

О. І. Ткаченко, А. І. Рибін, О. В. Кузнецова

## ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ ЯЄЧНИКІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 18.11-006.6-08:001.8

А. І. Ткаченко, А. І. Рыбин, О. В. Кузнецова

### ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Цель данного исследования — оценка клинической эффективности дифференцированного лечения рака яичников (РЯ). Исследование проведено на базе областного онкологического диспансера (Одесса) в течение 2012–2016 гг. Сравнивали результаты лечения 350 пациенток с РЯ III–IV стадии, которым были выполнены субоптимальные или неоптимальные циторедуктивные операции. Частота платинорезистентности при применении предложенной прогностической модели составляет 55,0 %. Внедрение патогенетически обоснованных схем комплексной медикаментозной терапии с учетом степени платинорезистентности позволило существенно увеличить срок выживаемости больных РЯ. В частности, общая выживаемость во 2-й подгруппе I группы выросла до (33,1±1,4) мес., а в 3-й подгруппе — до (36,8±1,9) мес. Применение HIPEC-технологии позволяет увеличить показатель общей выживаемости до (33,1±1,4) мес., DFS — до (17,2±1,6) мес., FFTF — до (17,0±1,6) мес., EFS — до (16,8±0,9) мес., а PFS — до (16,9±0,8) мес. Таким образом, применение HIPEC позволило достоверно улучшить результаты лечения. При оценке качества жизни пациентов по шкалам опросника SF-36 установлено, что положительный эффект от дифференцированной терапии сохраняется до 3 лет.

**Ключевые слова:** рак яичников, диагностика, лечение, прогнозирование, выживание, качество жизни.

UDC 18.11-006.6-08:001.8

O. I. Tkachenko, A. I. Rybin, O. V. Kuznetsova

### PROSPECTIVE STUDY OF CLINICAL EFFICACY OF DIFFERENTIATED OVARIAN CANCER TREATMENT

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The purpose of this study was to evaluate the clinical efficacy of differentiated treatment of ovarian cancer. A study conducted on the basis of OOD (Odessa) during 2012–2016 conducted a comparative analysis of the results of treatment of 350 patients with stage III–IV stage, which performed sub-optimal or non-optimal cytoreductive surgery.

To assess the quality of life and study the relationship between changes in physical health and quality of life, patients of both groups were asked to complete the questionnaire EORTC QLQ-C30. Patients in the first and second groups filled the questionnaire EORTC QLQ-C30 simultaneously over the same period of time, corresponding to two courses of monotherapy.

All patients were additionally questioned using the Russian-language version of the SF-36 questionnaire at the beginning of treatment and after the completion of treatment. The term of follow-up observation was 36 months.

The determination of the probability of differences between the groups 2 criterion, taking into account the compared was performed using the Yates correction for pair comparisons and Bonferoni corrections for multiple comparisons with the control group. Statistical processing was performed using the STATISTICA 10.0 software (StatSoftInc., USA).

In the control group, after complete treatment, 38.0% cases achieved complete regression, however, in 10% of cases, subtotal (more than 50%) and 1.1% were incomplete (less than 50%). For comparison — among platinum-sensitive women, complete reduction was achieved in 70% of cases. Attention is paid to the slightly lower frequency of complete regression in platinum-resistant and platinum-refractory cases of ovarian cancer — 37% and 39% respectively.

Objective effect from the treatment at the prospective stage was observed in all patients with RH, stabilization of the patient's condition was 96.0% in the control group, with undifferentiated treatment, 96.1% — in platinum-resistant patients, 99.0% in platinum-refractory patients and 100% — platinum-



sensitive patients. Under the control of the disease understand the combination of the objective effect and stabilization of the course of the disease for 6 months or more. It was achieved in 90% of the control group, 96.1% in cases of platinum resistance, 99.0% in cases of platinum refractory, and in all patients with platinum-susceptible forms of cancer.

The platinum resistance rate when applying the proposed prognostic model is 55.0%. The introduction of pathogenetically-based schemes of complex medical therapy, taking into account the degree of platinum resistance, allowed to significantly lengthening the survival time of patients with ovarian cancer. In particular, overall survival in the 2nd subgroup of Group I increased to  $33.1 \pm 1.4$  months, and in the 3rd subgroup — to  $36.8 \pm 1.9$  months. The use of HIPEC technology allows you to increase the overall survival rate to  $33.1 \pm 1.4$  months, DFS —  $17.2 \pm 1.6$  months, FFTF —  $17.0 \pm 1.6$  months, EFS —  $16.8 \pm 0.9$  months, and PFS is  $16.9 \pm 0.8$  months. Thus, the use of HIPEC has allowed us to significantly improve the results of treatment. When evaluating the patients' liver on the scale of the questionnaire SF-36 found that the positive effect of differentiated therapy is maintained up to 3 years.

**Key words:** ovarian cancer, diagnosis, treatment, prognostication, survival, quality of life.

Рак яєчників (РЯ) залишається найбільш загрозливим для життя онкологічним процесом [1; 6]. Більше 50 % усіх випадків РЯ реєструються на пізніх стадіях захворювання, що значно погіршує прогноз життя. Світовий стандарт лікування РЯ передбачає поєднання хірургічної циторедукції та застосування комбінованої терапії паклітакселом і карбоплатином [4; 8; 9]. Хоча більшість хворих на РЯ добре відповідає на терапію першої лінії препаратами платини, але близько 30 % пацієнок є платинорезистентними або платинорефрактерними. Для них різні автори пропонують застосовувати підтримувальну терапію, комбінації інших протипухлинних препаратів, таргетну молекулярну терапію та імунотерапію [4; 7; 9]. В останніх клінічних дослідженнях вивчали ефективність таких сполук, як пегільований ліпосомальний доксорубіцин, топотекан, паклітаксел, геміцитабін, проте у жодного з наведених препаратів показник ORR, що свідчить про зниження відношення шансів несприятливого клінічного наслідку, не перевищував 10–20 %, при цьому PFS становила 3,7–4,0 міс. На думку J. Zhang et al. (2017), проблема подолання платинорезистентності при РЯ залишається нерозв'язаною [9].

Деякі дослідники пропонують різноманітні моделі прогнозування платинорезистентності [8; 9]. З цією метою використовують клініко-морфологічні, молекулярно-генетичні, імунологічні та біохімічні критерії. Втім, жодний із запронованих алгоритмів прогнозування не підтвердив свою ефективність у клінічних умовах. Натомість, відома концепція дизрегуляторної патології [2] досі не набула застосування у клінічній онкології.

**Мета** даного дослідження — оцінка клінічної ефективності диференційованого лікування РЯ.

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене на базі обласного онкологічного диспансеру (Одеса) протягом 2012–2016 рр. Здійснено порівняльний аналіз результатів лікування 350 пацієнок з РЯ III–IV стадії, яким були виконані субоптимальні або неоптимальні циторедуктивні операції. У всіх пацієнок був верифікований діагноз — серозна аденокарцинома. На підставі розробленого нами підходу та за допомогою маркерів прогнозу резистентності до препаратів платини всі хворі були поділені на дві групи. При визначенні ймовірності платинорефрактерності/платинорезис-

тентності використовували розроблену нами формулу:

$$R = 0,5G + 0,2CD + 0,2CE + 0,4NO + 0,2KA + UA,$$

де R — ризик платинорезистентності, при  $R > 1,0$  платинорезистентність є ймовірною, при  $R > 1,5$  є ймовірною платинорефрактерністю;

G — наявність мутантних алелів поліморфізмів *BRCA1* 5832insC та *BRCA2* 6174delAG у гетеро- та гомозиготному варіанті (G... (0–3));

CD — активність цикліну D (CD... (0–1));

CE — активність цикліну E (CE... (0–1));

KA — активність катехоламінів (KA... (0–1));

NO — вираженість експресії (NO... (0–5));

UA — ступінь гіперурикемії (UA... (0–1)).

При  $R < 1,0$  платинорезистентність мало ймовірна, при  $R \dots 1–1,5$  — ймовірна, при  $R > 1,5$  — є ймовірною платинорефрактерністю.

I група (основна група) — 300 хворих, яких, на підставі виявлених критеріїв чутливості РЯ до хіміотерапії препаратами платини, було розділено на 3 підгрупи залежно від прогнозованого ефекту платини.

II група (група контролю) — хворі на РЯ (n=50), які одержували стандартну ад'ювантну



платинову хіміотерапію першої лінії без використання розробленої концепції диференційованого лікування (цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно краплинно з гідратацією і форсованим діурезом кожні 3 тиж.).

1-ша підгрупа (n=77) — хворі з передбачуваною платино-рефрактерністю ( $R > 1,5$ ), яким лікування було розпочато з хіміотерапії другої лінії (паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно краплинно кожні 3 тиж. зі стандартною премедикацією кортикостероїдами, антигістамінними препаратами й блокаторами H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів: 12 мг дексаметазону всередину або внутрішньом'язово за 12 і 6 год; 150 мг ранітидину та 50 мг димедролу внутрішньом'язово за 30–60 хв до введення. За неможливості придбання паклітакселу пацієнтам призначали схему НемА (доксорубіцин 50 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно краплинно у 1-й день, гемцитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно краплинно у 1-й і 8-й день 21-денного циклу поліхіміотерапії (ПХТ)).

2-га підгрупа (n=98) — хворі з передбачуваною платино-резистентністю ( $1,5 > R > 1,0$ , яким на фоні стандартної ад'ювантної хіміотерапії першої лінії препаратами платини була проведена корекція саногенетичних порушень і дизрегуляційної патології (донатори оксиду азоту, детоксиканти, препарати, що знижують рівень сечової кислоти у крові, гіпертермічна хіміоперфузія HIPEC — Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy).

3-тя підгрупа (n=125) — пацієнтки з передбачуваною чутливістю до препаратів платини ( $R < 1,0$ ), яким було проведено лікування препаратами платини відповідно до стандартів (цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно краплинно з гідратацією й форсованим діурезом кожні 3 тиж.).

Для оцінки якості життя і вивчення взаємозв'язку між змінами в фізичному здоров'ї та якості життя пацієнткам обох груп було запропоновано заповнити опитувальник EORTC QLQ-C30 [3]. Хворі I і II груп заповнювали опитувальник EORTC QLQ-C30 одночасно через один і той же проміжок часу, відповідний двом курсам монохіміотерапії.

Усіх пацієнток додатково було анкетовано за допомогою російськомовного варіанта опитувальника SF-36 на початку лікування та після завершення курсу лікування [6]. Термін катamnестичного спостереження — 36 міс.

Імовірність розбіжностей між порівнюваними групами визначали за допомогою критерію  $\chi^2$  з урахуванням поправки Йетса для парних порівнянь і поправки Бонфероні для множинних порівнянь із контрольною групою. Статистична обробка проведена з використанням програмного забезпечення STATISTICA 10.0 (StatSoftInc., США) [5].

Імовірність розбіжностей між порівнюваними групами визначали за допомогою критерію  $\chi^2$  з урахуванням поправки Йетса для парних порівнянь і поправки Бонфероні для множинних порівнянь із контрольною групою. Статистична обробка проведена з використанням програмного забезпечення STATISTICA 10.0 (StatSoftInc., США) [5].

### Результати дослідження та їх обговорення

За середнім віком клінічні групи між собою значущо не відрізнялися, у I групі він становив ( $53,2 \pm 0,8$ ) року, а в II групі — ( $54,4 \pm 1,9$ ) року ( $p > 0,05$ ). Розмір первинної пухлини яєчника у I групі — ( $18,1 \pm 0,5$ ) см<sup>3</sup>, у II групі — ( $15,7 \pm 1,1$ ) см<sup>3</sup> ( $p > 0,05$ ). Максимальний розмір внутрішньочеревних метастазів у обох групах практично не відрізнявся — ( $5,2 \pm 0,3$ ) см та ( $4,8 \pm 0,5$ ) см відповідно ( $p > 0,05$ ).

У пацієнток обох клінічних груп рівень СА-125 на момент початку лікування був підвищений — у I групі до ( $411,3 \pm 32,4$ ) МО/мл, а у II групі — до

( $307,1 \pm 46,7$ ) МО/мл, при цьому статистично значущих відмінностей за даним показником не знайдено.

Щодо ECOG-статусу, то цей показник у групах порівняння також був близьким — ( $2,8 \pm 0,2$ ) бала у I групі та ( $2,9 \pm 0,3$ ) бала у II групі. Іншими словами, діапазон коливань значень за цим критерієм у групах охоплював для обох груп масив 1–4 бали, тобто значень «0» (відсутність обмежень у фізичній діяльності) та «5» (унеможливлення самообслуговування, прикутість до ліжка) в обстежених жінок не було.

З огляду на невисоку частоту перитонеальних метастатичних уражень у пацієнток з РЯ, у всіх оперованих хворих було досягнуто оптимального та субоптимального рівнів циторедукції. При цьому якщо у контрольній групі оптимальному та субоптимальному рівням циторедукції відповідали по 6 % від загальної чисельності вибірки при свіввідношенні, близькому до 1 : 1, то у платиночутливих пацієнток кількість випадків оптимальної циторедукції була майже у 5,3 разу частішою. Відповідно у платино-резистентних випадках РЯ співвідношення було близьким до 1 : 2,6, а при платино-рефрактерному РЯ — до 1 : 1,4.

У контрольній групі після проведеного лікування у 38,0 % випадків було досягнуто повної регресії, втім, ще у 10 % випадків — субтотальної (більше 50 %) та у 1,1 % — неповної (менше 50 %). Для порівняння: серед платиночутливих жінок повної редукції було досягнуто у 70 % випадків. Звертає на себе увагу дещо менша частота повної регресії у платино-резистентних і платино-рефрактерних випадках РЯ — відповідно 37 та 39 %.



**Вживання пацієнок,  
залучених до проспективного етапу, міс.**

Показник	I група, n=300			II група, n=50
	1-ша підгрупа, n=77	2-га підгрупа, n=98	3-тя підгрупа, n=125	
OS	25,2±0,8	33,1±1,4*	36,8±1,9*	28,3±1,4
DFS	12,8±0,4	17,2±1,6	29,8±1,4*	14,1±0,4
FFTF	12,7±0,2	17,0±1,6	29,7±1,5*	14,4±0,3
EFS	12,4±0,3	16,8±0,9	29,5±1,1*	14,5±0,3
PFS	11,6±0,2	16,9±0,8	28,9±0,4	13,9±0,3

*Примітка.* \* — відмінності з іншими клінічними групами є статистично значущими ( $p < 0,05$ ); OS — загальна виживаність; DFS — безрецидивна виживаність; FFTF — виживаність, вільна від невдач лікування; EFS — безподійна виживаність; PFS — виживаність без прогресування.

Об'єктивний ефект від проведеного лікування на проспективному етапі спостерігався у всіх пацієнок з РЯ, стабілізація стану хворого — відповідно у 96,0 % у контрольній групі при недиференційованому лікуванні, у 96,1 % — у платинорезистентних пацієнок, у 99,0 % — у платинорефрактерних пацієнок та у 100 % — у платиночутливих пацієнок. Під контролем хвороби розуміють поєднання об'єктивного ефекту та стабілізації перебігу захворювання протягом 6 міс. і більше. Його було досягнуто у 90 % жінок контрольної групи, 96,1 % — у разі платинорезистентності, 99,0 % — при платинорефрактерності та у всіх пацієнок з платиночутливими формами раку.

При застосуванні HIPEC середній час втручання становив (246±18) хв, а середній термін перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії — (1,1±0,1) доби. Лише у 6 (10,7 %) хворих спостерігалися ускладнення втручання у вигляді гемоперитонеума, ранової інфекції.

Як видно з наведених у табл. 1 даних, впровадження патогенетично обґрунтованих схем комплексної медикаментозної терапії з урахуванням ступеня платинорезистентності дозволило суттєво подовжити термін виживання хворих на РЯ. Зокрема, загальна виживаність у 2-й підгрупі зростає до (33,1±1,4) міс., а у 3-й підгрупі — до (36,8±1,9) міс. Слід зазначити, що застосування HIPEC у хворих I групи дозволило збільшити показники виживання в середньому на 2,3 міс.

Інші показники виживання були порівнюваними з вищенаведеними. Так, показник DFS (час до розвитку летального результату, місцевого або

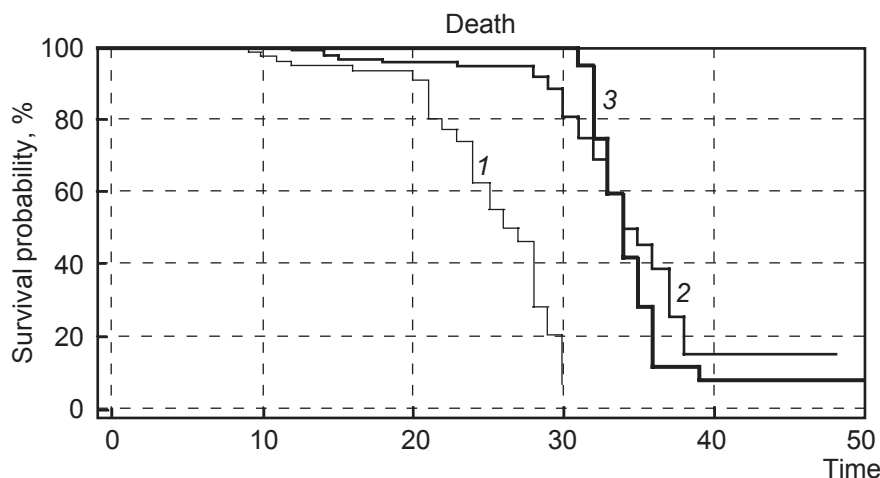
системного рецидиву пухлини у пацієнта, який досяг після проведеного лікування повної відповіді) становив у контрольній групі (14,1±0,4) міс., у хворих з платинорезистентним РЯ — (12,8±0,4) міс., з платинорефрактерним — (17,2±1,6) міс., тимчасом як при платиночутливому РЯ майже вдвічі більше — (29,8±1,4) міс. Описані відмінності були статистично значущими ( $p < 0,05$ ).

Подібні закономірності простежувалися й за показниками FFTF, EFS та PFS.

На рис. 1 наведено результати порівняння виживаності у різних клінічних підгрупах залежно від чутливості до препаратів платини та диференційованого застосування методів медикаментозного лікування.

Найкращі результати одержані у платиночутливих пацієнок — практично всі вони дожили до 3 років після циторедуктивного втручання та курсу ПХТ. Коротший термін виживання платинорезистентних хворих, вочевидь, пов'язаний з більш глибокими порушеннями у них регуляції клітинного циклу. Зважаючи на це, є важливим оцінити якість життя пацієнок з РЯ — адже нас цікавить не лише подовження терміну життя, а й максимально можлива фізична та соціальна адаптація.

Щодо результатів, одержаних у 2-й підгрупі, де застосувалися HIPEC-технології, то вони свідчать про тенденцію до збільшення тривалості життя пацієнок з РЯ. Так, показник



*Рис. 1.* Виживання пацієнок з раком яєчників при застосуванні диференційованого підходу до лікування: 1 — 1-ша група; 2 — 2-га група; 3 — 3-тя група



Показники опитувальника EORTC QLQ-C30

Субшкали EORTC QLQ-C30	I група, n=300			II група, n=50
	IA, n=77	IB, n=98	IC, n=125	
Загальний стан здоров'я (ЗЗ)	41,5±1,9	43,8±1,4	45,5±1,3	40,3±1,6
Фізичне функціонування (ФФ)	51,7±2,4	53,6±1,7	52,7±1,4	41,1±1,4
Рольове функціонування (РФ)	53,3±3,2	51,6±2,5	51,1±1,9	44,4±1,9
Емоційне функціонування (ЕФ)	69,5±3,0	70,7±2,4	71,7±1,8	66,0±2,1
Пізнавальне функціонування (ПФ)	7,0±0,9	7,3±0,8	7,2±0,7	7,4±0,9
Соціальне функціонування (СФ)	47,7±1,4	49,9±1,3	51,2±1,1	38,5±1,3
Втома (В)	52,9±1,9	53,8±1,4	55,3±1,2	54,4±2,6
Нудота/блювання	12,2±1,4	8,8±0,7	6,9±0,3	36,3±0,3
Біль (Б)	73,6±2,8	74,4±2,1	75,5±1,8	57,7±3,3
Задишка	32,8±1,9	33,5±1,8	33,0±1,2	33,3±2,3
Безсоння	35,8±1,6	38,5±1,4	41,1±1,1	33,3±1,2
Зниження апетиту	24,4±1,2	25,5±1,2	26,2±1,1	44,4±2,3
Запор	33,3±2,2	31,6±1,6	29,8±1,3	38,9±2,7
Діарея	2,5±0,2	2,8±0,1	3,3±0,1	7,7±0,2
Фінансові труднощі	22,2±1,1	24,4±0,8	25,2±0,7	72,2±4,1

загального виживання сягав у середньому (33,1±1,4) міс., DFS — (17,2±1,6) міс., а FTF — (17,0±1,6) міс. Відповідно показник EFS — (16,8±0,9) міс., а PFS — (16,9±0,8) міс. Таким чином, застосування HIPEC дозволило достовірно покращити результати лікування.

При оцінці частоти побічних ефектів при лікуванні пацієнтів з РЯ, зарахованих до різних груп, встановлено, що прояви вираженого нефротоксичного впливу реєструвалися наприкінці другого тижня ПХТ у кожної третьої пацієнтки. Частота нейтропенії у клінічних групах не перевищувала 35 %, тромбоцитопенії — 30 %, анемії — 25 %. При цьому здебільшого переважали легкі ступені цих гематологічних синдромів.

Щодо долонно-підшовного синдрому, то він визначався у кожної п'ятої пацієнтки та проявлявся у вигляді еритродизестезії та еритематозної висипки на долонях і підшвах, що виникала на 2–7-й день від початку медикаментозної терапії.

При оцінці якості життя хворих на РЯ на тлі різних видів лікування нами були виявлені зміни, представлені у табл. 2.

За результатами анкетування опитувальника EORTC QLQ-C30, показники фізичної активності, тобто можливість займатися повсякденними справами, були вищими в II групі пацієнтів, які отримували диференційоване лікування. Показник «Соціальне функціонування» виявився також вищим у II групі хворих. Субшкала «Пізнавальне функціонування», що відповідає за концентрацію уваги, інтерес до навколишнього середовища, залучення до інформаційних технологій тощо, при оцінці дала результати, які були однаково низькими як у I групі, так і в II групі. Серед симптоматичних шкал

значне збільшення виявлено за шкалою «Біль» у I групі (у середньому 75,0±4,1), менш виражене — у II групі (57,7±3,3). За шкалою «Втома» значних відмінностей в обох групах не спостерігалось. Відхилення за субшкалами «Нудота/блювання» і «Зниження апетиту» вдвічі частіше спостерігалися в II групі. «Фінансові труднощі» у пацієнтів II групи були втричі більшими порівняно з I групою. Значення заключних пунктів опитувальника EORTC QLQ-C30 «Загальний стан здоров'я» та «Якість життя» були вищими у пацієнтів I групи.

При оцінці якості життя пацієнтів за шкалами опитувальника SF-36 встановлено, що позитивний ефект від диференційованої терапії зберігається до 3 років (рис. 2).

Найбільш виражені позитивні зміни спостерігалися у пацієнтів I групи за субшкалами

рольового фізичного функціонування, болю, виживаності та соціального функціонування.

На нашу думку, вибір тактики ведення пацієнтів з платинорезистентним РЯ має визначатись оцінкою функціональних резервів організму. Такі параметри, як генетична обтяженість (відсутність мутантних алелів поліморфізмів *BRCA1* 5832insC та *BRCA2* 6174delAG у гетеро- та гомозиготному варіанті), висока експресія циклінів D та E, підвищення кількості внутрішньоклітинних гранул катехоламінів, високий ступінь експресії *NO in situ*, ступінь гіперурикемії, дозволяють оцінити ймовірність платинорезистентності. У жінок з наявністю вказаних факторів доцільне застосування медикаментозної корекції дисрегуляторних порушень (донатори оксиду азоту, детоксиканти, антиурикемічні засоби).



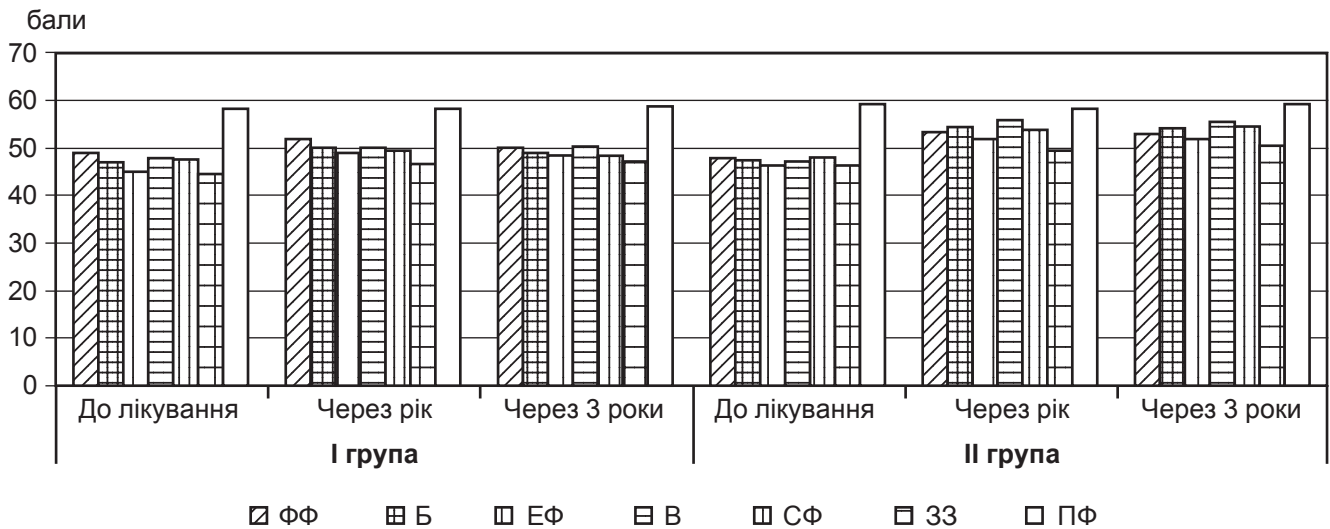


Рис. 2. Динаміка показників якості життя за шкалою SF-36

## Висновки

1. Частота прогнозованої платинорезистентності при застосуванні запропонованої прогностичної моделі становить 55,0 %.

2. Впровадження патогенетично обґрунтованих схем комплексної медикаментозної терапії з урахуванням ступеня платинорезистентності дозволило суттєво подовжити термін виживання хворих на РЯ. Зокрема, загальна виживаність у 2-й підгрупі I групи зросла до  $(33,1 \pm 1,4)$  міс., а у 3-й підгрупі — до  $(36,8 \pm 1,9)$  міс.

3. Застосування HIPEC-технології дозволяє збільшити показник загального виживання до  $(33,1 \pm 1,4)$  міс., DFS — до  $(17,2 \pm 1,6)$  міс., FTF — до  $(17,0 \pm 1,6)$  міс., EFS — до  $(16,8 \pm 0,9)$  міс., а PFS — до  $(16,9 \pm 0,8)$  міс. Таким чином, застосування HIPEC дозволило достовірно покращити результати лікування.

4. При оцінці якості життя пацієнток за шкалами опитувальника SF-36 встановлено, що позитивний ефект від диференційованої терапії зберігається до 3 років.

**Ключові слова:** рак яєчників, діагностика, лікування, прогнозування, виживання, якість життя.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Диагностические* алгоритмы комплексного мониторинга при специальном лечении распространенного рака яичников / Р. А. Хвастунов, В. В. Столоренко, Е. Д. Лютая [и др.] // Современная онкология. — 2004. — Т. 6, № 1. — С. 11–16.

2. Дубинина В. Г. Дизрегуляторная патология у больных раком яичников, резистентных к химиотерапии препаратами платины / В. Г. Дубинина, А. И. Рыбин, О. В. Кузнецова // Вісник морської медицини. — 2012. — № 3. — С. 95–101.

3. Оценка качества жизни больных раком яичников I–III стадии по общему опроснику EQ-5D и специальному опроснику EORTC QLQ-C30 / В. Н. Журман, Е. В. Елисеєва, А. П. Гулевич, М. В. Волков // Качественная клиническая практика. — 2016. — № 2. — С. 46–51.

4. Продолжительный эффект пегилированного липосомального доксорубина при платинорезистентном рецидиве рака яичников (клинический случай) / И. А. Покатаев, А. С. Тюляндина, Л. В. Читиа, С. А. Тюляндин // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2015. — № 4. — С. 81–86.

5. Халафян А. А. Статистический анализ данных / А. А. Халафян. — М.: ООО «Бином-Пресс», 2008. — 512 с.

6. Ahmed-Lecheheb D. Ovarian cancer survivors' quality of life: a systematic review / D. Ahmed-Lecheheb, F. Joly // J Cancer Surviv. — 2016, Oct. — Vol. 10, N 5. — P. 789–801.

7. Studying platinum sensitivity and resistance in high-grade serous ovarian

cancer: Different models for different questions / N. G. Alkema, G. B. Wisman, A. G. van der Zee [et al.] // Drug Resist Updat. — 2016, Jan. — Vol. 24. — P. 55–69.

8. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes / S. Vaughan, J. I. Coward, R. C. Bast [et al.] // Nature reviews Cancer. — 2011. — Vol. 11. — P. 719–725.

9. The safety, efficacy, and treatment outcomes of a combination of low-dose decitabine treatment in patients with recurrent ovarian cancer / Y. Zhang, Q. Mei, Y. Liu [et al.] // Oncoimmunology. — 2017, May. — Vol. 6, N 9. — P. e1323619.

## REFERENCES

1. Khvastunov R.A., Stolorenko V.V., Lyutaya E.D., Devyatchenko T.F., Egin E.I. Diagnostic algorithms for complex monitoring in special treatment of advanced ovarian cancer. *Sovremennaya onkologiya*. 2004; 6 (1): 11-16 [Rus].

2. Dubinina V.G., Rybin A.I., Kuznetsov O.V. Disregulatory pathology in patients with ovarian cancer resistant to chemotherapy with platinum preparations. *Visnyk mors'koyi medytsyny* 2012; 3: 95-101 [Rus].

3. Zhurman V.N., Eliseeva E.V., Gulevich A.P., Volkov M.V. Assessment of the quality of life of patients with stage I-III ovarian cancer according to the general questionnaire EQ-5D and the special questionnaire EORTC QLQ-C30. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2016; 2: 46-51 [Rus].

4. Pokatayev I.A., Tyulyandina A.S., Chitia L.V., Tyulyandin S.A. Long-

lasting effect of pegylated liposomal doxorubicin in platinum-resistant recurrent ovarian cancer (clinical case). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* 2015; 4: 81-86 [Rus].

5. Khalafyan A.A. *Statistica 6. Statistical analysis of data*. Moscow, ООО "Binom-Press", 2008; 512 p. [Rus].

6. Ahmed-Lecheheb D., Joly F. Ovarian cancer survivors' quality of life: a systematic review. *J Cancer Surviv*. 2016 Oct; 10 (5): 789-801.

7. Alkema N.G., Wisman G.B., van der Zee A.G., van Vugt M.A., de Jong S. Studying platinum sensitivity and resistance in high-grade serous ovarian cancer: Different models for different questions. *Drug Resist Updat*. 2016 Jan; 24: 55-69.

8. Vaughan S., Coward J.I., Bast R.C., Jr., Berchuck A., Berek J.S., Brenton J.D. et al. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nature reviews Cancer* 2011; 11: 719-25.

9. Zhang Y., Mei Q., Liu Y., Li X., Brock M.V., Chen M., Dong L., Shi L., Wang Y., Guo M., Nie J., Han W. The safety, efficacy, and treatment outcomes of a combination of low-dose decitabine treatment in patients with recurrent ovarian cancer. *Oncoimmunology*. 2017 May 17; 6(9): e1323619.

Надійшла до редакції 08.11.2017

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. І. З. Гладчук,  
дата рецензії 01.12.2017

УДК 611.018

А. В. Тодорова, В. Є. Бреус, В. О. Ульянов

## ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ЕМАЛІ У РІЗНИХ ЧАСТИНАХ КОРОНКИ ТИМЧАСОВИХ МОЛЯРІВ ЛЮДИНИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 611.018

А. В. Тодорова, В. Є. Бреус, В. А. Ульянов

### ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЭМАЛИ В РАЗНЫХ ЧАСТЯХ КОРОНКИ ВРЕМЕННЫХ МОЛЯРОВ ЧЕЛОВЕКА

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Представлены результаты гистологического исследования внутренней микроскопической структуры эмали временных моляров человека, а также сравнения последней со структурой эмали постоянных моляров.

Проведенные исследования показали наличие существенных отличий между внутренней структурой постоянных и временных моляров. Для эмали временных зубов в преобладающем большинстве случаев характерен прямолинейный вариант хода эмалевых призм, в то время как в эмали постоянных зубов достаточно часто встречается более сложный, дугообразный, ход призм.

Полученные данные могут служить подтверждением гипотезы от том, что эмаль временных зубов является «упрощенной версией» эмали постоянных зубов.

**Ключевые слова:** зубная эмаль, временные зубы, эмалевые призмы, эмалево-дентинная граница, углы наклона.

UDC 611.018

A. V. Todorova, V. Ye. Breus, V. O. Ulyanov

### FEATURES OF STRUCTURAL ORGANIZATION OF ENAMEL OF THE HUMAN TEMPORARY MOLAR TEETH

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The current article demonstrates the results of the histological examination of the inner microscopic structure of the enamel of the human temporary molar teeth, and also the comparison of the latter with the structure of the enamel of the human permanent molar teeth.

For the evaluation of the features of the inner structure of the enamel it was used the method of the polarizing microscopy. Using this method, the angles of inclination of the enamel rods to the dentin-enamel junction were measured in the inner, middle, and outer layers of the enamel. The examined areas of the enamel included vestibular, lingual and lateral surfaces of the crown, also the areas of their transition into one another, and grinding surface.

The conducted research revealed that there are significant differences between the inner structure of the enamel of the temporary molar teeth and that of the permanent ones. The enamel of the temporary molar teeth is characterized by predominantly straightforward pathway of the enamel rods, whereas the enamel of permanent molars, in most cases, exhibits the enamel rods that run more complicated, arc-shaped, pathways.

The obtained data may serve as a proof of the hypothesis that the enamel of the temporary teeth is to be the 'primitive version' of the enamel of the permanent teeth.

**Key words:** tooth enamel, temporary teeth, enamel rods, dentin-enamel junction, inclination.

© А. В. Тодорова, В. Є. Бреус, В. О. Ульянов, 2017

