

Оптимальная циторедуктивная хирургия у первичных больных раком яичников III–IV стадий

Н.Г. Кормош, К.П. Лактионов, Н.С. Кержковская

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Наталья Геннадьевна Кормош nkormosh@hotmail.com

Представленный обзор литературы посвящен определению роли хирургии в лечении первичных больных раком яичников III–IV стадий. Основные цели исследования: выработка оптимальной тактики выполнения хирургических циторедуктивных вмешательств, анализ возможности их осуществления и оценка риска возникновения послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак яичников, стадии III–IV, циторедуктивная хирургия

Optimal cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer

N.G. Kormosh, K.P. Laktionov, N.S. Kerzhkovskaya

Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

This article is review of literature on role of surgery in the initial management of advanced stage ovarian cancer, focusing on the definition of optimum surgical cytoreduction, assessment of resectability, estimation of the risk of postoperative complications. Analyze of published scientific data suggest that removal of all evidence of macroscopic disease should be the goal of primary or interval cytoreductive surgery.

Key words: ovarian cancer, stage III–IV, surgical cytoreduction

Введение

С фундаментальных онкологических позиций диссеминированный рак яичников (РЯ) требует системного лечения. Несмотря на достаточно высокую чувствительность к химиотерапевтическим препаратам, у большинства больных РЯ развивается рефрактерность к лечению и наблюдается прогрессирование заболевания. Хирургическое, локальное, лечение распространенного РЯ априори носит не радикальный, а циторедуктивный характер. Однако влияние операции на выживаемость теоретически и экспериментально обосновано. В организме кинетику роста большинства опухолей описывает модель Гомперца. Согласно этой модели ростовая фракция обратно пропорциональна массе опухоли. Более высокая доля быстро делящихся клеток мелких остаточных опухолей способствует увеличению чувствительности к химиотерапевтическим препаратам и требует проведения меньшего числа курсов химиотерапии (ХТ), что в свою очередь обуславливает снижение риска возникновения индуцированной лекарственной резистентности. Кроме того, удаление плохо васкуляризированной опухолевой массы приводит к уменьшению фармакокинетической резистентности. Таким образом, теоретической целью операции должно быть максимально полное удаление опухоли для обеспечения высокой эффективности ХТ.

Согласно клиническим рекомендациям ESMO первичным больным с распространенным РЯ (стадии IIb–IIIc по классификации FIGO) на первом этапе показано выполнение хирургического вмешательства, включающего экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, с процедурой адекватного хирургического стадирования. Цель операции – достижение максимальной циторедукции (отсутствие остаточной опухоли). Три курса индукционной ХТ, проведенные с эффектом регрессии или стабилизации опухолевого процесса, в сочетании с промежуточной циторедуктивной операцией с последующим назначением ХТ служит возможной альтернативной стратегией у пациентов с изначально не оптимально резектабельными опухолями или у больных с отягощенным анамнезом. Пациенткам с IV стадией РЯ после гистологической верификации диагноза показано проведение ХТ, у больных молодого возраста с хорошим общим состоянием, наличием плеврита как единственного проявления внебрюшинных метастазов при небольших размерах метастазов и отсутствием органной недостаточности возможно начать лечение с выполнения операции [1].

Для практической реализации этих рекомендаций у конкретной больной распространенным РЯ клиницисту необходимо ответить на следующие

вопросы:

- какой вид хирургической циторедукции может быть признан оптимальным?
- как оценить резектабельность опухоли?
- как оценить риск возникновения послеоперационных осложнений?
- выполнение какой циторедуктивной операции является более целесообразным — первичной или промежуточной?

Формирование концепции оптимальной циторедукции. Влияние размеров остаточной опухоли на результаты лечения

РЯ диагностируют в III стадии у 40% больных в случаях, когда опухолевый процесс поражает брюшину за пределами малого таза и/или имеются метастазы в региональные лимфатические узлы (ЛУ). Распространение по брюшине — основной путь метастазирования РЯ. При этом опухолевые внутрибрюшинные диссеминаты различаются по размеру, количеству, характеру роста (сливные или отдельные), распространенности по брюшине (от локального поражения до тотального канцероматоза). Таким образом, в пределах одной стадии мы наблюдаем достаточно разнородную группу больных, у которых отмечено большое разнообразие различных сочетаний характеристик диссеминатов, что свидетельствует о различной массивности опухолевого процесса. В пределах III стадии выделяют подстадии в зависимости от размеров метастазов: микроскопические — IIIa, < 2 см — IIIb, > 2 см — IIIc. Такое подразделение, сделанное в соответствии с классификацией FIGO, определяется выживаемостью больных. Возникает вопрос — почему выживаемость больных зависит от размера одного, самого крупного метастаза?

Необходимость хирургического лечения впервые была отмечена еще в 1934 г. J.V. Meigs, который предположил, что для повышения эффективности послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) опухоль должна быть удалена максимально, насколько это возможно [2]. В 1974 г. С.Т. Griffiths показал, что в подгруппе больных с поздними стадиями болезни, у которых не было остаточной опухоли после завершения операции, медиана выживаемости составила 39 мес, а в подгруппе с остаточной опухолью < 5 мм в максимальном диаметре — 29 мес. У пациенток с остаточной опухолью размером от 6 до 15 мм медиана выживаемости равнялась 18 мес, а у больных с остаточной опухолью > 1,5 см в диаметре — 11 мес [3]. Пятилетняя выживаемость у пациенток с остаточной опухолью размером < 1,5 см после выполнения циторедуктивной операции, а также у больных, у которых максимальные размеры множественных диссеминатов по брюшине на момент операции не

превышали 1,5 см, была одинаковой и составляла примерно 20%. Таким образом, по крайней мере у 80% больных как операция, так и ХТ оказались паллиативными [4]. Результаты многочисленных ретроспективных исследований подтвердили, что степень циторедукции и величина остаточной опухоли после первичной операции являются наиболее важными факторами, влияющими на общую продолжительность жизни, а также время до прогрессирования у больных РЯ [5–7].

На основании этих исследований была сформулирована концепция оптимальной хирургической циторедукции, основным критерием которой стал размер одного самого крупного неудаленного опухолевого диссемината. Практически это была первая попытка стандартизировать результаты операций с целью улучшения хирургического лечения РЯ. Единого понимания термина «остаточная опухоль» не существует, под ним подразумевают максимальный размер остаточной опухоли от 3 до 0 см с явной тенденцией в сторону уменьшения, наблюдаемой в последние годы. Однако измерение остаточной опухоли по диаметру одного самого крупного диссемината неизбежно приводит к субъективной оценке оптимальности операции с точки зрения массивности остаточного процесса. Более того, при приближении к минимальным значениям размера остаточной опухоли мы неизбежно сталкиваемся с проблемой канцероматоза брюшины, когда мелкие сливные диссеминаты покрывают брюшину практически всей брюшной полости. Теоретически подсчитано, что при тотальном канцероматозе брюшины толщиной всего 0,1 см суммарный объем остаточной опухоли будет соответствовать новообразованию диаметром около 15 см [8]. Дооперационная визуализация таких очагов с помощью неинвазивных методов затруднительна, а удаление всей брюшины, особенно висцеральной, нереально независимо от мастерства хирурга.

Изменение критериев оптимальности по размеру остаточной опухоли приводит к возникновению путаницы среди практикующих онкогинекологов. Так, опрос, проведенный среди американских онкогинекологов, показал, что лишь 12% респондентов считали оптимальной циторедукцию при отсутствии визуальной остаточной опухоли, 30% — при размере опухоли < 0,5 см, 61% — < 1 см и 13% — < 1,5 см [9]. В соответствии с рекомендациями Национальной онкологической сети (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2010) оптимальной считают циторедукцию, после выполнения которой максимальный размер каждой остаточной опухоли не превышает 1 см [10].

Е. Stoeckle и соавт. в 2004 г. проанализировали результаты лечения 433 больных с III и IV стадиями

РЯ, которым была выполнена первичная циторедуктивная операция, при этом в анализ включали не только данные о размерах максимальных остаточных опухолей, но и сведения о их количестве [11]. Многофакторный анализ продемонстрировал, что прогноз заболевания зависел от числа оставшихся опухолевых очагов, а не от максимального их диаметра. Авторы установили, что только полное удаление опухоли с отсутствием остаточных диссеминатов дает существенное преимущество в выживаемости. Циторедукции с остаточной опухолевой массой в виде нескольких узлов малых размеров также ассоциированы с благоприятным исходом и могут быть квалифицированы как оптимальные в отличие от циторедукций с оставшимися многочисленными узлами, выполнение которых, независимо от размеров ЛУ, не может считаться достаточным.

В 1992 г. W.J. Hoskins и соавт. опровергли сведения Гриффитса о том, что с помощью осуществления циторедукции при опухолях размером ≤ 1 см можно добиться таких же результатов выживаемости, как и в случаях, когда размеры метастазов по брюшине изначально не превышали 1 см. Авторы ретроспективно изучили результаты рандомизированного исследования GOG-52, в котором пациентки с III стадией РЯ после выполнения им оптимальной циторедукции (остаточная опухоль ≤ 1 см в диаметре) получали ХТ препаратами платины. Пятилетняя выживаемость больных с IIIa стадией РЯ составила около 10%, что было достоверно меньше, чем выживаемость пациенток с IIIa или IIIb стадиями [12]. Кроме того, авторы отметили, что неблагоприятными факторами прогноза являются возраст выше среднего, низкая степень дифференцировки опухоли, наличие ≥ 20 внутрибрюшинных метастазов.

Для достижения оптимальной циторедукции могут быть выполнены комбинированные операции, включающие резекцию кишечника, перитонеальный стриппинг, спленэктомия, резекцию печени, холецистэктомия, резекцию желудка и мочевого пузыря. Метаанализ показал, что в стационарах с уровнем оптимальной циторедукции $\geq 75\%$ наблюдается 50% увеличение средней продолжительности жизни больных диссеминированным РЯ по сравнению с больницами, где оптимально оперируют только $\leq 25\%$ пациенток [13].

Ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что выполнение агрессивных хирургических вмешательств способствует существенному улучшению выживаемости больных распространенным РЯ, даже имеющих IV стадию заболевания, при условии, что остаточная опухоль либо макроскопически не определяется, либо минимальна.

R.E. Bristow и соавт. в 1999 г., изучавшие роль хирургического лечения у 84 больных с IV стадией РЯ, показали, что выживаемость зависела от степени поражения брюшины метастазами, общего состояния пациентки и числа линий полученной ХТ. Медиана общей выживаемости во всей группе составила 18,1 мес, а в подгруппе больных с метастазами в печень (оптимальная резекция печени) и оптимальной циторедукции в брюшной полости достигала 50,1 мес. Выживаемость пациенток, подвергшихся операциям оптимально в брюшной полости и субоптимально по удаленным гематогенным метастазам, составляла 27 мес. Самые низкие показатели выживаемости зарегистрированы у больных, оперированных неоптимально, как в брюшной полости, так и по отдаленным метастазам — 7,6 мес [14].

W.E. Winter и соавт. (2007) проанализировали 6 проспективных рандомизированных исследований GOG, включавших 1895 больных с III стадией РЯ, для определения роли циторедуктивной операции в лечении. Авторы установили, что 23% пациенток могут быть прооперированы без остаточной опухоли, и именно у этих больных наблюдаются максимальные показатели выживаемости: медиана безрецидивной выживаемости составила 33 мес, общей — 71,9 мес [15]. У пациенток с остаточной опухолью размером от 0,1 до 1 см эти показатели были равны 16,8 и 42,4 мес, а при остаточной опухоли диаметром > 1 см — 14,1 и 35 мес соответственно. Таким образом, достоверное улучшение выживаемости наблюдалось только у больных без остаточной опухоли. Различия в зависимости от размеров остаточной опухоли были недостоверными.

Не менее интересные результаты получены теми же авторами и при анализе данных больных РЯ IV стадии. Из 360 пациенток, участвовавших в одном из четырех проспективных рандомизированных исследований GOG, только у 6% была выполнена циторедукция без макроскопической остаточной опухоли. Агрессивная циторедукция, выполненная этим больным, привела к росту выживаемости: медиана безрецидивной выживаемости доходила до 20,1 мес, а общей — до 64,1 мес. У пациенток с визуально определяемой остаточной опухолью (как < 1 см, так и от 1,1 до 5 см в диаметре) показатели выживаемости не различались: медиана беспрогрессивной выживаемости равнялась 13 мес, общей — 28,7–31 мес. Показатели выживаемости больных, имевших остаточную опухоль размером > 5 см, оказались достоверно меньше: медианы времени без прогрессии и общей выживаемости составили 8,9 и 22,5 мес соответственно [16]. Следовательно, даже операция в максимально возможном объеме (без визуальной остаточной опухоли) не позволяет «уменьшить стадию», но существенно улучшает

выживаемость в пределах диагностированной изначально стадии болезни.

R. Salani и соавт. провели ретроспективную оценку результатов агрессивного хирургического лечения, в ходе которой было отмечено, что только 22% пациенток с диссеминированным РЯ были прооперированы без визуальной остаточной опухоли [17]. Основным результатом (до 70% всех оперированных больных с IIIc и IV стадиями) сводился к оптимальной циторедукции с измеряемой остаточной опухолью размером <1 см. Аналогичные сведения были получены в 2008 г. E.L. Eisenhauer и соавт. [18]. Таким образом, применение агрессивной хирургии не приводит к увеличению частоты выполнения операций с полным удалением визуально-определяемой опухоли у больных диссеминированным РЯ.

Все эти исследования являются ретроспективными и, несмотря на хорошие результаты, проведены на отобранной группе больных. Объединяет их тот факт, что наилучшие результаты в лечении были достигнуты у пациенток, у которых резидуальной опухоли не оставлено. Эта группа больных представляется достаточно однородной с хирургической точки зрения, но подобная оценка не учитывает биологических особенностей опухолей. Известно, что даже успешное выполнение циторедуктивной операции у больных диссеминированным РЯ не способствует улучшению выживаемости при отсутствии эффекта от дальнейшей цитостатической терапии.

Критики агрессивной хирургии утверждают, что исход лечения определяют именно биологические особенности злокачественного новообразования, а не выполнение хирургического вмешательства. Аргументы в пользу особенностей биологии опухоли основываются на двух клинически значимых моментах. Во-первых, значительная часть больных, оперированных оптимально, исходно, еще до операции, имела меньшую распространенность опухоли. Во-вторых, менее агрессивные опухоли лучше поддаются резекции в связи с меньшей склонностью их к инвазии и метастазированию, и/или высокочувствительны к ХТ [19].

Тазовая и парааортальная лимфаденэктомия как этап хирургического стадирования и оптимальной циторедукции

При наличии метастазов в региональные ЛУ заболевание также относят к IIIc стадии. В настоящее время ведется множество дискуссий о роли системной лимфаденэктомии (ЛАЭ) в достижении оптимальной циторедукции и проведении адекватного хирургического стадирования заболевания.

Исследования, выполненные E. Burghardt и соавт. в 1986 г., посвящены изучению целесообразности применения тотальной тазовой и парааорталь-

ной ЛАЭ у больных РЯ III стадии. На основании собственных наблюдений и данных других исследователей авторы сделали заключение о том, что «частота метастазирования в тазовые и парааортальные ЛУ при этом заболевании высока, и проведение ХТ для уничтожения лимфогенных метастазов кажется неэффективным» [20].

В 2006 г. A. Maggioni и соавт. опубликовали результаты рандомизированного проспективного исследования, в котором сравнивали данные больных предполагаемым ранним раком с клинически неувеличенными ЛУ, которым были выполнены тотальная или селективная тазовая и парааортальная ЛАЭ. Несмотря на то что у значительного числа пациенток было выявлено метастатическое поражение ЛУ, в группе больных, подвергшихся тотальной ЛАЭ (22% против 9%, $p=0,007$), в течение всего периода наблюдения (87,8 мес) не было достоверных различий в отношении показателей безрецидивной (71,3% против 78,3%, $p=0,16$) и общей (81,3% против 84,2%, $p=0,56$) выживаемости. Авторы предполагают, что, возможно, клинически важное преимущество тотальной ЛАЭ нивелировалось за счет ХТ, которую получали большинство больных контрольной группы (66% против 56%) [21]. Это исследование подтвердило интересный факт, на который еще в 1998 г. указывали T. Onda и соавт. [22], о том, что у пациенток с IIIc стадией РЯ показатели 5-летней выживаемости (84%) были значительно лучше за счет наличия у них только поражения забрюшинных ЛУ в отличие от показателей больных с IIIc стадией болезни, у которых имела место диссеминация по брюшине.

Для определения влияния системной ЛАЭ на результаты лечения в зависимости от оптимальности первичной циторедукции A. du Bois и соавт. в 2010 г. проанализировали результаты 3 рандомизированных исследований, включавших 1924 пациентки с распространенным РЯ, получавших после первичной циторедуктивной операции ХТ препаратами платины с добавлением производных таксанов [23]. Анализ показал, что ЛАЭ сопровождалась существенным улучшением выживаемости больных, не имевших остаточной опухоли после циторедуктивной операции. Так, у пациенток, оперированных без признаков остаточной опухоли с использованием тотальной ЛАЭ и без нее, медиана выживаемости составила 103 и 84 мес, а 5-летняя выживаемость — 67 и 59,2% соответственно ($p=0,0166$). Многофакторный анализ подтвердил существенное влияние системной ЛАЭ на общую выживаемость (отношение рисков — ОР 0,74; 95% доверительный интервал — ДИ 0,59–0,94; $p=0,0123$). У больных с остаточной опухолью размером <1 см влияние ЛАЭ на выживаемость едва достигало статистической до-

стоверности (ОР 0,85; 95% ДИ 0,72–1; $p=0,0497$). У пациенток с остаточной опухолью небольшого размера и наличием увеличенных ЛУ выполнение ЛАЭ способствовало повышению показателей 5-летней выживаемости на 16% (лог-ранг-тест, $p=0,0038$).

Результаты исследования Р.В. Panici и соавт. (2008) продемонстрировали, что у больных РЯ III стадии осуществление тотальной ЛАЭ приводит к отдалению прогрессирования заболевания на 7 мес, однако даже в случае оптимального удаления опухоли не способствует улучшению общей выживаемости [24]. Что касается увеличенных ЛУ, то необходимо стремиться к их удалению с целью достижения оптимальной циторедукции и верификации метастазов [25].

Оценка резектабельности опухоли у больных диссеминированным РЯ

Среди больных диссеминированным РЯ прежде всего необходимо выделить группу пациенток, у которых проведение первичного циторедуктивного вмешательства считается нецелесообразным. В первую очередь это больные с массивным неоперабельным опухолевым процессом.

Многие авторы пытались выявить критерии, на основании которых можно было бы идентифицировать пациенток, у которых вероятность выполнения оптимальной циторедукции минимальна. В 1993 г. В.Е. Nelson и соавт. (Йельский университет) опубликовали данные о разработанных ими предоперационных компьютерно-томографических (КТ) критериях невозможности осуществления оптимальной циторедукции [26]. К последним были отнесены массивное утолщение большого сальника, простирающееся до селезенки, опухолевое утолщение диафрагмы над капсулой печени, наличие выше почечных сосудов и в воротах печени метастазов в парааортальные ЛУ диаметром > 2 см, паренхиматозных метастазов в печень, легочных метастазов и увеличенных перикардиальных ЛУ.

В качестве предикторного фактора оптимальности циторедукции также предлагалось использовать предоперационный уровень СА-125. В 2000 г. D.S. Chi и соавт. опубликовали работу, в которой был проанализирован хирургический опыт проведения циторедуктивных операций в Онкологическом центре Memorial Sloan-Kettering. Показано, что пациентки с исходным уровнем СА-125 < 500 ед/мл были оперированы оптимально в 75% случаев, в то время как больные, имевшие уровень маркера > 500 ед/мл, были оперированы неоптимально в 78% наблюдений [27].

Однако разработанные критерии при попытке применения их в других стационарах теряли свою значимость [28]. Более того, при совершенствовании

хирургического опыта в описанных выше клиниках разработанные ими же критерии перестали быть предикторами оптимальной циторедукции. В 2004 г. D.S. Chi и соавт. описали новый более радикальный подход к хирургическому лечению РЯ [29], при котором уровень СА-125 уже не отражал возможности выполнения оптимальных операций. Аналогичное наблюдение было сделано исследователями Йельского университета [30].

На сегодняшний день активно изучается опыт проведения открытой диагностической лапароскопии, в ходе которой сами хирурги оценивают, каких пациенток они могут оперировать оптимально [31]. Из всех имеющихся методов прогнозирования результата операции лапароскопии, вероятно, является наиболее надежным и точным, однако при выполнении данного хирургического вмешательства требуется применение анестезии. Кроме того, при осуществлении лапароскопии визуализация оптически увеличенной опухоли может привести к возникновению у хирурга ошибочного мнения о том, что болезнь более обширна, чем в действительности, и, следовательно, возможность выполнения успешной циторедукции будет вызывать у него сомнения [32].

Таким образом, до настоящего времени единых диагностических критериев для отбора больных, у которых операция не будет оптимальной, не разработано. Однако, как показывают исследования, в конкретных стационарах такие критерии существуют, но их предсказательная ценность не превышает 70%.

При обзоре результатов хирургического лечения выявлены значительные различия в частоте выполнения оптимальных циторедукций в зависимости от специализации стационара. В случае проведения операций общими хирургами вмешательство получается оптимальным в $\leq 25\%$ случаев, в то время как в специализированных центрах, где оперируют квалифицированные онкогинекологи, этот показатель гораздо выше — до 92% [17, 18].

С другой стороны, оценка доли выполнения оптимальных циторедукций по данным специализированных центров означает, что процент ошибки при отборе больных для оптимальной циторедукции составляет $\geq 8\%$.

Последние десятилетия ознаменованы бурным развитием генетики и молекулярной биологии. Анализ и интерпретация полученных генетических изменений в клетках опухоли крайне сложны, поскольку мутации, свойственные опухолевым клеткам, многочисленны и нарастают как по мере опухолевого роста, так и в процессе противоопухолевого лечения [33]. Тем не менее в исследовании GOG-114/132 отсутствие экспрессии Maspin (белок группы серпинов с функцией супрессии опухоли

вых генов) было ассоциировано с нерезектабельностью опухоли ($p=0,034$) и повышенным риском прогрессирования заболевания (ОР 1,89; 95% ДИ 1,04–3,45; $p=0,038$) и смерти (ОР 1,99; 95% ДИ 1,07–3,69; $p=0,030$) [34].

Большой интерес представляют работы по молекулярной генетике и использованию микрочипов (microarray techniques) для выявления больных диссеминированным РЯ, у которых возможно выполнение оптимальной циторедукции [35]. А. Berchuck и соавт. использовали микрочип, содержащий 22 000 генов, для поиска различий их экспрессии в клетках злокачественных опухолей яичников пациенток с диссеминированным РЯ в зависимости от оптимальности операции. На основании полученных результатов авторами была разработана модель чипа, содержащего 32 гена, которая предсказывала операбельность в 72,7% случаев [36]. Этот факт подтверждает гипотезу о том, что резектабельность, по крайней мере отчасти, обусловлена биологическими характеристиками опухоли.

Оценка риска развития послеоперационных осложнений

Важным является вопрос об интра- и послеоперационных осложнениях. Стремление к минимизации остаточной опухоли и использование агрессивных хирургических методов неизбежно связано с ростом числа осложнений и летальности.

Частота возникновения послеоперационных осложнений, по данным различных авторов, варьирует от 11 до 67%. Столь широкий разброс может быть связан как с существованием неодинаковых подходов к отбору больных для хирургического лечения, так и с вариативностью степени развития и агрессивности хирургии в различных стационарах.

С целью изучения послеоперационной летальности, определенной как смерть от любой причины в течение 30 дней, С.Г. Gerestein и соавт. (2009) провели систематический обзор литературы, включающий данные об осложнениях и смерти, возникших после выполнения первичных циторедуктивных операций у больных с поздними стадиями РЯ [37]. Средние значения послеоперационной летальности в демографических исследованиях составили 3,7% (в диапазоне 2,5–4,8%), а по отчетам клинических центров – 2,5% (в диапазоне 0–6,7%). Сделан вывод о том, что послеоперационные осложнения и смертность зависят от возраста, общего состояния больной и наличия сопутствующих заболеваний, а также от агрессивности и длительности хирургического вмешательства [38].

Анализ летальных исходов продемонстрировал, что причины возникновения смерти крайне неоднородны. Отмечено, что хирургические ослож-

нения составляли лишь около 23%, а преобладали общие осложнения – тромбоэмболия легочной артерии (11%), легочная (18%) и сердечная (13%) недостаточность. Наиболее часто смертельные осложнения развивались у пожилых пациенток и после продолжительных, а также неоптимальных операций [39].

На основании этих исследований была разработана шкала риска развития послеоперационных осложнений [40], в которой с учетом данных о возрасте больной, планируемых объеме (по шкале хирургической сложности) и времени операции, общем состоянии пациентки (по шкале WHO) рассчитывается ожидаемый риск осложнений. Применение этой шкалы позволяет индивидуализировать лечение, уменьшить число послеоперационных осложнений и улучшить выживаемость за счет использования альтернативной тактики лечения.

Промежуточные циторедуктивные операции

Идея интервальной циторедукции первоначально была основана на попытке полного удаления опухоли после первичной неоптимальной циторедукции и проведения нескольких курсов системной ХТ, поскольку выполнение хирургического вмешательства, после которого размеры остаточной опухоли превышают 1–2 см, не способствует значимому увеличению выживаемости. Два крупных проспективных рандомизированных исследования с практически идентичным дизайном были проведены с целью определения влияния повторной операции на прогноз заболевания. Однако полученные результаты оказались противоречивыми. Исследование EORTC показало, что благодаря выполнению повторной операции выживаемость статистически значимо повышается на 6 мес [41], а исследование GOG 152 не подтвердило преимуществ осуществления повторной циторедукции при платиночувствительных опухолях в тех случаях, где ранее не удавалось достичь оптимальной циторедукции. Всесторонний сравнительный анализ обоих исследований продемонстрировал, что основным отличием была разница в критериях включения в исследование. В GOG 152 вошли больные, перенесшие неоптимальную, но максимальную циторедукцию в онкологических клиниках, а в исследовании EORTC практические навыки хирурга, выполнявшего первичную операцию, не были четко оговорены. Вследствие этого в исследовании EORTC вошли пациентки с более крупными остаточными опухолями, которые, возможно, были резектабельными при первичной операции. После этого анализа выводы, сделанные в обоих исследованиях, стали более конкретными и непротиворечивыми: EORTC – интервальная циторедукция,

проведенная опытным онкогинекологом, улучшает выживаемость у тех пациенток, которым первичная неоптимальная циторедукция не была выполнена надлежащим образом; GOG 152 — интервальная циторедукция — не улучшает выживаемость пациенток, подвергшихся осуществлению первичной максимальной циторедукции в специализированном стационаре. Этот анализ продемонстрировал и роль специалиста, и роль максимальной циторедукции в лечении больных РЯ.

По мере накопления опыта проведения интервальных циторедуктивных операций стало ясно, что такой подход у ряда пациенток имеет преимущества перед выполнением хирургической циторедукции на первом этапе. Они заключаются в увеличении частоты осуществления оптимальных циторедукций при снижении их агрессивности, уменьшении уровня интраоперационной кровопотери, сокращении числа послеоперационных осложнений и времени пребывания пациентки в стационаре, улучшении качества жизни, возможности исключения платинорефрактерных больных [42]. Кроме того, было высказано предположение о том, что проведение неоадьювантной ХТ с последующим применением интервальной циторедукции не приводит к ухудшению прогноза у больных с распространенным РЯ.

Для проверки этого предположения Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC-GCG) и Национальным институтом рака Канады (NCIC-CTG) было проведено рандомизированное исследование [43]. В этом исследовании 718 пациенток с IIIc–IV стадиями РЯ, маточной трубы и первичного рака брюшины были рандомизированы на 2 группы. У 61,6% больных размеры метастазов были >10 см, а у 74,5% — >5 см. Больным 1-й группы выполняли первичную циторедуктивную операцию с последующим назначением 6 курсов внутривенной платиносодержащей ХТ, пациенткам 2-й группы проводили 3 курса аналогичной неоадьювантной ХТ с дальнейшим выполнением интервальной циторедуктивной операции и назначением затем еще 3 циклов ХТ. Оптимальная циторедукция (определялась как остаточная опухоль размером ≤ 1 см) была достигнута у 48% пациенток после выполнения им первичной циторедуктивной операции и у 83% больных, получивших неоадьювантную ХТ; из них без остаточной опухоли были 19,4 и 51,2% соответственно [44]. Однако у больных, перенесших операцию на первом этапе комбинированного лечения, тяжелые осложнения развивались чаще по сравнению с пациентками, оперированными после получения неоадьювантной ХТ, в том числе послеоперационная летальность — 2,5% против

0,7%; сепсис — 8,1% против 1,7% и тяжелая кровопотеря — 7,4% против 4,1%. При проведении исследований не выявлено разницы как в показателях общей (29 мес против 30 мес), так и безрецидивной (12 мес в обеих группах) выживаемости. При многофакторном анализе полное удаление всей макроскопической опухоли (как при первичной, так и при промежуточной циторедукции) было самой сильной независимой переменной, предсказывающей улучшение общей выживаемости ($p < 0,001$). Значимыми (в порядке убывания) факторами были также стадия болезни ($p=0,001$), меньший размер опухоли перед рандомизацией ($p=0,001$), эндометриоидный гистологический тип опухоли — по сравнению с серозным, смешанным, недифференцированным, муцинозным и светлоклеточным вариантами ($p=0,005$) и более молодой возраст ($p=0,005$) [45].

Также было отмечено снижение выживаемости в течение первых 3 мес после рандомизации у пациенток, подвергшихся первичной циторедукции, что, вероятно, связано с послеоперационной летальностью и наличием осложнений, препятствующих проведению послеоперационной ХТ.

На основании этих результатов авторы пришли к следующим выводам: во-первых, проведение неоадьювантной ХТ с последующим выполнением интервальной циторедукции не приводит к ухудшению результатов лечения больных РЯ IIIc–IV стадий по сравнению с осуществлением первичной операции с последующим назначением ХТ; во-вторых, только полное удаление макроскопической опухоли способствует улучшению выживаемости больных с IIIc–IV стадиями заболевания вне зависимости от стратегии лечения.

Большое значение имеет также вопрос о числе курсов неоадьювантной ХТ. С одной стороны, в случае наличия чувствительности к лечению эффект ХТ нарастает от курса к курсу, а с другой — увеличение количества циклов ХТ обуславливает повышение вероятности возникновения лекарственной резистентности. Таким образом, сроки проведения операции определяются как достижением резектабельности опухоли, так и необходимостью оставить резерв эффективной ХТ. По данным метаанализа, выполненного R. Bristow и D. Chi (2006), увеличение числа предоперационных циклов ХТ (> 3) оказывает отрицательное влияние на выживаемость. Назначение каждого дополнительного курса в интервале от 3 до 6 циклов предоперационной ХТ приводит к снижению медианы выживаемости когорты на 4,1 мес [46]. Таким образом, опухоль должна быть уменьшена до резектабельного состояния посредством проведения минимального числа курсов ХТ.

Заключение

Знаменательное исследование С.Т. Griffiths (1974) дало новый мощный импульс для совершенствования хирургии распространенного РЯ. Понимание того факта, что от размеров остаточной опухоли зависит продолжительность жизни пациентки, заставило хирургов разрабатывать и внедрять комбинированные и агрессивные операции. Однако по мере накопления хирургического опыта и анализа выживаемости больных, получивших лечение с применением этих методик, было показано, что достоверное улучшение результатов дает только выполнение циторедукции без остаточной опухоли. На сегодняшний день полное удаление опухоли возможно у 23% больных с III и 6% — с IV стадиями заболевания. Выживаемость таких пациенток с диссеминированным РЯ достигает 71,9 и 64,1 мес соответственно. В связи с этим оптимальной должна считаться операция, в результате которой отсутствует визуально-определяемая остаточная опухоль. Целесообразность использования любого другого вмешательства определяется соотношением удаляемой и остаточной опухолевых масс. Это соотношение не в последнюю очередь определяется профессионализмом хирурга.

Данные проанализированных нами исследований дают возможность индивидуализировать лечение больных РЯ поздних стадий. Так, у пациенток

с IIIa и IIIb стадиями стандартом лечения является осуществление первичной циторедуктивной операции с последующим проведением ХТ. Больные с IIIc—IV стадиями прежде всего нуждаются в консультации практикующего онкогинеколога, имеющего опыт выполнения операций при диссеминированном РЯ. Тщательный анализ важных прогностических факторов, таких как распространенность опухоли, возраст, общий функциональный статус, наличие сопутствующей патологии, поможет решить, что лучше для пациентки на данном этапе лечения — первичная операция или ХТ.

Очевидно, что улучшение результатов лечения у больных РЯ связано не только с совершенствованием хирургии. Так, по данным С.Т. Griffiths, в 1974 г. (в доплатиновую эру) медиана выживаемости пациенток, оперированных без остаточной опухоли, составила 39 мес. Результаты метаанализа [47] продемонстрировали, что расширение циторедукции на каждые 10% приводит к увеличению средней продолжительности жизни больных на 4,1%, а использование ХТ с включением производных платины — на 53%.

Таким образом, применение научно-обоснованного подхода и профессиональное выполнение каждого этапа комбинированного лечения при диссеминированном РЯ способствуют улучшению результатов лечения пациенток с этим заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aebi S., Castiglione M. Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(4):21–3.
2. Meigs J.V. Tumors of the female pelvic organs. NY: Macmillan, 1934.
3. Griffiths C.T. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Mongr* 1975;421:101–4.
4. Hacker N.F., Berek J.S., Lagasse L.D. et al. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61:413–20.
5. Hoskins W.J., Bundy B.N., Thigpen J.T. et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992;47:159–66.
6. Piver M.S., Lele S.B., Marchetti D.L. et al. The impact of aggressive debulking surgery and cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in stage III and IV ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1988;6:983–9.
7. Guidozzi F., Ball J.H.S. Extensive primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;53:326–30.
8. Кормош Н.Г. Геометрия остаточной опухоли у диссеминированных больных раком яичников. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ. Материалы съезда. М., 2010; абстр 1126.
9. Eisenkop S.M., Spirtos N.M. What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2001;82(3):489–97.
10. Ovarian cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2010. V.2. www.nccn.org
11. Stoeckle E., Paravis P., Floquet A. et al. Number of residual nodules better than size, defines optimal surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(5):779–87.
12. Hoskins W.J., Bundy B.N., Thigpen J.T. et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992;47:159–66.
13. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K. et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1248–59.
14. Bristow R.E., Montz F.J., Lagasse L.D. et al. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999;72(3):278–87.
15. Winter W.E.3rd, Maxell G.L., Tian C. et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007;25:3621–7.
16. Winter W.E.3rd, Maxell G.L., Tian C. et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2008;26:83–9.

17. Salani R., Axtell A., Gerard M. et al. Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:271–5.
18. Eisenhauer E.L., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y. et al. The effect of maximum surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:276–81.
19. Covens A.L. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:269–74.
20. Burghardt E., Pickel H., Lahousen M., Stettner H. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:315–9.
21. Maggioni A., Benedetti Panici P., Dell Anna T. et al. Randomized study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006;95:699–704.
22. Onda T., Yoshikawa H., Yasugi T. et al. Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage IIIC after systematic lymphadenectomy have similar survival to stage I/II patients and superior survival to other stage III patients. *Cancer* 1998;83:1555–60.
23. du Bois A., Reuss A., Harter P. et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1733–9.
24. Panici P.B., Maggioni A., Hacker N. et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(8):560–6.
25. Hacker N.F., Valmadre S., Robertson G. Management of retroperitoneal lymph nodes in advanced ovarian cancer. *J Gynecol Cancer* 2008;18(1):7–10.
26. Nelson B.E., Rosenfield A.T., Schwartz P.E. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11:166–72.
27. Chi D.S., Venktraman E.S., Masson V. et al. The ability of preoperative serum CA125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:227–31.
28. Axtell A.E., Lee M.H., Bristow R.E. et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(4):384–9.
29. Chi D.S., Franklin C.C., Levine D.A. et al. Improved optimal cytoreduction rates for stage IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, primary peritoneal cancer: A change in surgical approach. *Gynecol Oncol* 2004;94:650–4.
30. Hou J.Y., Kelly M.G., Yu H. et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol* 2007;105:211–7.
31. Fagotti A., Ferrandina G., Fanfani F. et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1156–61.
32. Angioli R., Palaia I., Zullo M.A. et al. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100(3):455–61.
33. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. *Биохимия* 2000;65:5–33.
34. Darcy K.M., Birrer M.J. Translational research in the Gynecologic Oncology Group: evaluation of ovarian cancer markers, profiles, and novel therapies. *Gynecol Oncol* 2010;117(3):429–39.
35. Sabatier R., Finetti P., Cervera N. Gene expression profiling and prediction of clinical outcome in ovarian cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2009;72(2):98–109.
36. Berchuck A., Iversen E.S., Lancaster J.M. et al. Prediction of optimal versus suboptimal cytoreduction of advanced-stage serous ovarian cancer with the use of microarrays. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:910–25.
37. Gerestein C.G., Damhuis R.A.M., Burgers C.W., Kooia G.S. Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;114(3):523–7.
38. Aletti G.D., Santillan A., Eisenhauer E.L. et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol* 2007;107(1):99–106.
39. Gerestein C.G., Damhuis R.A.M., de Vries M. et al. Causes of postoperative mortality after surgery for ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2009;45(16):2799–803.
40. Gerestein C.G., Nieuwenhuijzen-de Boer G.M., Eijkemans M.J. et al. Prediction of 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2010;46(1):102–9.
41. Van der Burg M.E., van Lent M., Buyse M. et al. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995;332:629–34.
42. Baekelandt M. The potential role of neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:163–8.
43. Vergote I., Tropacup C.G., Amant F. et al. EORTC-GCG/NCIC-CTG randomised trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC–IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer (OvCa). *International Gynecologic Cancer Society 2008 Meeting: abstr 1767*.
44. http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa0908806/suppl_file/nejmoa0908806_appendix.pdf
45. Vergote I., Tropé C.G., Amant F., Kristensen G.B. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *New Engl J Med* 2010;363:943–53.
46. Bristow R.E., Chi D.S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):1070–6.
47. Hunter R.W., Alexander N.D.E., Soutter W.P. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:504–11.