5,94; $p<0,001$), 3-я vs 1-а IRR=2,37 (95 % ДІ 1,26–4,46; $p=0,007$). Між 2-ю та 3-ю різниця за цим показником статистично не достовірна ($p=0,447$). Ці результати узгоджуються з загальним висновком про

більшу загальну частоту ускладнень у пацієток після процедури HIPEC також і у пізньому післяопераційному періоді.

При узагальненні перебігу усього 30-денного післяопераційного спостереження сумарна кількість ускладнень становила 120 у групі 1 (1,14 події/пацієтку), 42 у групі 2 (2,80 події/пацієтку) та 47 у групі 3 (2,35 події/пацієтку). Порівняння загальної частоти ускладнень за 30 днів показало істотно вищі значення у групах 2 та 3 порівняно з контролем: 2-а vs 1-а IRR=2,45 (95 % ДІ 1,72–3,48; $p<0,001$) і 3-я vs 1-а IRR=2,06 (95 % ДІ 1,47–2,88; $p<0,001$). При цьому різниця між 2-ю та 3-ю знову статистично не достовірна ($p=0,409$). Важливо, що при аналізі окремих післяопераційних ускладнень було виявлено статистично значущу різницю саме для ілеусу між контролем та групою 3 (HIPEC під час SDS), що може відображати специфічний вплив самої процедури HIPEC на ранній післяопераційний перебіг.

Таким чином, після SDS у всіх трьох групах відсутні 30-денна летальність та ранні катастрофічні кардіо- й цереброваскулярні ускладнення, однак у групах з HIPEC (як в анамнезі, так і під час вторинної циторедукції) спостерігається вища сумарна частота післяопераційних ускладнень як у ранньому, так і в пізньому післяопераційних періодах, причому найбільш виражений та статистично достовірний результат по окремому ускладненню стосується ілеусу у ранньому післяопераційному періоді для групи 3. Інтерпретація цих результатів має враховувати ключові обмеження: малу чисельність HIPEC-груп, рідкісність більшості ускладнень, широкі довірчі інтервали для RR/OR; крім того, інтегральний аналіз «загальної частоти ускладнень» у цьому форматі не відображає частку пацієток з ≥ 1 ускладненням. У майбутніх дослідженнях для більш точного підтвердження ефектів доцільно використати пацієнт-рівневі дані (наявність/відсутність будь-якого ускладнення в кожному інтервалі), а також багатofакторні моделі з корекцією на обсяг циторедукції, тривалість операції, крововтрату, нутритивний статус, супутню патологію та інші показники.

Хворі обох груп оцінені на прояви токсичності хімієтерапевтичного лікування за допомогою аналізу клінічних та лабораторних показників (табл. 3.5). Перед кожним курсом хімієтерапії та між третім та шостим днем кожного курсу, а також на 2-гу та 5-ту добу після процедури HIPEC проводили контроль ЕКГ та гематологічних параметрів, виконували біохімічний аналіз крові. Летальних випадків, пов'язаних з проведенням хімієтерапії у досліджених групах, зареєстровано не було.

Таблиця 3.4

Пізні післяопераційні ускладнення хворих у групах 1 (контроль), 2 (HIPEC при PDS) та 3 (HIPEC при SDS)

Пізні післяопераційні ускладнення (з 8 по 30 добу)	Група хворих					
	1-а група (контроль), n=105		2-а група (HIPEC при PDS), n=15		3-я група (HIPEC при SDS), n=20	
	n	%	n	%	n	%
Неспроможність товстокишечного анастомозу	0	0	1	6,7	1	5
Релапаротомія	3	2,9	1	6,7	1	5
Формування кишкової фістули	3	2,9	0	0	0	0
Гнійно-септичні ускладнення	3	2,9	2	13,3	2	10
Евентерація	3	2,9	0	0	0	0
Післяопераційна грижа	3	2,9	2	13,3	2	10

Продовження табл. 3.4

Пізні післяопераційні ускладнення (з 8 по 30 добу)	Група хворих					
	1-а група (контроль), n=105		2-а група (HIPEC при PDS), n=15		3-я група (HIPEC при SDS), n=20	
	n	%	n	%	n	%
Анемія у післяопераційному періоді	10	9,5	2	13,3	2	10
Тромбоз глибоких вен	3	2,9	1	6,7	1	5
Післяопераційна пневмонія	3	2,9	1	6,7	1	5
Порушення мозкового кровообігу	0	0	1	6,7	1	5
Гостра ниркова недостатність	0	0	1	6,7	1	5
Гостра печінкова недостатність	0	0	1	6,7	1	5
Лімфокіста черевної порожнини	0	0	1	6,7	1	5

У дослідженні проаналізовано структуру та частоту тяжких (3–4-го ступеня) побічних ефектів системної хіміотерапії у пацієток після вторинної циторедукції (SDS) у трьох групах: 1-а група (контроль, n=105) — без

процедури HIPEC в анамнезі; 2-а група (HIPEC при PDS, n=15) — HIPEC виконаний раніше на етапі первинної циторедукції (PDS), тобто експозиція внутрішньочеревними цитостатиками (цисплатин + доксорубіцин) відбулася у минулому і потенційно могла впливати на кумулятивну токсичність (зокрема нефро-/гепатотоксичність) та переносимість подальшої системної цитостатичної терапії; 3-я група (HIPEC при SDS, n=20) — HIPEC виконаний безпосередньо під час SDS і, отже, може мати прямий причинно-наслідковий зв'язок із токсичністю у найближчі тижні та місяці після хірургічного втручання. Важливо підкреслити, що всі пацієнтки отримували системну хіміотерапію за стандартними протоколами (паклітаксел/карбоплатин або гемцитабін залежно від наявності клінічних ознак платинорезистентності). Тяжкі побічні ефекти, які наведені у таблиці 3.5, потенційно могли відображати не лише вплив поточного лікування рецидиву, але й кумулятивний ефект попереднього медикаментозного лікування до виникнення рецидиву захворювання, супутні стани, нутритивний статус, обсяг операції та періопераційні фактори.

Статистичний аналіз виконано окремо для кожної пари груп: 1-а vs 2-а, 1-а vs 3-я та 2-а vs 3-я. Для кожного показника токсичності будували 2×2 таблиці спряженості та застосовували двобічний точний критерій Фішера (p). Для оцінки масштабу ефекту обчислювали відносний ризик (RR) та відношення шансів (OR) з 95 % довірчими інтервалами. Для позицій із нульовими клітинками (подія відсутня в одній із груп) при розрахунку RR/OR та 95 % ДІ застосовано корекцію Гальдейна–Анскомба (+0,5), що є загальноприйнятим підходом у малих вибірках. Враховуючи оцінку 25 окремих ускладнень, отримані p-значення слід інтерпретувати як описові (exploratory) у контексті множинних порівнянь та обмеженої кількості пацієнток в групах 2 та 3. Відсутність статистично достовірної різниці не є доказом еквівалентності, однак дозволяє констатувати відсутність переконливих тенденцій різкого (конкордантного) приросту тяжкої системної

токсичності, який очікувався б при суттєвому зростанні системної експозиції цитостатиків за рахунок НІРЕС.

Загалом, при аналізі показників хімієтерапевтичної токсичності у всіх групах не було виявлено статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$) ні для одного з 25 показників тяжкої токсичності між 1-ю та 2-ю, 1-ю та 3-ю або 2-ю та 3-ю; у всіх порівняннях 95 % ДІ для RR/OR перетинали 1. Водночас для деяких показників відзначалися числові тенденції, зокрема для нефротоксичності у період 7 діб – 1 місяць (вища частота в групах 2 та 3) та для окремих рідкісних подій (місцями $RR > 1,5$ або $RR < 0,7$), однак широкі довірчі інтервали, зумовлені малими вибірками пацієнток, не дозволяють трактувати ці відмінності як доведені. Такий результат загалом узгоджується з фармакокінетичною концепцією гемато-перитонеального бар'єру: НІРЕС забезпечує локально високу концентрацію препаратів у черевній порожнині, тоді як системна абсорбція у більшості випадків обмежена і не формує загального підсилення типових системних ускладнень хімієтерапії (мієлосупресія по всіх лініях, виражені гастроінтестинальні реакції, нейро- та ототоксичність), які були б очікуваними при суттєвому підвищенні системної експозиції цисплатину/доксорубіцину.

У перші 24 години (негайні побічні ефекти) частота ключових гострих реакцій була зіставною між трьома групами. Алергічні реакції реєструвалися у 10/105 (9,5 %) у контрольній групі, 2/15 (13,3 %) у групі 2 та 2/20 (10,0 %) у групі 3; при цьому статистично значущих відмінностей не виявлено (2-а vs 1-а: $p = 0,646$; $RR = 1,40$ [0,34–5,78]; $OR = 1,46$ [0,29–7,42]; 3-я vs 1-а: $p = 1,000$; $RR = 1,05$ [0,25–4,44]; $OR = 1,06$ [0,21–5,23]; 3-я vs 2-а: $p = 1,000$). Дискомфорт або біль у місці інфузії спостерігалися у 14/105 (13,3 %) у контрольній групі, 1/15 (6,7 %) у 2-й групі та 1/20 (5,0 %) у 3-й групі; відмінності також не досягали статистичної значущості, а отримані тенденції радше свідчили про нижчу частоту в НІРЕС-підгрупах (2-а vs 1-а: $p = 0,690$; $RR = 0,50$ [0,07–3,53]; $OR = 0,46$ [0,06–3,81]; 3-я vs 1-а: $p = 0,462$; $RR = 0,38$ [0,05–2,69]; $OR = 0,34$ [0,04–2,76]). Тяжка нудота/блювання з інтенсивністю > 5 епізодів на добу у перші 24 години

мала близькі значення у всіх групах: 24/105 (22,9 %) у контрольній групі, 3/15 (20,0 %) у 2-й та 4/20 (20,0 %) у 3-й (2-а vs 1-а: $p=1,000$; $RR=0,88$ [0,30–2,56]; $OR=0,84$ [0,23–3,02]; 3-я vs 1-а: $p=1,000$; $RR=0,88$ [0,35–2,20]; $OR=0,84$ [0,26–2,67]). Оскільки саме ранні системні симптоми (нудота/блювання, гострі реакції) можуть виступати основними маркерами збільшення системної експозиції хімієпрепаратів, відсутність їх приросту як у 2-й, так і у 3-й групі є непрямим аргументом проти вираженої системної токсичної від НІРЕС.

У проміжку часу 24 години – 7 діб (ранні відтерміновані побічні ефекти) оцінювалися прояви, які найбільшою мірою відображають системну токсичність стандартних схем хімієтерапії (паклітаксел/карбоплатин або гемцитабін): мієлосупресія, нейтропенічні ускладнення, гастроінтестинальні прояви та загальносоматичні симптоми. Тяжка нудота/блювання >5/добу була практично ідентичною в усіх групах: 34/105 (32,4 %) у контрольній групі, 5/15 (33,3 %) у 2-й та 6/20 (30,0 %) у 3-й (2-а vs 1-а: $p=1,000$; $RR=1,03$ [0,48–2,21]; $OR=1,04$ [0,33–3,29]; 3-я vs 1-а: $p=1,000$; $RR=0,93$ [0,45–1,94]; $OR=0,86$ [0,31–2,39]). Показники мієлотоксичності також не демонстрували статистично значущих відмінностей при роздільному аналізі. Анемія ($Hb < 70$ г/л) була діагностована у 37/105 пацієток (35,2 %) у контрольній групі, 6/15 (40,0 %) у 2-й та 8/20 (40,0 %) у 3-й (2-а vs 1-а: $p=0,777$; $RR=1,14$ [0,61–2,12]; $OR=1,23$ [0,41–3,66]; 3-я vs 1-а: $p=0,800$; $RR=1,14$ [0,68–1,90]; $OR=1,23$ [0,48–3,16]). Лейкопенія $< 1 \times 10^9$ /л була чисельно частішою у 2-й та 3-й групах: 34/105 (32,4 %) у контрольній групі, 7/15 (46,7 %) у 2-й та 9/20 (45,0 %) у 3-й; однак ці відмінності залишалися статистично незначущими (2-а vs 1-а: $p=0,367$; $RR=1,44$ [0,79–2,60]; $OR=1,83$ [0,61–5,48]; 3-я vs 1-а: $p=0,308$; $RR=1,39$ [0,83–2,33]; $OR=1,72$ [0,69–4,30]; 3-я vs 2-а: $p=1,000$). Тромбоцитопенія $< 20 \times 10^9$ /л не демонструвала тенденції до збільшення при застосуванні процедури НІРЕС: 41/105 (39,0 %) у контрольній групі, 5/15 (33,3 %) у 2-й та 7/20 (35,0 %) у 3-й (2-а vs 1-а: $p=0,784$; $RR=0,85$ [0,39–1,86]; $OR=0,78$ [0,25–2,46]; 3-я vs 1-а: $p=0,821$; $RR=0,90$ [0,49–1,66]; $OR=0,85$ [0,33–2,18]). Відсутність конкордантного приросту всіх трьох ліній мієлосупресії, попри числову

тенденцію щодо лейкопенії, є важливим аргументом проти збільшення системної токсичності, яке могло б бути пов'язане з НІРЕС у групі 3; натомість ці дані узгоджуються з тим, що варіабельність мієлотоксичності визначається переважно системними режимами, попереднім лікуванням та індивідуальною переносимістю.

Клінічно значуща нейтропенічна лихоманка у ранньому відтермінованому періоді діагностована у 10/105 пацієток (9,5 %) у контрольній групі, 2/15 (13,3 %) у 2-й та 3/20 (15,0 %) у 3-й; статистично значущих відмінностей не отримано (2-а vs 1-а: $p=0,646$; $RR=1,40$ [0,34–5,78]; $OR=1,46$ [0,29–7,42]; 3-тя vs 1-а: $p=0,436$; $RR=1,58$ [0,48–5,18]; $OR=1,68$ [0,42–6,75]). Втома реєструвалася у 17/105 (16,2 %) у контрольній групі, 2/15 (13,3 %) у 2-й та 3/20 (15,0 %) у 3-й (2-а vs 1-а: $p=1,000$; $RR=0,82$ [0,21–3,24]; $OR=0,80$ [0,17–3,73]; 3-я vs 1-а: $p=1,000$; $RR=0,93$ [0,30–2,90]; $OR=0,92$ [0,25–3,41]). Мукозит, як рідкісний, але клінічно важливий прояв токсичності, зустрічався у 3/105 (2,9 %) у контрольній групі, 1/15 (6,7 %) у 2-й та 1/20 (5,0 %) у 3-й; відмінності незначущі, а довірчі інтервали широкі (2-а vs 1-а: $p=0,418$; $RR=2,33$ [0,27–19,90]; $OR=2,43$ [0,24–24,42]; 3-я vs 1-а: $p=0,507$; $RR=1,75$ [0,21–14,66]; $OR=1,78$ [0,18–17,57]). Серед гастроінтестинальних токсичностей тяжка діарея >7/добу мала близькі частоти: 24/105 (22,9 %) у контрольній групі, 4/15 (26,7 %) у 2-й та 5/20 (25,0 %) у 3-й (2-а vs 1-а: $p=0,770$; $RR=1,17$ [0,47–2,92]; $OR=1,23$ [0,35–4,32]; 3-я vs 1-а: $p=0,819$; $RR=1,09$ [0,48–2,49]; $OR=1,12$ [0,37–3,43]). Закреп визначався у 10/105 пацієток (9,5 %) у контрольній групі, 2/15 (13,3 %) у 2-й та 3/20 (15,0 %) у 3-й (2-а vs 1-а: $p=0,646$; $RR=1,40$ [0,34–5,78]; $OR=1,46$ [0,29–7,42]; 3-я vs 1-а: $p=0,436$; $RR=1,58$ [0,48–5,18]; $OR=1,68$ [0,42–6,75]). Частота зниження апетиту була практично однаковою: 17/105 (16,2 %) у контрольній групі, 2/15 (13,3 %) у 2-й та 3/20 (15,0 %) у 3-й ($p=1,000$ у всіх парних порівняннях з RR близькими до 1). Сукупно, ранній відтермінований період не демонстрував клінічно переконливі тенденції до посилення проявів системної токсичності у групі 3, де НІРЕС проводився під час SDS; водночас числові коливання (зокрема щодо

лейкопенії) можуть відображати як варіативність схем системної хіміотерапії, так і кумулятивні ефекти попереднього лікування, що особливо актуально для групи 2.

У проміжку 7 діб – 1 місяць (пізні відтерміновані побічні ефекти) оцінювалися прояви токсичності, які можуть формуватися як на тлі продовження системної терапії, так і на тлі відновлення після великої операції: дерматологічні прояви, інфекційні ускладнення, периферична нейротоксичність, нефро- та гепатотоксичність. Алопеція була діагностована у 7/105 пацієток (6,7 %) у контрольній групі, 2/15 (13,3 %) у 2-й та 2/20 (10,0 %) у 3-й (2-а vs 1-а: $p=0,313$; $RR=2,00$ [0,46–8,75]; $OR=2,15$ [0,40–11,55]; 3-я vs 1-а: $p=0,635$; $RR=1,50$ [0,35–6,39]; $OR=1,56$ [0,29–8,35]). Сухість шкіри або пігментація була зареєстрована лише у контрольній групі (3/105, 2,9 %), у 2-й та 3-й групах її діагностовано не було (0 %); проте без статистично значущої різниці (2-а vs 1-а: $p=1,000$; $RR=0,96$ [0,05–18,01]; $OR=1,00$ [0,05–19,24] з корекцією +0,5; аналогічно для 3-я vs 1-а), але водночас демонструє відсутність тенденції до зростання дерматологічної токсичності після процедури HIPEC. Зміни нігтів: 14/105 (13,3 %) у контрольній групі, 2/15 (13,3 %) у 2-й та 2/20 (10,0 %) у 3-й (2-а vs 1-а: $p=1,000$; $RR=1,00$ [0,27–3,65]; $OR=1,00$ [0,20–5,00]; 3-я vs 1-а: $p=0,752$; $RR=0,75$ [0,19–3,02]; $OR=0,72$ [0,14–3,68]). Бактеріальна інфекція: 14/105 (13,3 %) у контрольній групі, 2/15 (13,3 %) у 2-й та 3/20 (15,0 %) у 3-й — також без статистично значущих відмінностей (2-а vs 1-а: $p=1,000$; $RR=1,00$ [0,27–3,65]; 3-я vs 1-а: $p=0,723$; $RR=1,13$ [0,37–3,48]). Периферична нейротоксичність (типова переважно для паклітакселу) визначалася у 34/105 пацієток (32,4 %) у контрольній групі, 5/15 (33,3 %) у 2-й та 6/20 (30,0 %) у 3-й: відмінностей не виявлено (2-а vs 1-а: $p=1,000$; $RR=1,03$ [0,48–2,21]; $OR=1,04$ [0,33–3,29]; 3-я vs 1-а: $p=1,000$; $RR=0,93$ [0,45–1,94]; $OR=0,86$ [0,31–2,39]). Цей показник є інформативним, оскільки при істотному зростанні системної експозиції цитостатиків (або при значущому додатковому нейротоксичному ефекті HIPEC) очікувалося б посилення нейротоксичності у

групі 3; відсутність такого результату підтримує тезу про домінуючу роль саме системної хімієтерапії і кумулятивної дози паклітакселу.

Найбільш біологічно правдоподібним показником можливого впливу НІРЕС (цисплатин) є нефротоксичність. У період 7 діб – 1 місяць прояви нефротоксичності виявлені у 37/105 пацієнток (35,2 %) у контрольній групі, 8/15 (53,3 %) у 2-й та 10/20 (50,0 %) у 3-й. Хоча числова різниця була помітною, статистично значущого підвищення не отримано: 2-а vs 1-а — $p=0,254$; $RR=1,51$ [0,88–2,60]; $OR=2,11$ [0,69–6,49]; 3-я vs 1-а — $p=0,220$; $RR=1,42$ [0,85–2,36]; $OR=1,84$ [0,73–4,66]; 3-я vs 2-а — $p=1,000$. Коректно інтерпретувати отриманий результат, як тенденцію без доведеного ефекту, особливо враховуючи, що у групі 2 підвищення нефротоксичності не може бути приписано процедурі, а може відображати кумулятивний вплив попереднього лікування, вихідну ниркову функцію та загальну інтенсивність системного хімієтерапевтичного лікування до/після рецидиву. Гепатотоксичність у цьому інтервалі була рідшою і не відрізнялась між групами: 10/105 (9,5 %) у контрольній групі, 2/15 (13,3 %) у 2-й та 2/20 (10,0 %) у 3-й (2-а vs 1-а: $p=0,646$; $RR=1,40$ [0,34–5,78]; $OR=1,46$ [0,29–7,42]; 3-я vs 1-а: $p=1,000$; $RR=1,05$ [0,25–4,44]; $OR=1,06$ [0,21–5,23]).

Сукупно блок пізніх відтермінованих токсичностей не демонстрував системного підсилення у групі 3, а наявні тенденції (переважно ниркова токсичність) потребують підтвердження на більших вибірках або у багатофакторних моделях з корекцією на вихідну СКФ, попередні режими хімієтерапії та кумулятивну дозу нефротоксичних агентів.

У період від 1 місяця (пізні побічні ефекти) оцінювали прояви токсичності, потенційно пов'язані як із кумулятивним впливом системної хімієтерапії, так і теоретично з системною резорбцією НІРЕС-агентів (цисплатин/доксорубіцин): кардіотоксичність, центральна нейротоксичність, ототоксичність, порушення сексуальної функції та диспное. Кардіотоксичність була рідкісним ефектом: 3/105 (2,9 %) у контрольній групі, 1/15 (6,7 %) у 2-й та 1/20 (5,0 %) у 3-й (2-а vs 1-а: $p=0,418$; $RR=2,33$ [0,27–

19,90]; OR=2,43 [0,24–24,42]; 3-я vs 1-а: $p=0,507$; RR=1,75 [0,21–14,66]; OR=1,78 [0,18–17,57]). Прояви центральної нейротоксичності визначалися у 7/105 пацієнток (6,7 %) у контрольній групі, 1/15 (6,7 %) у 2-й та 1/20 (5,0 %) у 3-й, без відмінностей (2-а vs 1-а: $p=1,000$; RR=1,00 [0,14–7,14]; OR=1,00 [0,12–8,44]; 3-я vs 1-а: $p=1,000$; RR=0,75 [0,10–5,43]; OR=0,73 [0,09–6,17]). Ототоксичність була зареєстрована лише у контрольній групі (3/105, 2,9 %) і не спостерігалась у 2-й та 3-й (0 %), що само по собі не демонструє статистично значущої різниці ($p=1,000$ для 2-а vs 1-а та 3-я vs 1-а; RR/OR з корекцією +0,5), але є важливим аргументом проти значущої системної експозиції цисплатину через НІРЕС у групі 3, адже ототоксичність є чутливим маркером системної «цисплатинової» токсичності, і її відсутність у групі 3 не підтримує гіпотезу про істотну системну резорбцію.

Порушення сексуальної функції були частими в усіх групах і не відрізнялись: 51/105 (48,6 %) у контрольній групі, 8/15 (53,3 %) у 2-й та 10/20 (50,0 %) у 3-й (2-а vs 1-а: $p=0,800$; RR=1,10 [0,68–1,78]; OR=1,21 [0,41–3,57]; 3-я vs 1-а: $p=1,000$; RR=1,03 [0,69–1,54]; OR=1,06 [0,44–2,55]). Це, ймовірно, відображає інтегральний вплив онкологічного процесу, хірургії, системної терапії, гормональних/психоемоційних факторів, а не сам факт проведення процедури НІРЕС. Диспное зареєстровано у 14/105 пацієнток (13,3 %) у контрольній групі, 3/15 (20,0 %) у 2-й та 4/20 (20,0 %) у 3-й; відмінності статистично незначущі (2-а vs 1-а: $p=0,445$; RR=1,50 [0,50–4,49]; OR=1,63 [0,41–6,47]; 3-я vs 1-а: $p=0,487$; RR=1,50 [0,54–4,18]; OR=1,63 [0,50–5,33]), що відповідає багатофакторній природі цього симптому (анемія, астения, тромбоемболічні ризики, кардіопульмональний резерв, післяопераційні зміни тощо).

Побічні ефекти хімієтерапії 3-4 ступенів тяжкості (в режимі паклітаксел/карбоплатин або монотерапія гемцитабіном в залежності від наявності платинорезистентності) серед хворих у групах у групах 1 (контроль), 2 (HIPEC при PDS) та 3 (HIPEC при SDS)

Побічні ефекти хімієтерапії	Група хворих					
	1-а група (контроль), n=105		2-а група (HIPEC при PDS), n=15		3-я група (HIPEC при SDS), n=20	
	n	%	n	%	n	%
Негайні побічні ефекти хімієтерапії (до 24 годин)						
Алергічні реакції	10	9,5	2	13,3	2	10
Печіння або біль у місті інфузії	14	13,3	1	6,7	1	5
Нудота/блювання (>5 епізодів на добу)	24	22,9	3	20	4	20
Ранні відтерміновані побічні ефекти хімієтерапії (24 години - 7 днів)						
Нудота/блювання (>5 епізодів на добу)	34	32,4	5	33,3	6	30
Мієлотоксичність: - еритропенія (< 70 г/л)	37	35,2	6	40	8	40
- лейкопенія (<1*10 ⁹ /л)	34	32,4	7	46,7	9	45

Продовження табл.3.5

Побічні ефекти хімієтерапії	Група хворих					
	1-а група (контроль), n=105		2-а група (HIPEC при PDS), n=15		3-я група (HIPEC при SDS), n=20	
	n	%	n	%	n	%
- тромбоцитопенія ($<20 \cdot 10^9/\text{л}$)	41	39,0	5	33,3	7	35
- нейтропенічна лихоманка	10	9,5	2	13,3	3	15
Втома	17	16,2	2	13,3	3	15
Мукозити (множинні зливні ерозії слизових, що легко кровоточать при мінімальному ушкодженні та/або некрози)	3	2,9	1	6,7	1	5
Діарея (> 7 епізодів на добу)	24	22,9	4	26,7	5	25
Закреп	10	9,5	2	13,3	3	15
Знижений апетит	17	16,2	2	13,3	3	15
Пізнні відтерміновані побічні ефекти хімієтерапії (7 днів - 1 місяць)						
Алопеція	7	6,7	2	13,3	2	10

Продовження табл. 3.5

Побічні ефекти хімієтерапії	Група хворих					
	1-а група (контроль), n=105		2-а група (HIPEC при PDS), n=15		3-я група (HIPEC при SDS), n=20	
	n	%	n	%	n	%
Сухість шкіри або пігментація	3	2,9	0	0	0	0
Зміни нігтів	14	13,3	2	13,3	2	10
Бактеріальна інфекція	14	13,3	2	13,3	3	15
Периферична нейротоксичність	34	32,4	5	33,3	6	30
Нефротоксичність	37	35,2	8	53,3	10	50
Гепатотоксичність	10	9,5	2	13,3	2	10
Пізні побічні ефекти хімієтерапії (від 1 місяця)						
Кардіотоксичність	3	2,9	1	6,7	1	5
Центральна нейротоксичність	7	6,7	1	6,7	1	5
Ототоксичність	3	2,9	0	0,0	0	0
Порушення сексуальної функції	51	48,6	8	53,3	10	50
Диспное	14	13,3	3	20,0	4	20

Таким чином, при аналізі не виявлено статистично підтвердженого зростання тяжкої системної токсичності (G3–G4) у пацієток які перенесли процедуру HIPEC — ні у випадку HIPEC при PDS (група 2), ні у випадку HIPEC при SDS (група 3). Водночас спостерігалися окремі тенденції (насамперед щодо нефротоксичності у період 7 діб – 1 місяць), які є вірогідними для цисплатину, але не демонстрували статистичної значущості та характеризуються широкими довірчими інтервалами через малий розмір груп. З практичного погляду це означає, що в межах наявних вибірок додавання процедури HIPEC під час SDS не супроводжувалося конкордантним приростом частоти типових системних токсичностей, що узгоджується з переважно локальним характером HIPEC-експозиції. Разом з тим, для більш точної оцінки причинності необхідні більші вибірки та/або багатофакторні моделі з корекцією на попереднє лікування (кількість ліній і кумулятивні дози), платинорезистентність, вихідні показники функції нирок/печінки та інтенсивність періопераційної підтримки, оскільки саме ці чинники можуть визначати як ризик розвитку тяжких токсичностей, так і відмінності між групами 2 та 3, обумовлені різними часовими профілями проведення процедури HIPEC.

Нижче наведено інтерпретацію Kaplan–Meier кривих PFS (рис. 3.3) та OS (рис 3.4) і результатів log-rank та Cox-регресії для трьох груп: 1-ї (контроль, n=105), 2-ї (HIPEC при PDS, n=15) та 3-ї (HIPEC при SDS, n=20).

Загальна характеристика виживаності та дизайн порівняння

У дослідженні оцінювали віддалені результати лікування пацієток із раком яєчників у трьох клінічних сценаріях: 1-а (контрольна) група, 2-а група (HIPEC при PDS) та 3-я група (HIPEC при SDS). Для аналізу виживаності застосовано метод Kaplan–Meier з порівнянням кривих за log-rank тестом (глобальне порівняння трьох груп), а також Cox proportional hazards model з розрахунком hazard ratio (HR) відносно контролю (1-а група), що дає оцінку відносної інтенсивності настання події у часі.

Важливо підкреслити, що інтерпретація результатів у групах з HIPEC потребує обережності через суттєво менший розмір вибірок ($n=15$ та $n=20$ відповідно) порівняно з контролем ($n=105$), що автоматично призводить до ширших довірчих інтервалів, нижчої статистичної потужності для PFS і потенційної чутливості до дисбалансів прогностичних факторів (ступінь циторедукції, обсяг пухлинного навантаження, PFI, BRCA/HRD статус, кількість попередніх ліній лікування тощо). Попри це, отримані криві демонструють чітко різний профіль для PFS (рис 3.3) та OS (рис 3.4), який заслуговує окремого аналізу.

Безрецидивна виживаність (PFS)

За результатами log-rank тесту для PFS різниця між трьома групами не досягла статистичної значущості: PFS log-rank (3 групи): $p = 0,374$. Це означає, що статистично довести різницю в часі до рецидиву/прогресування (або смерті як PFS-події) між трьома підходами у досліджених пацієнток не вдалося. Сох-регресія: напрямок ефекту різний для 2-ї та 3-ї груп.

Оцінка HR у Сох-моделі вказує на різноспрямовані тенденції:

- 2-а vs 1-а (HIPEC при PDS vs контроль): $HR = 1,05 [0,61-1,82]$, $p = 0,849$
Значення HR близьке до 1, довірчий інтервал широкий і перетинає 1, p -значення далеке від 0,05. Отже, даних за покращення PFS від HIPEC при первинній циторедукції (PDS) не отримано.
- 3-я vs 1-а (HIPEC при SDS vs контроль): $HR = 0,71 [0,43-1,17]$, $p = 0,177$
 $HR < 1$ вказує на тенденцію до зниження ризику PFS-події приблизно на 29 %, однак довірчий інтервал перетинає 1, тому статистично значущого підтвердження немає.

Медіани PFS за КМ-оцінкою відрізняються помірно:

- 1-а (контроль): медіана PFS 0,99 року
- 2-а (HIPEC при PDS): медіана PFS 1,06 року
- 3-я (HIPEC при SDS): медіана PFS 1,22 року

Різниця в медіанах між контролем та III групою складає приблизно 0,23 року (~2,8 місяця), що клінічно може виглядати як невелике зміщення кривої

вправо, але за наявних розмірів вибірок і варіабельності перебігу рецидивного РЯ є недостатнім для статистично переконливого висновку. Власне, саме це відображено у $p=0,374$ та $p=0,177$.

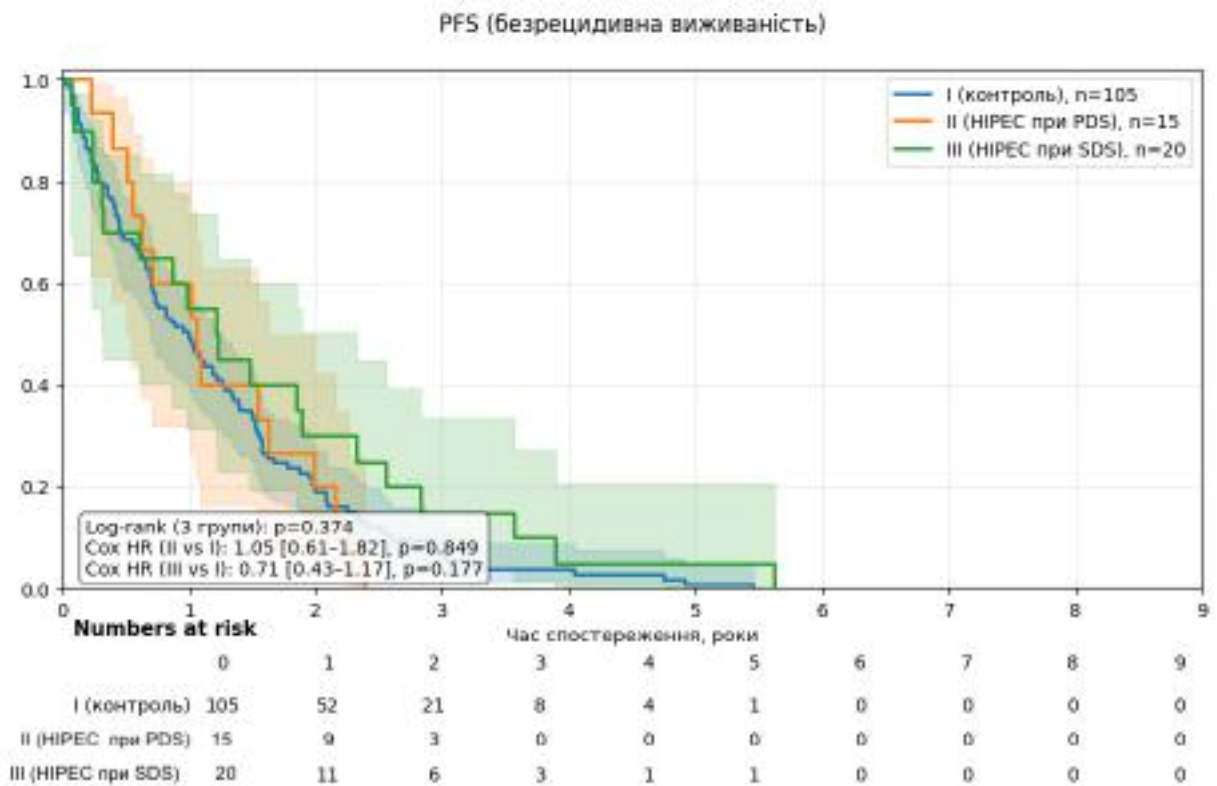


Рис. 3.3. Kaplan–Meier криві PFS для груп 1 (контроль, $n=105$), 2 (HIPEC при PDS, $n=15$) та 3 (HIPEC при SDS, $n=20$)

Сумарно, дані PFS підтримують тезу, що HIPEC при SDS демонструє тенденцію до покращення, але поточне дослідження не демонструє статистично достовірної переваги за показником PFS. Це може пояснюватися: недостатньою потужністю через малу чисельність HIPEC-груп, гетерогенністю подальшої терапії, яка впливає на часові інтервали до формального прогресування і тим, що HIPEC може мати більший вплив на постпрогресійний перебіг і загальну виживаність, ніж на “першу подію” PFS.

Загальна виживаність (OS)

На відміну від PFS, результати для OS демонструють виразну зміну кривих з досягненням статистичної значущості та суттєвим ефектом саме у 3-й групі. OS log-rank (3 групи): $p = 0,016$. Це означає, що при порівнянні трьох кривих OS у цілому виявлено статистично значущі відмінності.

Сох-регресія:

- 2-а vs 1-а (HIPEC при PDS vs контроль): $HR = 1,38 [0,77-2,49]$, $p = 0,281$. $HR > 1$ свідчить про тенденцію до гіршого OS у 2-й групі, але ефект статистично незначущий, а довірчий інтервал широкий. Практично це означає, що HIPEC при PDS у цьому матеріалі не демонструє переваги за OS і не виключено, що на результат вплинули інші фактори (відбір пацієнток, складність операцій, супутні ризики, відмінності у наступному лікуванні тощо).
- 3-я vs 1-а (HIPEC при SDS vs контроль): $HR = 0,44 [0,23-0,85]$, $p = 0,015$. Це ключовий результат: $HR 0.44$ означає зниження ризику смерті приблизно на 56 % для 3-ї групи відносно контролю, а $p=0,015$ підтверджує статистичну значущість. Довірчий інтервал не перетинає 1, що робить висновок стійким на рівні отриманих даних.

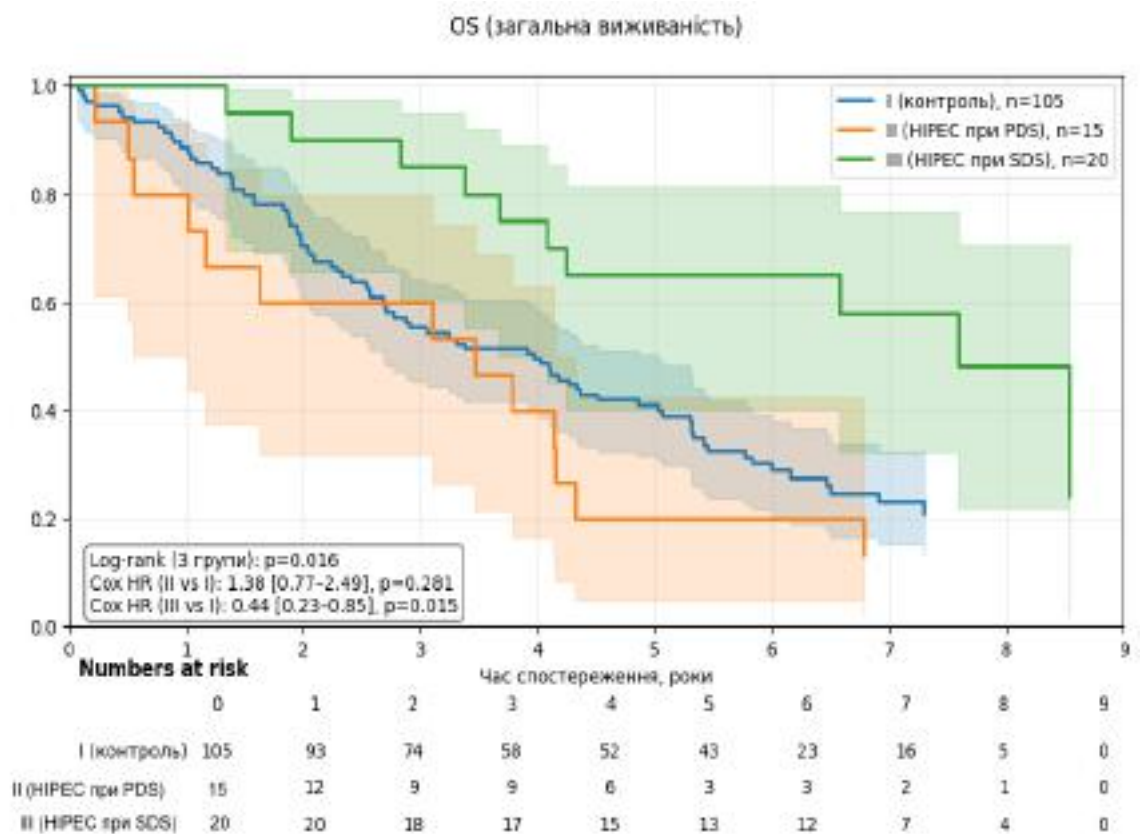


Рис 3.4. Kaplan–Meier криві OS для груп 1 (контроль, $n=105$), 2 (HIPEC при PDS, $n=15$) та 3 (HIPEC при SDS, $n=20$)

Профіль OS для груп відрізняється суттєво:

1-а (контроль, n=105): медіана OS: 3,98 року, OS 1-річна: 88,6 %, OS 3-річна: 55,2 %, OS 5-річна: 41,0 %.

2-а (HIPEC при PDS, n=15): медіана OS: 3,47 року, OS 1-річна: 80,0 %, OS 3-річна: 60,0 %, OS 5-річна: 20,0 %.

3-я (HIPEC при SDS, n=20): медіана OS: 7,59 року, OS 1-річна: 100,0 %, OS 3-річна: 85,0 %, OS 5-річна: 65,0 %.

Ці значення демонструють, що найкращі віддалені результати OS спостерігаються у 3-й групі (SDS+HIPEC). При цьому важливо, що в 2-й групі (PDS+HIPEC) такого результату не видно: медіана OS нижча за контроль, а 5-річна OS помітно нижча, хоча інтерпретація вимагає обережності через малу вибірку пацієнток і широку статистичну невизначеність.

Таким чином, отриманий профіль OS підтримує твердження, що використання HIPEC для лікування рецидиву РЯ (під час SDS) асоційоване із кращою загальною виживаністю, тоді як HIPEC при первинній циторедукції (PDS) не демонструє переваги в цій когорті пацієнток.

Класично у багатьох онкологічних сценаріях очікується, що покращення PFS буде супроводжуватися покращенням OS. Проте при рецидивному раку яєчників це співвідношення часто порушується через:

1. Постпрогресійне лікування (post-progression therapy): OS значно залежить від кількості й ефективності наступних ліній (включно з платиновмісними режимами, таргетною терапією, підтримкою, участю у клінічних дослідженнях).
2. Структура прогресування: перитонеальний карциноматоз і перитонеальні ускладнення можуть визначати летальність незалежно від формальної дати першого “прогресування” (PFS-події).
3. Біологія резистентності: HIPEC може менше впливати на першу подію прогресування, але краще впливати на агресивність, темп та локалізацію подальшого перебігу.

У отриманих даних саме OS є тією кінцевою точкою, яка демонструє ефективність HIPEC у пацієток 3-ї групи, що дає підстави розглядати HIPEC при SDS як потенційний інструмент подовження тривалості життя, навіть якщо PFS ефект не досягає значущості.

Один із ключових концептів у рецидивному РЯ — відмінність між:

- первинною (intrinsic) медикаментозною резистентністю: закладена біологічно, часто проявляється коротким PFI або відсутністю адекватної відповіді на первинне введення препаратів платини;
- вторинною (acquired) медикаментозною резистентністю: формується під впливом лікування, за рахунок клональної селекції та адаптації пухлини (підсилення репарації ДНК, зміна трансмембранного транспорту препаратів, стрес-відповідь, зміни мікрооточення тощо).

У сценарії SDS пацієтка вже пройшла первинне лікування і повертається з рецидивом. Саме тут логічно очікувати, що додатковий локорегіонарний вплив (HIPEC) може:

- елімінувати перитонеальні мікрорезидуальні пухлинні клони, які є джерелом повторних рецидивів;
- діяти на субпопуляції, що демонструють знижену чутливість до системної дії препаратів платини, але можуть бути вразливими до надвисоких локальних концентрацій та гіпертермії.

Механізми потенційного “подолання” резистентності при HIPEC (цисплатин + доксорубіцин):

HIPEC поєднує одразу два принципи: високу локальну експозицію цитостатиків у черевній порожнині та гіпертермію, що сама по собі модулює чутливість пухлини.

Гіпертермія може:

- підвищувати проникність мембран і транспорт препаратів у клітину;
- посилювати цитотоксичність препаратів платини (зростання кількості ДНК-аддуктів) і знижувати ефективність окремих шляхів репарації;

- впливати на мікрооточення, мікроциркуляцію, гіпоксію та стресові білки.

Цисплатин у НІРЕС:

- забезпечує дуже високу локальну концентрацію при відносно меншій системній експозиції;
- може бути ефективнішим проти перитонеальних мікрометастазів, ніж системне введення, особливо за умов гіпертермії, за рахунок нівелювання ефекту гематоперитонеального бар'єру, який є обмежуючим чинником для системної хімієтерапії при цьому.

Доксорубіцин:

- доповнює спектр ушкодження ДНК та інші механізми апоптозу, що теоретично може знижувати ймовірність резистентності до платинової токсичності.

Таким чином, у 3-й групі НІРЕС може працювати як “локальний інтенсифікатор” саме в умовах, коли рецидивна пухлина вже має набуті механізми резистентності до системної терапії.

НІРЕС при первинній циторедукції потенційно може зіштовхуватися з іншими обмеженнями:

- первинна біологія пухлини може бути більш агресивною та ураження може бути вже системним, тоді як НІРЕС — локорегіонарний метод;
- відмінності в обсязі первинного пухлинного навантаження і складності операції можуть підвищувати ризик ускладнень, затримувати початок системної АСТ або змінювати її інтенсивність;
- для первинного РЯ значну роль відіграють молекулярні підтипи (HRD/BRCA), а також ефективність стандартного системного введення препаратів платини з паклітакселом, яка може перекривати додатковий внесок НІРЕС і робити його важко вимірюваним у малих підгрупах.

У наших результатах 2-а група не демонструє переваги за OS і PFS. Це може бути як реальним відсутнім ефектом, так і наслідком невеликого обсягу груп.

Клінічне тлумачення отриманих кривих:

3-я група (SDS+HIPEC) — “сигнал” на користь довгострокової переваги.

Найбільш переконливий статистичний сигнал — OS HR 0,44 ($p=0,015$) разом із OS log-rank $p=0,016$. Клінічно це узгоджується з тим, що для ретельно відібраних пацієток, яким можливе виконання SDS з HIPEC, може досягатися:

- кращий контроль перитонеального ураження;
- більш тривалий “керований” перебіг;
- потенційно краща відповідь на подальшу системну терапію (гіпотеза про модифікацію набутої резистентності).

Одночасно відсутність значущості для PFS не суперечить цьому повністю: HIPEC може не радикально відсунути першу подію прогресування, але зменшити “летальність” перитонеального рецидиву, вірогідно за рахунок впливу на агресивність та швидкість пухлинного росту, та покращити шанси на ефективність наступних ліній системної хіміотерапії.

2-а група (PDS+HIPEC) — відсутність доказів переваги у цій когорті

Для 2-ї групи:

- PFS: HR 1,05, $p=0,849$ (ефект відсутній);
- OS: HR 1,38, $p=0,281$ (тенденція до гіршого, але незначуща).

З огляду на малий розмір вибірки ($n=15$), це не дозволяє робити статистично значущі висновки. Проте у межах представлених даних не спостерігається позитивного впливу HIPEC при первинній циторедукції.

3.3. Оцінка якості життя у хворих на рецидивний рак яєчників та дослідження впливу HIPEC на неї

Дослідження якості життя (quality of life, QoL) є важливим при комбінованому лікуванні раку яєчників, оскільки інтенсифікація терапії (зокрема, застосування HIPEC) потенційно може підвищувати періопераційну

морбідність та токсичність, що, у свою чергу, здатне відобразитися на фізичному, психоемоційному та соціальному функціонуванні. З метою комплексної оцінки QoL у дослідженні використано два взаємодоповнювальні інструменти: загальнопопуляційний опитувальник SF-36 (8 доменів, шкала 0–100, де більші значення відповідають кращому стану) - рис.3.5 та онкоспецифічні модулі EORTC QLQ-C30 і EORTC QLQ-OV28 - рис. 3.6-3.10. У QLQ-C30 функціональні шкали та глобальна оцінка здоров'я/якості життя інтерпретуються так: вищий бал = краще функціонування/краща QoL, тоді як симптомні шкали (втома, нудота/блювання, біль тощо) мають протилежний напрямок: вищий бал = вираженіші симптоми.

Для OV28 більшість шкал також відображають симптоми/занепокоєння (вищий бал = гірше), тоді як домени, пов'язані із сексуальним функціонуванням, зазвичай трактуються як функціональні (вищий бал = краще); у подальшому аналізі основний акцент зроблено на міжгруповому порівнянні та динаміці показників у часі.

Оцінку QoL проводили у п'яти ключових часових точках, що відображають основні етапи терапії: після встановлення рецидиву РЯ і до початку спеціального лікування, на 3-ю післяопераційну добу, на 20-ту післяопераційну добу, після 3 курсів післяопераційної АСТ, а також через 1 місяць після завершення АСТ. Такий дизайн дозволяє відокремити ранній хірургічний вплив від ефектів системної терапії та оцінити, чи формує НІРЕС стійке (після завершення лікування) погіршення QoL. Міжгрупові відмінності у кожній часовій точці для кожної шкали оцінювали непараметричним критерієм Краскела–Уолліса (3 групи). Для шкал із $p < 0,05$ виконували попарні порівняння критерієм Манна–Уїтні з поправкою Холма (p_Holm).

Вихідний рівень якості життя до спеціального лікування

За SF-36 у всіх трьох групах до лікування спостерігався порівнюваний профіль якості життя з помірним зниженням переважно рольового та соціально-психологічного компонентів (рис 3.5), що узгоджується з

очікуваним впливом злоякісного процесу та симптомів. Ключовим для інтерпретації є те, що доопераційні значення не демонстрували явної диспропорції, яка могла б пояснити подальші післяопераційні відмінності лише різницею стартових рівнів.

Дані EORTC до лікування (рис 3.6) підтверджують даний висновок: функціональні шкали QLQ-C30 у всіх групах були високими (≈ 75 – 90 балів), а симптомні — низькими/помірними. Так, глобальна якість життя становила $82,8$ у 1-й групі, $79,5$ у 2-й групі та $83,6$ у 3-й групі ($p > 0,05$). Фізичне функціонування — $84,4 / 80,7 / 85,1$ ($p > 0,05$), рольове — $87,8 / 89,1 / 86,9$ ($p > 0,05$), соціальне — $86,7 / 88,1 / 88,2$ ($p > 0,05$), когнітивне — $88,2 / 82,5 / 84,8$ ($p > 0,05$) (1-а/2-а/3-я групи відповідно). Водночас у групі 2 простежувалася тенденція до нижчих значень емоційного функціонування ($75,6$ проти $81,8$ у контрольній групі та $80,4$ у 3-й), що може відображати індивідуальні психоемоційні фактори або відмінності клінічного профілю пацієнток до лікування.

Симптомні шкали QLQ-C30 до лікування були переважно низькими (чим нижче — тим менше симптомів): втома $16,9/21,3/13,2$ ($p > 0,05$), нудота/блювання $10,5/14,6/9,9$ ($p > 0,05$), біль $15,2/17,8/12,1$ ($p > 0,05$), диспное $17,5/22,7/18,1$ ($p > 0,05$), безсоння $25,5/31,3/20,9$ ($p > 0,05$), зниження апетиту $13,7/17,1/10,8$ ($p > 0,05$), діарея $14,7/17,3/16,8$ ($p > 0,05$), фінансові труднощі $10,2/12,4/9,3$ ($p > 0,05$) (1-а/2-а/3-я групи відповідно). Відносно високі значення шкали “затримка стулу” ($37,5/35,2/33,1$ ($p > 0,05$)) можуть відображати особливості супутньої терапії, дієти, застосування опіоїдів/спазмолітиків, або базову дисфункцію ШКТ у частини пацієнток.

За модулем OV28 до лікування симптоми/занепокоєння були низькими-помірними: гастроінтестинальні симптоми $14,7/20,5/15,4$ ($p > 0,05$), периферична нейропатія $9,2/10,5/7,5$ ($p > 0,05$), гормональні порушення $8,2/10,1/7,2$ ($p > 0,05$), образ тіла $15,7/18,3/17,2$ ($p > 0,05$), ставлення до захворювання $17,3/19,2/15,4$ ($p > 0,05$) (1-а/2-а/3-я групи відповідно). Показники сексуальності були відносно низькими вже на старті ($35,5/29,7/32,1$

($p>0,05$)), що узгоджується з тим, що сексуальне функціонування у пацієнток із онкогінекологічною патологією часто порушене ще до лікування за рахунок віку та попереднього лікування.



Рис 3.5. Оцінка якості життя за загальнопопуляційним опитувальником SF-36 (8 доменів, шкала 0–100, де більші значення відповідають кращому стану) до спеціального лікування, на 3-ю післяопераційну добу, на 20-ту післяопераційну добу, після 3 курсів післяопераційної АСТ, а також через 1 місяць після завершення АСТ

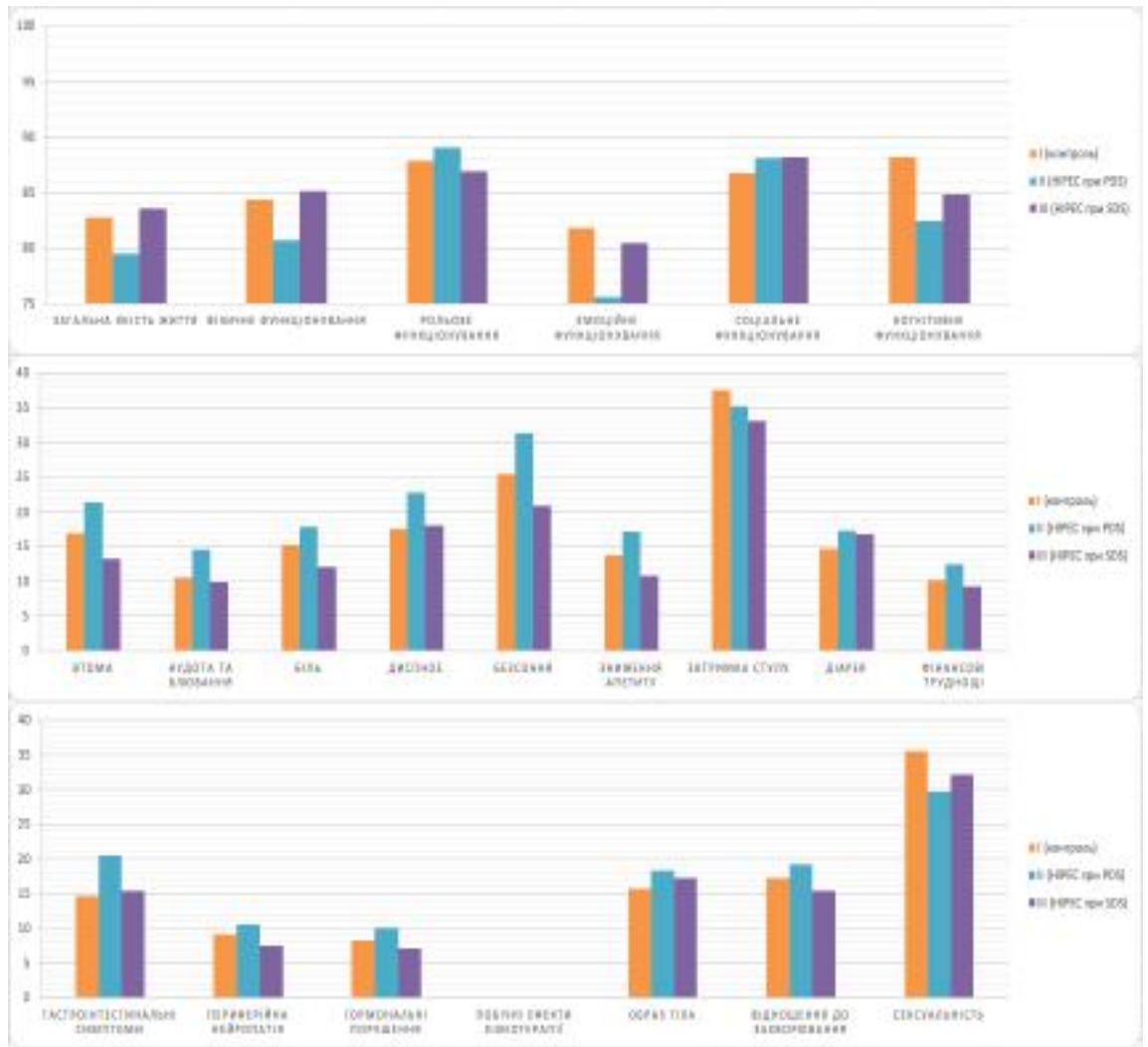


Рис.3.6. Оцінка якості життя за онкоспецифічними модулями EORTC QLQ-C30 і EORTC QLQ-OV28 функціональні шкали та глобальна оцінка «загального здоров'я»/якості життя (вищий бал = краще функціонування/краща QoL), симптомні шкали (вищий бал = вираженіші симптоми до спеціального лікування) - до спеціального лікування

Формально, статистично значущих міжгрупових відмінностей на вихідному рівні не виявлено: для всіх доменів SF-36 та доступних шкал EORTC $p > 0,05$ (мінімальне $p = 0,056$ для SF-36 RP), що підтверджує порівнюваність груп перед лікуванням. Таким чином, до початку терапії обидва інструменти (SF-36 та EORTC) демонстрували співставний вихідний QoL, що створює коректну основу для подальшої інтерпретації динаміки якості життя.

Ранній післяопераційний період (3-я доба):

За даними SF-36 (рис 3.5) на 3-тю післяопераційну добу відзначалося найбільш виражене падіння фізичних доменів, що є очікуваним наслідком травматичності операції, больового синдрому, обмеження мобільності та раннього післяопераційного відновлення. Важливо, що в 3-й групі (HIPEC при SDS), з огляду на додатковий інтраперитонеальний етап (температурний вплив, перфузія, подовження часу операції), це падіння могло бути більш глибоким у частині показників.

Дані EORTC QLQ-C30 чітко відображають “пік” короткочасного погіршення: функціональні шкали знижуються до рівня $\approx 37-53$ балів, а симптомні — суттєво зростають (рис 3.7). Показово, що саме у групі 3-й (HIPEC при SDS) фіксується найнижчий рівень глобальної QoL та фізичного/рольового функціонування: глобальна якість життя на 3-ю добу становила 45,9 у контрольній групі, 48,3 у HIPEC-PDS та лише 37,3 у HIPEC-SDS; фізичне функціонування — 46,2 / 50,4 / 37,5, рольове — 48,5 / 51,2 / 40,2. Це можна трактувати як відображення більшого загального “стресу лікування” у пацієток, яким виконувалася вторинна циторедукція з HIPEC, що часто супроводжується більш складною операцією (попередні втручання, спайковий процес, попередня системна терапія, поширеність процесу та обсяг резекцій). Міжгруповий аналіз EORTC підтвердив відмінності за показником глобальної якості життя $p_{KW}=0,027$ та рольовим функціонуванням $p_{KW}=0,007$: показники були нижчими у групі 3 порівняно з контролем ($3<1$: $p_{Holm}=0,016$ для глобальної якості життя та $p_{Holm}=0,019$ для рольового функціонування); для глобальної якості життя також відрізнялася група 3 від 2-ї ($3<2$: $p_{Holm}=0,038$).

У той же час емоційне функціонування на 3-ю добу залишалося відносно стабільнішим і подібним між групами (51,3 / 53,5 / 52,5) ($p>0,05$), що відповідає відомій закономірності: у перші дні після операції домінують фізичні обмеження та симптоми, тоді як емоційні компоненти мають іншу часову динаміку.

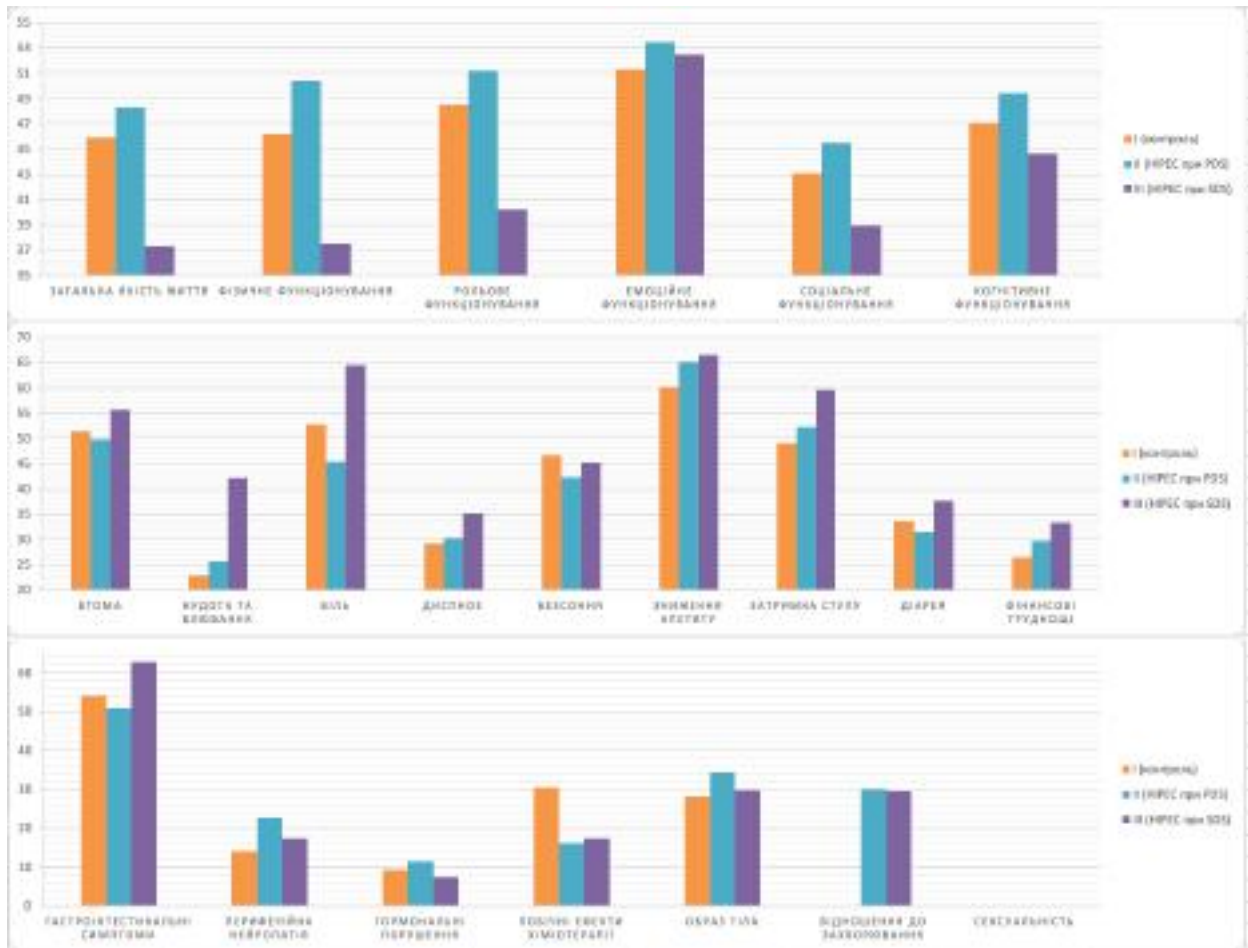


Рис.3.7. Оцінка якості життя за онкоспецифічними модулями EORTC QLQ-C30 і EORTC QLQ-OV28 функціональні шкали та глобальна оцінка «загального здоров'я»/якості (вищий бал = краще функціонування/краща QoL), симптомні шкали (вищий бал = вираженіші симптоми до спеціального лікування) - 3-я післяопераційна доба

Аналіз симптомних шкал QLQ-C30 на 3-ю добу також демонструє “симптомний пік” і підкреслює, що група 3 переносить гостру фазу важче: нудота/блювання — 22,9 / 25,7 / 42,2, біль — 52,7 / 45,4 / 64,5, зниження апетиту — 60,2 / 65,2 / 66,5, затримка стулу — 49,1 / 52,3 / 59,6, втома — 51,4 / 49,7 / 55,7. Симптомні шкали продемонстрували найбільші контрасти: нудота/блювання ($p_{KW} < 0,001$) та біль ($p_{KW} = 0,021$) були вищими у групі 3 ($3 > 1$: $p_{Holm} = 0,004$ та $0,016$ відповідно; для нудоти/блювання також $3 > 2$: $p_{Holm} = 0,001$). Затримка стулу була більш вираженою у групі 3 ($p_{KW} = 0,018$; $3 > 1$: $p_{Holm} = 0,037$). Таким чином, різниця на користь контролю або NIPES-PDS у частині показників у цей момент може бути клінічно помітною, але

принципово важливо, що це ранній транзиторний зріз, який не відображає віддаленої якості життя після завершення лікування.

За OV28 периферична нейропатія була вищою у групі 2 ($p_{KW}=0,007$; $2>1$: $p_{Holm}=0,017$). Для фізичного функціонування SF-36 (фізичне функціонування) та OV28 (гастроінтестинальні симптоми) спостерігалися відмінності за Краскелом–Уоллісом ($p_{KW}=0,020$ та $0,031$ відповідно), але у попарних порівняннях після поправки Холма ці відмінності не досягали статистичної значущості. При цьому частина OV28-шкал (сексуальність/ставлення до захворювання) у ранній післяопераційний період може бути методологічно менш релевантною або неінформативною, тому ключовий акцент робиться на гастроінтестинальній симптоматиці та загальній функціональній спроможності.

Отже, дані SF-36 та EORTC в ранній післяопераційний період підтверджують:

- 1) максимальне короткочасне погіршення QoL на 3-ю добу є універсальним для всіх груп;
- 2) у III групі (HIPEC при SDS) погіршення за окремими фізичними та симптомними доменами може бути глибшим;
- 3) ці відмінності відповідають очікуваному профілю “ціни інтенсифікації” лікування, але не є доказом тривалого погіршення, оскільки QoL має оцінюватися в динаміці.

Відновлення до 20-ї післяопераційної доби:

На 20-ту післяопераційну добу за SF-36 спостерігалось виразне відновлення фізичних доменів та зближення показників між групами (рис.3.5). EORTC QLQ-C30 підтверджує цей тренд: функціональні шкали повертаються до рівня ≈ 59 – 67 балів, а симптоми — суттєво зменшуються порівняно з 3-ю добою (рис.3.8).

Глобальна якість життя на 20-ту добу становила $66,3$ / $67,1$ / $63,8$ ($p>0,05$), фізичне функціонування — $67,1$ / $65,3$ / $65,5$ ($p>0,05$), рольове — $65,9$ / $67,1$ / $64,4$ ($p>0,05$), когнітивне — $64,3$ / $63,2$ / $65,1$ ($p>0,05$) (1-а/2-а/3-я групи

відповідно). Таким чином, міжгрупові відмінності в цей момент є невеликими і не формують картини стійкого негативного впливу НІРЕС на функціональні показники. Відносно нижчими залишаються показники соціального функціонування (52,8/55,4/48,3 - ($p>0,05$)), що є очікуваним наслідком тривалості госпіталізації, обмеження активності та психологічної адаптації після операції.

Симптомні шкали на 20-ту добу демонструють зниження “пікових” значень: нудота/блювання — 18,7 / 22,4 / 26,4 ($p>0,05$), біль — 38,3 / 33,1 / 33,5 ($p>0,05$), втома — 45,5 / 44,1 / 46,2 ($p>0,05$), апетит — 43,8 / 47,1 / 45,1 ($p>0,05$), затримка стулу — 17,8 / 16,3 / 18,5 ($p>0,05$), діарея — 16,2 / 14,1 / 18,4 ($p>0,05$) (1-а/2-а/3-я групи відповідно). Важливо, що хоча група 3 в ранній фазі виглядала гірше, до 20-ї доби біль і частина GI-симптомів у НІРЕС-групах не перевищують контроль у клінічно переконливий спосіб, а різниці за багатьма симптомами наближаються до “малих” за величиною.

За OV28 на 20-ту добу гастроінтестинальні симптоми залишалися підвищеними (45,1 / 41,9 / 52,4), що відображає триваліший період відновлення функції ШКТ після об’ємних циторедуктивних втручань та перитонеальних маніпуляцій, ($p_{KW}=0,009$), переважно за рахунок значніших проявів гастроінтестинальних симптомів у групі 3 ($3>1: p_{Holm}=0,013$; $3>2: p_{Holm}=0,011$). При цьому показники периферичної нейропатії були вищими у групі 2 (19,2 проти 10,7 у контрольній групі та 11,3 у 3-й) ($p_{KW}=0,004$; $II>I: p_{Holm}=0,006$), що може бути наслідком попереднього лікувального анамнезу, різниці у режимах терапії або випадкової варіації з огляду на малий розмір НІРЕС-підгруп; принципово, що дана різниця не супроводжувалася відповідним падінням функціональних шкал QLQ C30 чи SF-36 у цей же період.

Отже, 20-а доба характеризується фазою покращення якості життя і згладжуванням міжгрупових відмінностей, що є одним із ключових аргументів: НІРЕС може підвищувати “гостру післяопераційну ціну”, однак не формує стійкого дефіциту QoL у відновному періоді.



Рис 3.8. Оцінка якості життя за онкоспецифічними модулями EORTC QLQ-C30 і EORTC QLQ-OV28 функціональні шкали та глобальна оцінка «загального здоров'я»/якості життя(вищий бал = краще функціонування/краща QoL), симптомні шкали (вищий бал = вираженіші симптоми до спеціального лікування) - 20-а післяопераційна доба

Період ад'ювантної системної терапії: після 3 курсів АСТ

Наступна точка спостереження (після 3 курсів післяопераційної АСТ) дозволяє оцінити QoL на тлі накопичувальної токсичності системної терапії, коли симптоми хіміотерапії часто починають відігравати домінуючу роль.

За QLQ-C30 функціональні шкали в усіх групах залишаються на відносно високому рівні, що свідчить про збереження повсякденної функціональної спроможності попри токсичність АСТ: глобальна QoL — 72,5 / 69,2 / 70,3 ($p > 0,05$), фізичне функціонування — 70,4 / 68,5 / 71,0 ($p > 0,05$), рольове — 74,4 / 73,9 / 75,1 ($p > 0,05$), когнітивне — 70,9 / 72,7 / 71,2 ($p > 0,05$)

(1-а/2-а/3-я групи відповідно) (рис.3.9). Певне зниження порівняно з доопераційними значеннями переважно стосується емоційного функціонування (64,6/60,3/61,7 ($p>0,05$)) та соціального функціонування (60,2/63,9/59,0 ($p>0,05$)), що є типовим на фоні тривалого лікування.

Симптомні шкали QLQ-C30 у цей період демонструють помірно підвищене симптомне навантаження, переважно за рахунок нудоти/блювання, безсоння, діареї та фінансових труднощів: нудота/блювання 31,4 / 40,3 / 38,3 ((NV; $p_{KW}=0,009$) з вищими значеннями у групі 2 порівняно з контролем (2>1: $p_{Holm}=0,040$)), безсоння 46,2 / 44,5 / 43,9 ($p>0,05$), діарея 34,1 / 37,4 / 35,1 ($p>0,05$), фінансові труднощі 33,4 / 37,1 / 38,5 ($p>0,05$). Різниця за частиною симптомів у HIPEC-групах дещо вищі (наприклад, нудота/блювання), однак важливо, що при цьому немає паралельного “просідання” загальної QoL та ключових функціональних шкал, тобто навіть за наявності більшого симптомного навантаження у частині доменів це не трансформується у виражену функціональну декомпенсацію.

За OV28 після 3 курсів АСТ закономірно зростають хіміотерапевтично-пов'язані домени. Найпомітніше це стосується периферичної нейропатії (типової для режимів на основі таксанів): 37,4 / 44,2 / 41,7 ($p>0,05$) (1-а/2-а/3-я групи відповідно), а також шкали “побічні ефекти хіміотерапії” 33,2 / 40,4 / 37,5 ($p>0,05$) та “образ тіла” 34,9 / 39,5 / 38,6 ($p>0,05$). У цих доменах спостерігається тенденція до вищих балів особливо у 2-й групі (PDS+HIPEC). Її інтерпретація потребує обережності: з огляду на те, що основний вклад у нейропатію робить саме системна терапія (паклітаксел-вмісні режими) та кумулятивна експозиція, виявлена різниця може відображати різний розподіл режимів (паклітаксел/карбоплатин vs гемцитабін), відмінності у попередній експозиції нейротоксичних препаратів або неоднорідність маленьких підгруп ($n=15$ та $n=20$). Ключовим є те, що навіть за цієї тенденції глобальна QoL і функціональні шкали лишаються співставними, що узгоджується з висновком: HIPEC не призводить до стійкого функціонального погіршення якості життя.



Рис 3.9. Оцінка якості життя за онкоспецифічними модулями EORTC QLQ-C30 і EORTC QLQ-OV28 функціональні шкали та глобальна оцінка «загального здоров'я»/якості життя (вищий бал = краще функціонування/краща QoL), симптомні шкали (вищий бал = вираженіші симптоми до спеціального лікування) - після 3 курсів післяопераційної АСТ

Сексуальність за OV28 у період лікування знижується у всіх групах ($\approx 21,0/17,9/20,2$), що є очікуваним наслідком тривалої терапії, гормональних та психоемоційних факторів, змін образу тіла та соматичної втоми; специфічного “додаткового” негативного внеску HIPEC у цьому домені за представленими середніми значеннями не простежується.

Через 1 місяць після завершення АСТ

Через 1 місяць після завершення АСТ за SF-36 було зафіксовано відновлення більшості доменів до значень, близьких до вихідних, без переконливих ознак погіршення у HIPEC-групах. EORTC QLQ-C30

Симптомні шкали QLQ-C30 через 1 місяць після АСТ знижуються порівняно з піковими значеннями, але зберігають певне “хронічне” симптомне навантаження, характерне для постхіміотерапевтичного відновлення: втома 35,7 / 39,1 / 37,6 ($p>0,05$), нудота/блювання 26,8 / 30,1 / 27,6 ($p>0,05$), біль 25,4 / 23,7 / 27,3 ($p>0,05$), безсоння 38,1 / 36,3 / 35,7 ($p>0,05$), апетит 32,1 / 34,6 / 33,8 ($p>0,05$), діарея 26,5 / 24,5 / 22,2 ($p>0,05$), фінансові труднощі 39,6 / 40,2 / 43,5 ($p>0,05$). Тут важливо підкреслити дві обставини. По-перше, різниці між групами є невеликими та не мають односпрямованого характеру (наприклад, діарея навіть нижча у НІРЕС-групах). По-друге, залишкові симптоми переважно відображають системну терапію та загальний ефект тривалого лікування, а не специфічну дію НІРЕС, що найкраще підтверджується стабільно високими функціональними шкалами С30 та відновленням показників SF-36.

За OV28 через 1 місяць після АСТ зберігається помірна вираженість хіміотерапевтично-асоційованих побічних ефектів, насамперед периферичної нейропатії (40,8 / 47,1 / 43,2) ($p>0,05$) та “побічних ефектів хіміотерапії” (38,8 / 47,3 / 43,5) ($p_{KW}=0,010$): вона була вищою у групі 2 порівняно з контролем (II>I: $p_{Holm}=0,007$)), а також зростає проблематика образу тіла (42,3 / 48,7 / 45,1) ($p>0,05$) порівняно з доопераційним етапом. Водночас ці зміни спостерігаються у всіх групах і є типовими для пацієток після комбінованого хірургічно-хіміотерапевтичного лікування. Тенденція до дещо вищих значень у групі 2 може відображати неоднорідність режимів системної терапії, різні клінічні профілі підгруп і кумулятивний ефект лікування, однак принципово, що навіть за цих тенденцій не відзначається відповідного погіршення глобальної якості життя чи базових функціональних доменів. Показники сексуальності знижуються у всіх групах до 18,1 / 15,3 / 16,7 ($p>0,05$), що узгоджується з очікуваним впливом лікування на інтимну сферу, проте відмінності між групами залишаються відносно малими.

Узагальнення та інтерпретація

Комплексний аналіз SF-36 та EORTC QLQ-C30/OV28 демонструє узгоджений патерн динаміки QoL у трьох групах:

1. Ранній післяопераційний період (3-я доба) характеризується максимальним короткочасним погіршенням QoL у всіх пацієнток. У НІРЕС-групах, особливо у групі 3 (НІРЕС при SDS), це погіршення може бути більш вираженим за рахунок фізичних обмежень і симптомного навантаження (біль, нудота/блювання та інші гастроінтестинальні симптоми). Однак цей феномен має чітко транзиторний характер і відображає ранню реакцію на інтенсивність операційного етапу.

2. До 20-ї післяопераційної доби показники функціонування істотно відновлюються та міжгрупові відмінності згладжуються, що свідчить про відсутність тривалого негативного впливу НІРЕС на відновлення QoL у середньостроковій перспективі.

3. У період АСТ симптомне навантаження зростає переважно за рахунок системної токсичності, а не через НІРЕС. Це підтверджується тим, що функціональні шкали та глобальна QoL залишаються на відносно високих рівнях у всіх групах. Окремі шкали OV28 (нейропатія, “побічні ефекти хімієтерапії”, образ тіла) можуть демонструвати тенденцію до вищих значень у НІРЕС-групах, що потребує інтерпретації з урахуванням режимів АСТ, попереднього лікування та неоднорідності підгруп, проте ці тенденції не трансформуються у стійке зниження глобальної якості життя чи ключових функціональних шкал.

4. Через 1 місяць після завершення АСТ в усіх групах відзначається відновлення показників функціональних шкал (QLQ-C30: глобальна QoL \approx 72–77, фізичне функціонування \approx 73–77) та зближення показників, що загалом відповідає висновку SF-36: НІРЕС не призводить до довготривалого (після завершення лікування) погіршення якості життя.

Таким чином, на підставі двох незалежних інструментів оцінки QoL (SF-36 і EORTC QLQ-C30/OV28) можна зробити висновок, що застосування

НІРЕС у складі циторедуктивного лікування не асоціюється з тривалим клінічно значущим погіршенням якості життя, а його потенційний негативний вплив обмежується раннім післяопераційним періодом. З практичної точки зору це означає, що НІРЕС може розглядатися як інтенсифікуючий локорегіонарний компонент терапії, який не “обмінює” потенційні онкологічні переваги на стійку втрату якості життя. Особливо важливо, що група 3 (НІРЕС при SDS), попри гірший профіль у ранній післяопераційній точці, демонструє повноцінне відновлення функціональних показників у подальшому, що узгоджується з концепцією прийнятності НІРЕС навіть у контексті лікування рецидиву — за умови адекватного відбору пацієнток та оптимізації періопераційного ведення.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

4.1. Концепція дослідження та його місце у сучасному лікуванні епітеліального раку яєчників

Епітеліальний рак яєчників (РЯ) залишається однією з найскладніших для лікування злоякісних пухлин жіночої репродуктивної системи. Клінічна проблема визначається трьома фундаментальними характеристиками: високою часткою поширених стадій на момент діагностики; переважно перитонеальним шляхом дисемінації з формуванням мікро- та макроскопічного карциноматозу; високою частотою рецидивів навіть після оптимального первинного лікування. Саме перитонеальна порожнина і поверхня очеревини у більшості пацієток стають «анатомічним субстратом» прогресування, а мікроскопічний резидуальний пухлинний компонент після хірургічного етапу формує основу для раннього повернення хвороби.

Стандартна парадигма лікування РЯ базується на максимальній циторедукції у поєднанні із системною платиновмісною хімієтерапією. Однак реальна клінічна практика показує, що «системний» компонент, хоч і критично важливий, не завжди забезпечує достатній контроль локорегіонарного перитонеального контролю. Це пояснює інтерес до методів локорегіонарної впливу — зокрема, до НІРЕС як інтраопераційного способу створити високу внутрішньочеревну експозицію цитостатиків у момент, коли пухлинна маса вже максимально зменшена.

НІРЕС концептуально поєднує одразу кілька очікуваних переваг:

- 1) фармацевтичну (вища локальна концентрація препарату при відносно меншій системній експозиції);
- 2) фізичну (гіпертермія підвищує проникність тканин, змінює мікроциркуляцію та проникнення препаратів у поверхневі шари пухлинних імплантів);

3) біологічну (гіпертермія може модифікувати механізми репарації ДНК і підвищувати чутливість до ДНК-ушкоджувальних агентів);

4) механічне вимивання циркулюючих черевною порожниною пухлинних клітин за рахунок перфузії та фільтрації розчину.

Водночас HIPEC — це інтенсифікація лікування, що потенційно супроводжується подовженням тривалості операції, додатковим операційним стресом, ризиком метаболічних зсувів та токсичності (передусім при використанні платини). Тому ключовим є питання балансу: чи трансформується додаткове навантаження у клінічно значущі віддалені переваги (PFS/OS) і чи зберігається прийнятність лікування для пацієнтки з точки зору якості життя.

Проведене дослідження логічно вибудоване як відповідь саме на цей баланс: воно оцінює HIPEC у двох сценаріях — при первинній циторедукції (PDS) з подальшим відслідковуванням рецидиву захворювання та при вторинній циторедукції (SDS) для лікування самого рецидиву захворювання — із одночасною оцінкою біологічної правдоподібності ефекту, профілю безпеки, (в) виживаності та якості життя.

4.2. Дизайн порівняння, популяція та інтерпретаційні принципи

Для коректного узагальнення результатів необхідно чітко окреслити логіку порівняння. У роботі сформовано три групи: контрольна без HIPEC (1-а, n=105), HIPEC під час первинної циторедукції (PDS) та подальша вторинна циторедукції (SDS) без HIPEC (2-а, HIPEC при PDS, n=15) та HIPEC під час вторинної циторедукції (3-я, HIPEC при SDS, n=20).

Це порівняння має два важливі методологічні наслідки:

- 1) групи 2 та 3 не є «різними дозами одного фактора», а представляють різні клінічні сценарії (HIPEC при первинному лікуванні РЯ vs HIPEC при лікуванні рецидиву). Отже, інтерпретація ефектів HIPEC повинна враховувати різний фон: попередні лінії терапії, спайковий процес,

потенційно інший профіль біології пухлини та різні межі хірургічної радикальності;

- 2) контрольна група (1-а) є референтом для обох сценаріїв, тому будь-які відмінності у виживаності/ускладненнях можуть відображати як ефект HIPEC, так і ефект «складнішого сценарію» (особливо для SDS після попередньої процедури HIPEC - 2-а група). Саме тому акцент на ефект-розмірах (HR, ДІ) та клінічній інтерпретації є принциповим.

Важливим елементом достовірності порівняння є розподіл платинової чутливості, відображений через platinum-free interval (PFI). Розподіл PFI між групами статистично не відрізнявся, що знижує ризик того, що різниця у віддалених результатах пояснюється лише «кращою біологією» у HIPEC-групах (хоч повністю цей ризик у нерандомізованому дизайні не усувається).

4.3. Протокол HIPEC як ключова умова відтворюваності та безпеки

У клінічному сенсі HIPEC — це не лише «факт перфузії», а стандартизований комплекс: температура, тривалість, склад цитостатиків, швидкість перфузії, метод (закритий/відкритий), нефропротекція, інфузійна та анестезіологічна підтримка.

У роботі застосовано режим: 41°C, перфузія 90 хвилин; цисплатин 50 мг/м² + доксорубіцин 15 мг/м² із нефропротекцією натрію тіосульфатом. Саме така протокольність має прямий зв'язок із профілем токсичності (зокрема нефротоксичності платиноїдів) і можливістю проведення наступної системної терапії без критичних затримок.

4.4. Біологічне обґрунтування ефекту HIPEC: інтерпретація змін ERCC1 та MLH-1

Одним із найсильніших елементів дослідження є наявність біологічного «моста» між фізичним фактором гіпертермії/локорегіонарної хімієтерапії та потенційною модифікацією резистентності.

ERCC1 — ключовий компонент NER-шляху репарації, що бере участь у видаленні платиново-індукованих ДНК-аддуктів; MLH-1 — компонент системи виправлення невідповідностей (MMR), який пов'язаний із контролем геномної стабільності та клітинною відповіддю на ДНК-ушкодження. З клінічної точки зору висока активність репарації — один із механізмів платинорезистентності; отже, зниження експресії білків репарації може бути асоційоване з більшою чутливістю до ДНК-ушкоджувальних агентів.

У роботі показано суттєве зниження експресії ERCC1 і MLH-1 після HIPEC. Ці дані формують біологічно правдоподібну гіпотезу: HIPEC може зменшувати ефективність репарації ДНК у пухлинних клітинах і тим самим підвищувати їх чутливість до платиновмісного лікування (або до локальної платиноїдної експозиції під час перфузії).

Важливо коректно інтерпретувати: ІГХ-експресія є сурогатним показником і не тотожна функціональній активності репаративних шляхів; також можливий ефект селекції клонів. Проте, навіть як «гіпотезогенеруючий» блок, він обґрунтовує клінічні спостереження щодо кращого віддаленого профілю в групі 3 (HIPEC при SDS): з'являється механістичне пояснення, чому локорегіонарний компонент може впливати не лише на перитонеальний контроль, а й на подальший перебіг хвороби.

4.5. Періопераційна безпека: інтраопераційне навантаження та ранні ускладнення

Інтраопераційні показники демонструють закономірний ефект інтенсифікації: HIPEC збільшує тривалість операційного етапу та потребує більшого ресурсу інтенсивного ведення. Клінічно це означає, що HIPEC має виконуватися у центрах із відпрацьованими протоколами анестезіологічного супроводу, контролю температури та інфузійної терапії.

Ранні післяопераційні ускладнення мають очікуваний «профіль великої абдомінальної онкохірургії»: респіраторні події, тромбоемболічні ризики, потреба в релапаротоміях у поодиноких випадках.

У роботі для частини респіраторних ускладнень простежується тенденція до вищої частоти в 3-й групі (HIPEC при SDS). Водночас частота релапаротомій у ранній період була співставною між групами. Критично важливо, що у представленому матеріалі не зафіксовано випадків ранньої летальності, що підтримує прийнятність протоколу за умови належного відбору пацієнток і моніторингу.

Узагальнюючи, ранній період показує «керовану токсичність інтенсифікації»: певне зростання частоти окремих ускладнень можливе, але немає ознак катастрофічного погіршення профілю безпеки або різкого зростання потреби в повторних операціях.

4.6. Пізні ускладнення (7–30 доба) та «практична» інтерпретація ризику

Пізні ускладнення мають іншу природу: це інфекційні ускладнення, гнійно-септичні ускладнення, проблеми загоєння, післяопераційні грижі, тромбози тощо. Для низки ускладнень отримано не стільки статистичну достовірність, скільки тенденцію, що є типовим через невелику кількість пацієнток в 2-й та 3-й групах.

Описовий аналіз свідчить про можливе підвищення ризику гнійно-септичних ускладнень/післяопераційних гриж у 2-й та 3-й групах. При цьому частота окремих тяжких ускладнень (на кшталт кишкових фістул) не зростає в 3-й групі (HIPEC при SDS). Такий «змішаний» профіль відповідає клінічній реальності: перфузійно-термічний етап і більша тривалість операції можуть підвищувати ризики інфекційно-раневих ускладнень, але це не обов'язково означає зростання частоти найбільш загрозливих ускладнень за умови стандартизації техніки та ведення.

Практичний висновок: HIPEC потребує активного протоколу профілактики (антибіотикопрфілактика, нутритивна підтримка, рання мобілізація, тромбопрфілактика, контроль дренажів), але загалом профіль ризику є прийнятним у спеціалізованому центрі.

4.7. Переносимість системної терапії та токсичність: чи «заважає» HIPEC наступним етапам спеціального лікування?

Ключове практичне питання: навіть якщо HIPEC безпечний інтраопераційно, він може бути неприйнятним, якщо суттєво підвищує токсичність і унеможлиблює вчасне проведення системної терапії.

У представленому матеріалі ранні відтерміновані токсичні прояви (24 години – 7 днів) мають очікуваний профіль комбінованого лікування з домінуванням гастроінтестинальної токсичності та мієлотоксичності. Це слід інтерпретувати як: у когортах із інтенсивним мультимодальним лікуванням токсичність є прогнозованою і значною мірою визначається системною хімієтерапією; додавання HIPEC не формує очевидного «вибухового» зростання частоти ускладнень, хоча для окремих показників можливі коливання (у тому числі через малий розмір підгруп і гетерогенність лікування).

Наявність у протоколі нефропротекції та відсутність домінуючого патерну тяжкої нефро-/гепатотоксичності додатково підтримують висновок, що протокол є клінічно придатним.

4.8. Вживаність без прогресування (PFS): чому «тенденція» може бути клінічно важливою

У представленому аналізі PFS відмінності між групами не досягли статистичної значущості, а Cox-модель продемонструвала різноспрямовані

тенденції: для HIPEC-PDS — нейтральний ефект, для HIPEC-SDS — тенденцію до кращого результату.

Цей результат можна пояснити:

- 1) малим розміром HIPEC-підгруп, який істотно знижує статистичну достовірність для визначення PFS, особливо коли очікуваний ефект є помірним, а перебіг рецидивного РЯ — гетерогенний;
- 2) PFS у рецидивному РЯ може «розмиватися» подальшими лініями лікування, різною частотою контрольних обстежень та методологією фіксації прогресування;
- 3) для локорегіонарних підходів лікування можливий сценарій, коли основний вплив реалізується не лише у «першій події прогресування», а у структурі прогресування та постпрогресійному перебігу, що більше відображається в OS.

Отже, відсутність статистично значущих відмінностей PFS у цьому дизайні не є аргументом проти HIPEC; вона радше підкреслює потребу у більших вибірках та стратифікації за ключовими факторами (PFI, повнота циторедукції, обсяг операції тощо).

4.9. Загальна виживаність (OS): ключовий сигнал користі у сценарії HIPEC при SDS

На відміну від PFS, при аналізі OS продемонстровано статистично значущу відмінність між групами. Найкращий результат отримано для групи 3 (HIPEC при SDS), де спостерігалось зниження ризику смерті від основного захворювання відносно контролю та суттєво кращий профіль довгострокової виживаності. Натомість у групі HIPEC при PDS переваги за OS у межах наявної когорти не продемонстровано, що потребує обережної інтерпретації з огляду на малий розмір підгрупи та потенційні фактори відбору.

Чому можливий саме такий профіль (збільшення OS у 3-й групі (HIPEC SDS))? По-перше, при рецидиві відбір пацієток на SDS зазвичай більш

строгий (функціональний статус, резектабельність), а отже HIPEC застосовується там, де можна досягти максимальної хірургічної радикальності, яка сама по собі є ключовим предиктором OS. По-друге, результати біологічного блоку (ERCC1/MLH-1) підтримують гіпотезу потенційної модифікації чутливості/резистентності. По-третє, HIPEC може впливати на характер прогресування та постпрогресійний перебіг, що більшою мірою відбивається на OS, ніж на PFS.

4.10. Якість життя (QoL): короткочасне погіршення з відсутністю довготривалого дефіциту

До лікування функціональні шкали EORTC QLQ-C30 у всіх групах були високими, а симптоми — низькими/помірними, без переконливих міжгрупових відмінностей. Це методологічно важливо: ранні післяопераційні відмінності QoL не можна пояснити лише різницею «стартових» рівнів.

На 3-ю добу спостерігається прогнозований «симптомний пік» і падіння функціональних шкал, причому група 3 (HIPEC при SDS) демонструє найгірший профіль за глобальною QoL та окремими шкалами. Це узгоджується з клінічною логікою: SDS при рецидиві часто виконується у складнішому операційному контексті й супроводжується більш вираженою гострою симптоматикою, до чого додається також вплив самої процедури HIPEC.

У ході дослідження виявлено, що раннє погіршення є транзиторним. У віддаленій точці (через 1 місяць після завершення АСТ) функціональні шкали підвищуються до рівнів, близьких до вихідних, без переконливих ознак довготривалого дефіциту QoL у групі 3 (HIPEC при SDS). Таким чином, QoL-аналіз додає практичний висновок: HIPEC не формує довготривалого зниження якості життя, а «ціна» інтенсифікації зосереджена у ранньому післяопераційному періоді.

4.11. Інтегральне узагальнення: «механізм → безпека → ефективність → QoL»

Сукупність результатів формує узгоджену модель:

- 1) локорегіонарний вплив HIPEC забезпечується через механізми ERCC1/MLH-1;
- 2) безпека є керованою: можливі тенденції до підвищення частоти окремих подій у ранній/пізній фазі, але без ознак катастрофічного погіршення профілю безпеки;
- 3) ефективність: найбільш переконливий результат — поліпшення OS у сценарії HIPEC при SDS; для HIPEC при PDS спостерігаються переважно тенденції;
- 4) пацієнт-орієнтований результат: виражене раннє погіршення QoL (особливо у 3-й групі (HIPEC при SDS)) з наступним відновленням та відсутністю довготривалого дефіциту.

Таким чином, можна зробити висновок, що HIPEC, за умови правильного відбору та протокольного виконання, може розглядатися, як прийнятний інтенсифікуючий компонент лікування РЯ у контексті вторинної циторедукції.

4.12. Практичні висновки для впровадження та перспективи подальших досліджень

HIPEC доцільно розглядати, як опцію передусім у сценарії вторинної циторедукції при рецидиві, де отримано найбільш переконливі результати щодо OS. Впровадження HIPEC має базуватися на жорсткій протокольності (температура/час/схема препаратів + нефропротекція), оскільки саме це визначає відтворюваність і токсичність. З точки зору деонтології з пацієнтом доцільно чітко комунікувати: можливе гірше самопочуття у ранній фазі

(особливо після SDS+HIPEC), але без ознак довготривалого погіршення QoL у віддаленому періоді.

Потрібна проспективна валідація у більшій когорті з уніфікованими критеріями відбору й стратифікацією за ключовими факторами (PFI, повнота циторедукції, обсяг операції тощо). Доцільне розширення лабораторного блоку функціональними маркерами репарації та, за можливості, інтеграцією HRD/BRCA-статусу як одного з ключових біомаркерів чутливості до ДНК-ушкоджувального лікування.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що можливість і доцільність виконання циторедуктивних втручань (CRS) у поєднанні з поліхімієтерапією визначається сукупністю клініко-анамнестичних, лабораторних, інструментальних та інтраопераційних критеріїв, ключовим з яких є принципова досяжність повної циторедукції (CC-0, без макроскопічно видимої залишкової пухлини) з високим значенням передопераційної інструментальної оцінки поширеності (СТ ОГК/ОЧП з контрастуванням; за показаннями — DWI/MRI, PET/CT) та критеріїв відбору до вторинної циторедукції (SDS): виключенням були дифузний карциноматоз із недосаженістю CC-0, екстраабдомінальні метастази, значний асцит та незадовільний загальний стан (ECOG).

2. Визначено найбільш інформативні маркери, що дозволяють диференціювати підхід до вибору обсягу хірургічного та хімієтерапевтичного лікування: Серед імуногістохімічних/молекулярних маркерів продемонстровано суттєві післялікувальні зміни експресії білків репарації ДНК: ERCC1 та MLH1 (значуще зниження показників у динаміці: зниження експресії ERCC1 після процедури HIPEC з 57,56 % до 5 % клітин ($p < 0.01$), зниження експресії MLH1 після процедури HIPEC з 9,11 % до 0 % клітин ($p < 0,01$)), що підтверджує їхню інформативність як маркерів біологічних властивостей пухлини та потенційної чутливості/резистентності до платиновмісної терапії, а також обґрунтовує використання цих маркерів для стратифікації та індивідуалізації комбінованого лікування.

3. Оцінка онкологічних і клінічних результатів комбінованого лікування (контроль без HIPEC; HIPEC при PDS; HIPEC при SDS) показала, що віддалені результати мають тенденцію до покращення у групі HIPEC при SDS: статистично значуще покращенням загальної виживаності (OS) для групи 3 відносно контролю за Cox-регресією ($HR=0,44$; $p=0,015$). При цьому медіана безрецидивної виживаності (PFS) дорівнювала 10,6 / 11,9 / 13,8 міс. (1-

a/2-a/3-я) без статистично значущої різниці між групами (log-rank $p=0,374$), що узгоджується з концепцією більш вираженого впливу інтенсифікації лікування на довгостроковий прогноз у відібраній когорти, ніж на ранні кінцеві точки. Клінічна безпека підходу залишалась прийнятною: рання летальність та тяжкі кардіо-/цереброваскулярні події були 0 %, а частота релапаротомій не відрізнялася між групами ($p>0.05$).

4. Аналіз якості життя за шкалами SF-36 та EORTC QLQ-C30/OV28 продемонстрував, що на 3-ю післяопераційну добу фіксувався універсальний “пік” погіршення (глобальна QoL: 45,9 / 48,3 / 37,3 – $p>0,05$), найвиразніший у групі HIPEC при SDS, із подальшим відновленням до 20-ї доби (глобальна QoL: 66,3 / 67,1 / 63,8 – $p>0.05$). У період ад’ювантної АСТ спостерігалось помірно симптомне навантаження без пропорційного зниження показників функціональних шкал (після 3 курсів: глобальна QoL 72,5 / 69,2 / 70,3 – $p>0.05$), а через 1 місяць після завершення АСТ функціональні показники зближувалися між групами (глобальна QoL 77,2 / 72,5 / 76,4) без ознак стійкого статистично значущого клінічного погіршення, пов’язаного з HIPEC ($p>0.05$).

5. Вдосконалено методичний підхід до CRS у пацієток із поширеним внутрішньочеревним рецидивним раком яєчників шляхом інтеграції сучасного локорегіонального медикаментозного компонента — HIPEC — у стандартизованому режимі (зокрема, застосування цисплатину 100 мг/м² у перфузаті 3,5–4,5 л, 42 °С, тривалість 60 хв.). Показано, що поєднання повної циторедукції з HIPEC за дотримання чітких критеріїв відбору та протоколу проведення не супроводжується зростанням критичних показників ранньої післяопераційної безпеки (0 % летальності; відсутність різниці за частотою релапаротомій), при збереженні прийнятного профілю переносимості та потенційного покращення віддалених результатів у вибраних підгрупах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ovarian Cancer Key Stats – World Ovarian Cancer Coalition. 1 Jan. 2023, <https://worldovariancancercoalition.org/about-ovarian-cancer/key-stats/>.
2. Ovarian cancer statistics. 24 Feb. 2022, <https://www.wcrf.org/cancer-trends/ovarian-cancer-statistics>.
3. Ovarian Cancer By The Numbers. 1 Jan. 2023, <https://ocrahope.org/get-the-facts/statistics/>.
4. БЮЛЕТЕНЬ НАЦІОНАЛЬНОГО КАНЦЕР-РЕЄСТРУ УКРАЇНИ № 25. Київ - 2024, http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index.htm.
5. Armstrong, Deborah K et al. “NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer, Version 3.2022.” *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* vol. 20,9 (2022): 972-980. doi:10.6004/jnccn.2022.0047.
6. Hermens, Marjolein et al. “Increased incidence of ovarian cancer in both endometriosis and adenomyosis.” *Gynecologic oncology* vol. 162,3 (2021): 735-740. doi:10.1016/j.ygyno.2021.07.006.
7. Hermens, Marjolein et al. “Incidence of ovarian cancer after bilateral salpingo-oophorectomy in women with histologically proven endometriosis.” *Fertility and sterility* vol. 117,5 (2022): 938-945. doi:10.1016/j.fertnstert.2022.01.030.
8. Huang, Jing-Yang et al. “Different Influences of Endometriosis and Pelvic Inflammatory Disease on the Occurrence of Ovarian Cancer.” *International journal of environmental research and public health* vol. 18,16 8754. 19 Aug. 2021, doi:10.3390/ijerph18168754
9. Lee, Jeong-Seon et al. “Long-term health outcomes of early menarche in women: an umbrella review.” *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* vol. 115,12 (2022): 837-847. doi:10.1093/qjmed/hcac187.

10. Elshami, Mohamedraed et al. "Awareness of ovarian cancer risk and protective factors: A national cross-sectional study from Palestine." *PloS one* vol. 17,3 e0265452. 21 Mar. 2022, doi:10.1371/journal.pone.0265452.
11. Samuel, David et al. "Hereditary Ovarian Carcinoma: Cancer Pathogenesis Looking beyond BRCA1 and BRCA2." *Cells* vol. 11,3 539. 4 Feb. 2022, doi:10.3390/cells11030539.
12. Talwar, Vineet, and Amit Rauthan. "BRCA mutations: Implications of genetic testing in ovarian cancer." *Indian journal of cancer* vol. 59,Supplement (2022): S56-S67. doi:10.4103/ijc.IJC_1394_20.
13. Bellcross, Cecelia A. "Hereditary Breast and Ovarian Cancer: An Updated Primer for OB/GYNs." *Obstetrics and gynecology clinics of North America* vol. 49,1 (2022): 117-147. doi:10.1016/j.ogc.2021.11.005.
14. Öfverholm, Anna et al. "Extended genetic analysis and tumor characteristics in over 4600 women with suspected hereditary breast and ovarian cancer." *BMC cancer* vol. 23,1 738. 10 Aug. 2023, doi:10.1186/s12885-023-11229-y.
15. Ran, Xuting et al. "The clinical features and management of Lynch syndrome-associated ovarian cancer." *The journal of obstetrics and gynaecology research* vol. 48,7 (2022): 1538-1545. doi:10.1111/jog.15273.
16. Rasmussen, Maria et al. "Lynch syndrome-associated epithelial ovarian cancer and its immunological profile." *Gynecologic oncology* vol. 162,3 (2021): 686-693. doi:10.1016/j.ygyno.2021.07.001.
17. Ring, K L. "Ovarian cancer risk in Lynch syndrome: it's time to individualise." *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* vol. 128,4 (2021): 737. doi:10.1111/1471-0528.16481.
18. Hodan, Rachel et al. "Prevalence of Lynch syndrome in women with mismatch repair-deficient ovarian cancer." *Cancer medicine* vol. 10,3 (2021): 1012-1017. doi:10.1002/cam4.3688.

19. Khoja, Lilah et al. "Endometriosis and menopausal hormone therapy impact the hysterectomy-ovarian cancer association." *Gynecologic oncology* vol. 164,1 (2022): 195-201. doi:10.1016/j.ygyno.2021.10.088.
20. Fournier, Agnès et al. "Use of menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in a French cohort study." *Journal of the National Cancer Institute* vol. 115,6 (2023): 671-679. doi:10.1093/jnci/djad035.
21. Brennan, Annabelle, and Margaret Rees. "Menopausal hormone therapy in women with benign gynaecological conditions and cancer." *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* vol. 35,6 (2021): 101575. doi:10.1016/j.beem.2021.101575.
22. Petrick, Jessica L et al. "Menopausal hormone therapy use and risk of ovarian cancer by race: the ovarian cancer in women of African ancestry consortium." *British journal of cancer* vol. 129,12 (2023): 1956-1967. doi:10.1038/s41416-023-02407-7.
23. Liu, Sicong et al. "Association of smoking, alcohol, and coffee consumption with the risk of ovarian cancer and prognosis: a mendelian randomization study." *BMC cancer* vol. 23,1 256. 20 Mar. 2023, doi:10.1186/s12885-023-10737-1.
24. Wang, Tianyi et al. "Tobacco Smoking and Survival Following a Diagnosis with Ovarian Cancer." *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* vol. 31,7 (2022): 1376-1382. doi:10.1158/1055-9965.EPI-21-1327.
25. Baron, John A et al. "Cigarette Smoking and Estrogen-Related Cancer." *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* vol. 30,8 (2021): 1462-1471. doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-1803.

26. Baczevska, Marta et al. "Obesity and Energy Substrate Transporters in Ovarian Cancer-Review." *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 26,6 1659. 16 Mar. 2021, doi:10.3390/molecules26061659.
27. Nie, Xianglin et al. "Visceral obesity determined by CT as a predictor of short-term postoperative complications in patients with ovarian cancer." *Archives of gynecology and obstetrics* vol. 309,4 (2024): 1491-1498. doi:10.1007/s00404-023-07206-2.
28. Wilson, Robert B et al. "Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Bariatric Surgery on Future Cancer Risk." *International journal of molecular sciences* vol. 24,7 6192. 24 Mar. 2023, doi:10.3390/ijms24076192.
29. Sasamoto, Naoko et al. "Lifetime ovulatory years and ovarian cancer gene expression profiles." *Journal of ovarian research* vol. 15,1 59. 13 May. 2022, doi:10.1186/s13048-022-00995-1.
30. Fu, Zhuxuan et al. "Lifetime ovulations and epithelial ovarian cancer risk and survival: A systematic review and meta-analysis." *Gynecologic oncology* vol. 165,3 (2022): 650-663. doi:10.1016/j.ygyno.2022.04.001.
31. Fu, Zhuxuan et al. "Lifetime ovulatory years and risk of epithelial ovarian cancer: a multinational pooled analysis." *Journal of the National Cancer Institute* vol. 115,5 (2023): 539-551. doi:10.1093/jnci/djad011.
32. Siddiqui, Sana et al. "A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS)." *Journal of assisted reproduction and genetics* vol. 39,11 (2022): 2439-2473. doi:10.1007/s10815-022-02625-7.
33. Zou, Juan et al. "Identification of key genes associated with polycystic ovary syndrome (PCOS) and ovarian cancer using an integrated bioinformatics analysis." *Journal of ovarian research* vol. 15,1 30. 28 Feb. 2022, doi:10.1186/s13048-022-00962-w.
34. Throwba, Harinee P.K et al. "The epigenetic correlation among ovarian cancer, endometriosis and PCOS: A review." *Critical reviews in*

oncology/hematology vol. 180 (2022): 103852.
doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103852.

35. Huang, Bei et al. "The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers." *Frontiers in oncology* vol. 12 1023177. 16 Dec. 2022, doi:10.3389/fonc.2022.1023177.

36. Therachiyil, Lubna et al. "Role of RAS signaling in ovarian cancer." *F1000Research* vol. 11 1253. 4 Nov. 2022, doi:10.12688/f1000research.126337.1.

37. Chao, Wan-Ru et al. "High frequency of BRAF mutations in primary mucinous ovarian carcinoma of Taiwanese patients." *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology* vol. 60,6 (2021): 1072-1077. doi:10.1016/j.tjog.2021.09.019.

38. Hendrikse, C S E et al. "The potential of RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) signaling pathway inhibitors in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis." *Gynecologic oncology* vol. 171 (2023): 83-94. doi:10.1016/j.ygyno.2023.01.038.

39. Borcoman, Edith et al. "Combined Tumor-Based BRCA1/2 and TP53 Mutation Testing in Ovarian Cancer." *International journal of molecular sciences* vol. 24,14 11570. 18 Jul. 2023, doi:10.3390/ijms241411570.

40. Chen, Xiaoping et al. "LncRNA HCG11 represses ovarian cancer cell growth via AKT signaling pathway." *The journal of obstetrics and gynaecology research* vol. 48,3 (2022): 796-805. doi:10.1111/jog.15083.

41. Wang, Cheng-Kai et al. "MEX3A Mediates p53 Degradation to Suppress Ferroptosis and Facilitate Ovarian Cancer Tumorigenesis." *Cancer research* vol. 83,2 (2023): 251-263. doi:10.1158/0008-5472.CAN-22-1159.

42. Zhao, Qing et al. "lncRNA CDKN2A-AS1 facilitates tumorigenesis and progression of epithelial ovarian cancer via modulating the SOSTDC1-mediated BMP-SMAD signaling pathway." *Cell cycle (Georgetown, Tex.)* vol. 20,12 (2021): 1147-1162. doi:10.1080/15384101.2021.1924947.

43. Yang, Xinxin et al. "Evaluation of p16 in Epithelial Ovarian Cancer for a 10-Year Study in Northeast China: Significance of HPV in Correlation with PD-L1 Expression." *Cancer management and research* vol. 12 6747-6753. 3 Aug. 2020, doi:10.2147/CMAR.S262678.
44. Ledermann, J A et al. "ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 35,3 (2024): 248-266. doi:10.1016/j.annonc.2023.11.015.
45. Engbersen, Maurits Peter et al. "The role of CT, PET-CT, and MRI in ovarian cancer." *The British journal of radiology* vol. 94,1125 (2021): 20210117. doi:10.1259/bjr.20210117.
46. Huang, Meng-Lin et al. "A systematic review and meta-analysis of CT and MRI radiomics in ovarian cancer: methodological issues and clinical utility." *Insights into imaging* vol. 14,1 117. 3 Jul. 2023, doi:10.1186/s13244-023-01464-z.
47. Miceli, Valentina et al. "Imaging of Peritoneal Carcinomatosis in Advanced Ovarian Cancer: CT, MRI, Radiomic Features and Resectability Criteria." *Cancers* vol. 15,24 5827. 13 Dec. 2023, doi:10.3390/cancers15245827.
48. Tsili, Athina C et al. "Imaging of Peritoneal Metastases in Ovarian Cancer Using MDCT, MRI, and FDG PET/CT: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Cancers* vol. 16,8 1467. 11 Apr. 2024, doi:10.3390/cancers16081467/.
49. Crombé, Amandine et al. "Diffusion-weighted MRI and PET/CT reproducibility in epithelial ovarian cancers during neoadjuvant chemotherapy." *Diagnostic and interventional imaging* vol. 102,10 (2021): 629-639. doi:10.1016/j.diii.2021.05.007.
50. Mikkelsen, Mette Schou et al. "Assessment of peritoneal metastases with DW-MRI, CT, and FDG PET/CT before cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer." *European journal of surgical oncology : the journal*

of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology vol. 47,8 (2021): 2134-2141. doi:10.1016/j.ejso.2021.03.239.

51. Zhang, Minghai et al. "Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer." *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer* vol. 1875,2 (2021): 188503. doi:10.1016/j.bbcan.2021.188503.

52. Zhang, Ruiqian et al. "Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer." *International journal of molecular sciences* vol. 23,19 12041. 10 Oct. 2022, doi:10.3390/ijms231912041.

53. Anastasi, Emanuela et al. "Recent Insight about HE4 Role in Ovarian Cancer Oncogenesis." *International journal of molecular sciences* vol. 24,13 10479. 22 Jun. 2023, doi:10.3390/ijms241310479.

54. Wang, Haixia et al. "Early diagnosis of ovarian cancer: serum HE4, CA125 and ROMA model." *American journal of translational research* vol. 13,12 14141-14148. 15 Dec. 2021.

55. Ali, Fahmy T et al. "Sensitivity and specificity of microRNA-204, CA125, and CA19.9 as biomarkers for diagnosis of ovarian cancer." *PloS one* vol. 17,8 e0272308. 3 Aug. 2022, doi:10.1371/journal.pone.0272308.

56. Wan, Qiuhua et al. "Correlation of Molecular Tumor Markers CA125, HE4, and CEA with the Development and Progression of Epithelial Ovarian Cancer." *Iranian journal of public health* vol. 50,6 (2021): 1197-1205. doi:10.18502/ijph.v50i6.6418.

57. Yang, Suying et al. "Performance of the IOTA ADNEX model combined with HE4 for identifying early-stage ovarian cancer." *Frontiers in oncology* vol. 12 949766. 16 Sep. 2022, doi:10.3389/fonc.2022.949766.

58. O'Shea, Andrea S. "Clinical Staging of Ovarian Cancer." *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* vol. 2424 (2022): 3-10. doi:10.1007/978-1-0716-1956-8_1.

59. Rawert, Friederike Luise et al. "The importance of the Peritoneal Cancer Index (PCI) to predict surgical outcome after neoadjuvant chemotherapy in

advanced ovarian cancer.” Archives of gynecology and obstetrics vol. 306,5 (2022): 1665-1672. doi:10.1007/s00404-022-06527-y.

60. Asp, Mihaela et al. “Prognostic Value of Peritoneal Cancer Index After Complete Cytoreductive Surgery in Advanced Ovarian Cancer.” Anticancer research vol. 42,5 (2022): 2541-2551. doi:10.21873/anticanres.15732.

61. Delgado-Barriga, Katty et al. “CT Enterography for Preoperative Evaluation of Peritoneal Carcinomatosis Index in Advanced Ovarian Cancer.” Journal of clinical medicine vol. 11,3 476. 18 Jan. 2022, doi:10.3390/jcm11030476.

62. Egger, Eva et al. “Tumor Load Matters - the Peritoneal Cancer Index in Patients With High-grade Serous Ovarian Cancer.” Anticancer research vol. 42,10 (2022): 4825-4831. doi:10.21873/anticanres.15987.

63. Jónsdóttir, Björg et al. “The Peritoneal Cancer Index is a Strong Predictor of Incomplete Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer.” Annals of surgical oncology vol. 28,1 (2021): 244-251. doi:10.1245/s10434-020-08649-6.

64. Yang, Shu-Li et al. “Prognostic role of the peritoneal cancer index in ovarian cancer patients who undergo cytoreductive surgery: a meta-analysis.” Current problems in cancer vol. 47,6 (2023): 101014. doi:10.1016/j.currprobcancer.2023.101014.

65. Iavazzo, Christos et al. “Small Bowel PCI Score as a Prognostic Factor of Ovarian Cancer Patients Undergoing Cytoreductive Surgery (CRS) with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC), a Retrospective Analysis of 130 Patients.” Indian journal of surgical oncology vol. 12,2 (2021): 258-265. doi:10.1007/s13193-021-01304-w.

66. Fagan, Paula J et al. “The peritoneal cancer index as a predictor of complete cytoreduction at primary and interval cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer.” International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society vol. 33,11 1757-1763. 6 Nov. 2023, doi:10.1136/ijgc-2022-004093.

67. Laios, Alexandros et al. "Development of a Novel Intra-Operative Score to Record Diseases' Anatomic Fingerprints (ANAFI Score) for the Prediction of Complete Cytoreduction in Advanced-Stage Ovarian Cancer by Using Machine Learning and Explainable Artificial Intelligence." *Cancers* vol. 15,3 966. 3 Feb. 2023, doi:10.3390/cancers15030966.
68. Shah, Rushi et al. "Re-Evaluating Chemotherapy Dosing Strategies for Ovarian Cancer: Impact of Sarcopenia." *Current oncology (Toronto, Ont.)* vol. 30,11 9501-9513. 27 Oct. 2023, doi:10.3390/curroncol30110688.
69. Fleming, Nicole D et al. "Factors associated with response to neoadjuvant chemotherapy in advanced stage ovarian cancer." *Gynecologic oncology* vol. 162,1 (2021): 65-71. doi:10.1016/j.ygyno.2021.04.002.
70. Richardson, Debra L et al. "Advances in Ovarian Cancer Care and Unmet Treatment Needs for Patients With Platinum Resistance: A Narrative Review." *JAMA oncology* vol. 9,6 (2023): 851-859. doi:10.1001/jamaoncol.2023.0197.
71. Havasi, Andrei et al. "Ovarian Cancer-Insights into Platinum Resistance and Overcoming It." *Medicina (Kaunas, Lithuania)* vol. 59,3 544. 10 Mar. 2023, doi:10.3390/medicina59030544.
72. Nakai, Hidekatsu, and Noriomi Matsumura. "The roles and limitations of bevacizumab in the treatment of ovarian cancer." *International journal of clinical oncology* vol. 27,7 (2022): 1120-1126. doi:10.1007/s10147-022-02169-x.
73. Mishra, Yachana et al. "Aptamers Versus Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF): A New Battle against Ovarian Cancer." *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* vol. 16,6 849. 6 Jun. 2023, doi:10.3390/ph16060849.
74. O'Malley, David M et al. "PARP Inhibitors in Ovarian Cancer: A Review." *Targeted oncology* vol. 18,4 (2023): 471-503. doi:10.1007/s11523-023-00970-w.

75. Smith, Maria, and Bhavana Pothuri. "Appropriate Selection of PARP Inhibitors in Ovarian Cancer." *Current treatment options in oncology* vol. 23,6 (2022): 887-903. doi:10.1007/s11864-022-00938-4.
76. Tattersall, Abigail et al. "Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 2,2 CD007929. 16 Feb. 2022, doi:10.1002/14651858.CD007929.pub4.
77. Wu, Yongsong et al. "Clinical application of PARP inhibitors in ovarian cancer: from molecular mechanisms to the current status." *Journal of ovarian research* vol. 16,1 6. 7 Jan. 2023, doi:10.1186/s13048-023-01094-5.
78. Hong, Ting et al. "PARP inhibition promotes ferroptosis via repressing SLC7A11 and synergizes with ferroptosis inducers in BRCA-proficient ovarian cancer." *Redox biology* vol. 42 (2021): 101928. doi:10.1016/j.redox.2021.101928.
79. Banerjee, Susana et al. "Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." *The Lancet. Oncology* vol. 22,12 (2021): 1721-1731. doi:10.1016/S1470-2045(21)00531-3.
80. Vergote, I et al. "European experts consensus: BRCA/homologous recombination deficiency testing in first-line ovarian cancer." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 33,3 (2022): 276-287. doi:10.1016/j.annonc.2021.11.013.
81. Weisberger AS, Levine B, Storaasli JP. USE OF NITROGEN MUSTARD IN TREATMENT OF SEROUS EFFUSIONS OF NEOPLASTIC ORIGIN. *JAMA.* 1955;159(18):1704–1707. doi:10.1001/jama.1955.02960350004002.
82. Cocolini, Federico et al. "Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer with peritoneal metastases, systematic review of the literature and focused personal experience." *Journal of gastrointestinal oncology* vol. 12,Suppl 1 (2021): S144-S181. doi:10.21037/jgo-2020-06.

83. Kanamori, Taisei et al. "Investigation of energy metabolic dynamism in hyperthermia-resistant ovarian and uterine cancer cells under heat stress." *Scientific reports* vol. 11,1 14726. 19 Jul. 2021, doi:10.1038/s41598-021-94031-9.

84. Su, Bor-Chyuan et al. "Impacts of hyperthermic chemotherapeutic agent on cytotoxicity, chemoresistance-related proteins and PD-L1 expression in human gastric cancer cells." *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* vol. 41,1 (2024): 2310017. doi:10.1080/02656736.2024.2310017.

85. Su, Bor-Chyuan et al. "Impacts of hyperthermic chemotherapeutic agent on cytotoxicity, chemoresistance-related proteins and PD-L1 expression in human gastric cancer cells." *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* vol. 41,1 (2024): 2310017. doi:10.1080/02656736.2024.2310017

86. Filis, P et al. "Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the management of primary advanced and recurrent ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials." *ESMO open* vol. 7,5 (2022): 100586. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100586.

87. Ates, Ozturk et al. "HIPEC in Ovarian Cancer: When and to Whom?." *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP* vol. 33,9 (2023): 1001-1005. doi:10.29271/jcpsp.2023.09.1001.

88. Antonio, Cascales Campos Pedro et al. "Cytoreductive Surgery With or Without HIPEC After Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Cancer: A Phase 3 Clinical Trial." *Annals of surgical oncology* vol. 29,4 (2022): 2617-2625. doi:10.1245/s10434-021-11087-7.

89. van Stein, Ruby M et al. "Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Ovarian and Colorectal Cancer: A Review." *JAMA oncology* vol. 7,8 (2021): 1231-1238. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0580.

90. Aronson, S Lot et al. "Future of HIPEC for ovarian cancer." *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* vol. 130,2 (2023): 135-140. doi:10.1111/1471-0528.17289.
91. Mishra, Mona et al. "Past, Present, and Future of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Ovarian Cancer." *Cureus* vol. 13,6 e15563. 10 Jun. 2021, doi:10.7759/cureus.15563.
92. Lim, Myong Cheol et al. "Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial." *JAMA surgery* vol. 157,5 (2022): 374-383. doi:10.1001/jamasurg.2022.0143.
93. Ghirardi, Valentina et al. "Current and future trials about HIPEC in ovarian cancer." *Bulletin du cancer* vol. 111,3 (2024): 254-260. doi:10.1016/j.bulcan.2023.01.016.
94. González Gil, Alida et al. "HIPEC in Ovarian Cancer Is the Future... and Always Will Be? Results from a Spanish Multicentric Survey." *Cancers* vol. 15,13 3481. 4 Jul. 2023, doi:10.3390/cancers15133481.
95. Harter, Philipp et al. "Statement of the AGO Kommission Ovar, AGO Study Group, NOGGO, AGO Austria, Swiss AGO, BGOG, CEEGOG, GEICO, and SFOG regarding the use of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in epithelial ovarian cancer." *Bulletin du cancer* vol. 111,3 (2024): 277-284. doi:10.1016/j.bulcan.2023.02.011.
96. van Stein, Ruby M et al. "Standardizing HIPEC and perioperative care for patients with ovarian cancer in the Netherlands using a Delphi-based consensus." *Gynecologic oncology reports* vol. 39 100945. 26 Feb. 2022, doi:10.1016/j.gore.2022.100945.
97. Aronson, S Lot et al. "Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer (OVHIPEC-1): final survival analysis of a randomised, controlled, phase 3 trial."

The Lancet. Oncology vol. 24,10 (2023): 1109-1118. doi:10.1016/S1470-2045(23)00396-0.

98. Bhatt, Aditi et al. "The 2022 PSOGI International Consensus on HIPEC Regimens for Peritoneal Malignancies: Epithelial Ovarian Cancer." *Annals of surgical oncology* vol. 30,13 (2023): 8115-8137. doi:10.1245/s10434-023-13932-3.

99. Yang L, Xie HJ, Li YY, Wang X, Liu XX, Mai J. Molecular mechanisms of platinum-based chemotherapy resistance in ovarian cancer (Review). *Oncol Rep.* 2022 Apr;47(4):82. doi: 10.3892/or.2022.8293. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35211759; PMCID: PMC8908330.

100. Havasi A, Cainap SS, Havasi AT, Cainap C. Ovarian Cancer-Insights into Platinum Resistance and Overcoming It. *Medicina (Kaunas).* 2023 Mar 10;59(3):544. doi: 10.3390/medicina59030544. PMID: 36984544; PMCID: PMC10057458.

101. Atallah GA, Kampan NC, Chew KT, Mohd Mokhtar N, Md Zin RR, Shafiee MNB, Abd Aziz NHB. Predicting Prognosis and Platinum Resistance in Ovarian Cancer: Role of Immunohistochemistry Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 19;24(3):1973. doi: 10.3390/ijms24031973. PMID: 36768291; PMCID: PMC9916805.

102. Guffanti F, Alvisi MF, Caiola E, Ricci F, De Maglie M, Soldati S, Ganzinelli M, Decio A, Giavazzi R, Rulli E, Damia G. Impact of ERCC1, XPF and DNA Polymerase β Expression on Platinum Response in Patient-Derived Ovarian Cancer Xenografts. *Cancers (Basel).* 2020 Aug 24;12(9):2398. doi: 10.3390/cancers12092398. PMID: 32847049; PMCID: PMC7564949.

103. Liblab S, Vusuratana A, Areepium N. ERCC1, XRCC1, and GSTP1 Polymorphisms and Treatment Outcomes of Advanced Epithelial Ovarian Cancer Patients Treated with Platinum-based Chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020 Jul 1;21(7):1925-1929. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.7.1925. PMID: 32711417; PMCID: PMC7573419.

104. Fraune C, Rosebrock J, Simon R, Hube-Magg C, Makrypidi-Fraune G, Kluth M, Büscheck F, Höflmayer D, Schmalfeldt B, Müller V, Wölber L, Witzel I,

Paluchowski P, Wilke C, Heilenkötter U, von Leffern I, Clauditz TS, Wilczak W, Sauter G, Steurer S, Burandt E. High homogeneity of MMR deficiency in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2020 Mar;156(3):669-675. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.12.031. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31924330.

105. Mitric C, Salman L, Abrahamyan L, Kim SR, Pechlivanoglou P, Chan KKW, Gien LT, Ferguson SE. Mismatch-repair deficiency, microsatellite instability, and lynch syndrome in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2023 Mar;170:133-142. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.12.008. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36682091.

106. Atwal A, Snowsill T, Dandy MC, Krum T, Newton C, Evans DG, Crosbie EJ, Ryan NAJ. The prevalence of mismatch repair deficiency in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2022 Nov 1;151(9):1626-1639. doi: 10.1002/ijc.34165. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35792468; PMCID: PMC9539584.

107. da Costa, A.A.B.A., Valadares, C.V., Baiocchi, G. *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery and the Risk of Platinum Resistance in Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol* 22 (Suppl 3), 971–978 (2015). <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4623-z>

108. Xiao Y, Xie S, Zhang N, Wang J, Lv C, Guo J, Yang Q. Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy versus Primary Surgery in Ovarian Carcinoma International Federation of Gynecology and Obstetrics Stages IIIc and IV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(3):209-219. doi: 10.1159/000485618. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29402804.

109. Marchocki, Z., Tone, A., Virtanen, C., de Borja, R., Clarke, B., Brown, T., & May, T. (2022). Impact of neoadjuvant chemotherapy on somatic mutation status in high-grade serous ovarian carcinoma. In *Journal of Ovarian Research* (Vol. 15, Issue 1). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-00983-5>.

110. Krawczyk PM, Eppink B, Essers J, Stap J, Rodermond H, Odijk H, Zelensky A, van Bree C, Stalpers LJ, Buist MR, Soullié T, Rens J, Verhagen HJ,

O'Connor MJ, Franken NA, Ten Hagen TL, Kanaar R, Aten JA. Mild hyperthermia inhibits homologous recombination, induces BRCA2 degradation, and sensitizes cancer cells to poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Jun 14;108(24):9851-6. doi: 10.1073/pnas.1101053108. Epub 2011 May 9. PMID: 21555554; PMCID: PMC3116433.

111. Batista TP, Dal Molin GZ. Can HIPEC be used against platinum-resistance and for inducing sensitivity to PARP inhibitors in ovarian cancer? *Cancer Drug Resist*. 2020 Jul 10;3(3):666-671. doi: 10.20517/cdr.2020.27. PMID: 35582446; PMCID: PMC8992489.

112. Schaaf L, Schwab M, Ulmer C, Heine S, Mürdter TE, Schmid JO, Sauer G, Aulitzky WE, van der Kuip H. Hyperthermia Synergizes with Chemotherapy by Inhibiting PARP1-Dependent DNA Replication Arrest. *Cancer Res*. 2016 May 15;76(10):2868-75. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2908. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27013194.

113. Flasarova, Dominika et al. "DNA Repair Pathway in Ovarian Cancer Patients Treated with HIPEC." *International journal of molecular sciences* vol. 24,10 8868. 17 May. 2023, doi:10.3390/ijms24108868

114. Yang, Shaoyi et al. "Construction of Ovarian Cancer Prognostic Model Based on the Investigation of Ferroptosis-Related lncRNA." *Biomolecules* vol. 13,2 306. 6 Feb. 2023, doi:10.3390/biom13020306.

115. Boehm, Kevin M et al. "Multimodal data integration using machine learning improves risk stratification of high-grade serous ovarian cancer." *Nature cancer* vol. 3,6 (2022): 723-733. doi:10.1038/s43018-022-00388-9.

116. Wang, Haoyu et al. "A novel tumor mutational burden-based risk model predicts prognosis and correlates with immune infiltration in ovarian cancer." *Frontiers in immunology* vol. 13 943389. 8 Aug. 2022, doi:10.3389/fimmu.2022.943389.

117. Lee, Andrew et al. "Comprehensive epithelial tubo-ovarian cancer risk prediction model incorporating genetic and epidemiological risk factors." *Journal of medical genetics* vol. 59,7 (2022): 632-643. doi:10.1136/jmedgenet-2021-107904.

118. Zheng, Peixian et al. "Ovarian cancer subtypes based on the regulatory genes of RNA modifications: Novel prediction model of prognosis." *Frontiers in endocrinology* vol. 13 972341. 5 Dec. 2022, doi:10.3389/fendo.2022.972341.
119. Yao, Huanchun, and Xinglong Zhang. "Prediction Model of Residual Neural Network for Pathological Confirmed Lymph Node Metastasis of Ovarian Cancer." *BioMed research international* vol. 2022 9646846. 11 Oct. 2022, doi:10.1155/2022/9646846.
120. Hsiao, Yi-Wen et al. "A risk prediction model of gene signatures in ovarian cancer through bagging of GA-XGBoost models." *Journal of advanced research* vol. 30 113-122. 11 Nov. 2020, doi:10.1016/j.jare.2020.11.006.
121. Wang, Huiqing et al. "A prognostic prediction model for ovarian cancer using a cross-modal view correlation discovery network." *Mathematical biosciences and engineering : MBE* vol. 21,1 (2024): 736-764. doi:10.3934/mbe.2024031.
122. Yan, Tianqing et al. "Serology-Based Model for Personalized Epithelial Ovarian Cancer Risk Evaluation." *Current oncology (Toronto, Ont.)* vol. 29,4 2695-2705. 12 Apr. 2022, doi:10.3390/curroncol29040220.
123. Xiong, Luyang et al. "Protein expression profiling identifies a prognostic model for ovarian cancer." *BMC women's health* vol. 22,1 292. 15 Jul. 2022, doi:10.1186/s12905-022-01876-x.
124. Piedimonte, Sabrina et al. "Validation of the Integrated Prediction Model algorithm for outcome of cytoreduction in advanced ovarian cancer." *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* vol. 33,7 1077-1082. 3 Jul. 2023, doi:10.1136/ijgc-2022-004202.
125. Jiang, Caixia, and Zhengyu Li. "Prediction Models for Complete Resection in Secondary Cytoreductive Surgery of Patients With Recurrent Ovarian Cancer." *Frontiers in oncology* vol. 11 674637. 23 Sep. 2021, doi:10.3389/fonc.2021.674637.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список публікацій, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Vadymovych Bondar, O., Hennadiiovych Chetverikov, S., Yevheniiiovych Maksymovskiy, V., Vadymovych Atanasov, D., Chetverikova-Ovchynnyk, V. V., & Serhiiiovych Chetverikov, M. (2021). The impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery on clinical outcomes and quality of life of patients with peritoneal carcinomatosis. *Współczesna Onkologia*, 25(4), 270–278. <https://doi.org/10.5114/wo.2021.112038> - **Scopus Q3 (станом на 2021р.)** *(Здобувач брав участь у аналізі отриманих результатів та підготовці статті до друку.)*
2. Rozhkovska, N. M., Chetverikov, S. H., Chetverikov, M. S., & Chetverikova-Ovchynnyk, V. V. (2025). CHANGES OF PROTEIN EXPRESSION OF PLATINUM RESISTANCE INDICATORS UNDER THE INFLUENCE OF HYPERTHERMIA DURING THE HIPEC PROCEDURE IN RECURRENT OVARIAN CANCER. *The Odessa Medical Journal*, (5), 56–60. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-5-9> - **Scopus Q4 (станом на 2025р.)** *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу та підготовці статті до друку.)*
3. Ivanovych Tkachenko, O., Hennadiiovych Chetverikov, S., Vadymovych Bondar, O., Yevheniiiovych Maksymovskiy, V., Chetverikov, M., & Chetverikova-Ovchynnyk, V. V. (2021). Implementation of the enhanced recovery after surgery protocol for patients with peritoneal carcinomatosis undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. *Współczesna Onkologia*, 25(2), 133–139. <https://doi.org/10.5114/wo.2021.107441> - **Scopus Q3 (станом на 2021р.)** *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу та аналізі отриманих результатів)*

Список публікацій, які додатково відображають наукові результати дисертації:

4. Chetverikov, S., Zavoloka, S., Chetverikov, M., & Chetverikova-Ovchynnyk, V. (2020). The interval between the primary cytoreductive surgery and adjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. *Medical Research Journal*, 5(3), 141–147. <https://doi.org/10.5603/mrj.a2020.0027> *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу, аналізі отриманих результатів та підготовці статті до друку.)*

5. Chetverikov, S., Zavoloka, S., Onyshchenko, V., Chetverikov, M., & Chetverikova-Ovchynnyk, V. (2019). MAGNETIC RESONANCE IMAGING WITH DIFFUSE WEIGHTED IMAGING AND COMPUTED TOMOGRAPHY WITH INTRAVENOUS CONTRAST IN STAGING OF DISSEMINATED OVARIAN, STOMACH, COLORECTAL CANCER. *EUREKA: Health Sciences*, 6, 59–65. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.001071> *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу та підготовці статті до друку.)*

6. Tkachenko, O. I., Bondar, O. V., Chetverikov, S. G., Maksymovskiy, V. E., Chetverikov, M. S., & Chetverikova–Ovchynnyk, V. V. (2021). Peritoneoectomy and the multiorgan resection in prevalent tumors of abdominal cavity and small pelvis. *Klinicheskaiia Khirurgiia*, 88(3–4), 58–63. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.3-4.58> - **Фаховий категорії Б станом на 2021р.** *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу, аналізі отриманих результатів та підготовці статті до друку.)*

Список публікацій, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Тези «Використання високотемпературної інтраопераційної хімієперфузії (НІРЕС) у комплексному лікуванні поширених пухлин черевної порожнини.»(2021). Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні аспекти діагностики та лікування онкологічних захворювань» (16–17 травня 2019 року, м. Кропивницький, Україна). *Practical Oncology*, 2(1), 46–52. <https://doi.org/10.22141/oncology.2.1.2019.165455> *(Здобувач брав участь у*

наборі клінічного матеріалу та у аналізі отриманих результатів дослідження, доповів результати дослідження на поточній конференції.)

8. Тези «Changes of platinum resistance biochemical markers under the influence of hyperthermia during the HIPEC procedure in recurrent ovarian cancer» в збірнику конференції 3rd International Conference on Oncology research and treatment (30 лютого 2023 - 1 грудня 2023, Дубай, Об'єднані Арабські Емірати). *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу та у аналізі отриманих результатів дослідження, доповів результати дослідження на поточній конференції.)*

9. Тези «Body mass index changes as predictive factor of ovarian cancer recurrence» - Науково-практична конференція з міжнародною участю «Ожиріння: Міждисциплінарний менеджмент», Україна, Одеса, 14-25 листопада 2023р. *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу та у аналізі отриманих результатів дослідження, доповів результати дослідження на поточній конференції.)*

10. Тези «CORRELATION ANALYSIS OF GSTP1 GENEPOLYMORPHISM WITH MORBIDITY OF METASTATIC OVARIAN CANCER». VII Міжнародна наукова конференція Розвиток наукової думки постіндустріального суспільства: сучасний дискурс СЕКЦІЯ XIV.МЕДИЧНІ НАУКИ ТА ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я – DOI 10.62731/mcnd-25.04.2025.003 <https://archives.mcnd.org.ua/index.php/conference-proceeding/issue/view/25.04.2025/43> *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу та у аналізі отриманих результатів дослідження, доповів результати дослідження на поточній конференції.)*