

**Таблица 5.** Характер первичной/промежуточной ЦРО в зависимости от находок при интраоперационной ревизии (опухолевого процесса)

Этап операции	Характеристики опухоли			
	Первичная ЦРО, n = 48		Промежуточная ЦРО, n = 36	
	оптимальная, n = 21	неоптимальная, n = 27	оптимальная, n = 20	неоптимальная, n = 16
Размер первичной опухоли (см)*	14,0 (5–22)	16,2 (4–30)	8,0 (0–16)	9,6 (3–24)
Подвижность опухоли: есть нет	12 (57,1%) 9	3 24 (88,9%)	16 (80%) 4	4 12 (75%)
Метаастазы в большой сальник: есть нет	15 (71,4%) 6	20 (74,1%) 7	13 (65%) 7	14 (87,5%) 2
Метаастазы по брюшине малого таза: есть нет	18 (85,7%) 3	25 (92,6%) 2	9 (45,0%) 11	15 (93,7%) 1
Париетально: есть нет	4 17 (81%)	18 (66,6%) 9	3 17 (85%)	8 (50%) 8
Висцерально: есть нет	4 17 (81%)	15 (55,6%) 12	3 17 (85%)	7 (43,7%) 9
Диафрагма: есть нет	13 (62%) 8	17 (63%) 10	4 16 (80%)	8 (50%) 8
Площадь (у. е.)	1,9 (0–4)	2,5 (0–4)	0,7 (0–3)	2,4 (0–4)
Размер внутрибрюшинных метастазов (см)*	0,5 (0–1)	2,5 (0–10)	0,1 (0–0,5)	1,7 (0,1–4)
Характер метастазов: сливные отдельные нет	9 10 2 (9,5%)	7 19 1 (3,7%)	3 7 10 (50%)	6 9 1 (6,2%)
Макроскопическое поражение ЛУ	2	12	0	3
Размер первичной остаточной опухоли (см)*	0	7,4 (0–20)	0	5,0 (0–15)
Патоморфоз: выраженный умеренный слабый			8 (40%) 5 7	3 (18,7%) 6 7

\*Размеры представлены в виде медианы (минимум – максимум).

чаях осуществить ЦРО не удалось, а значит, ошибка в принятии решения о выполнении ЦРО на 2-м этапе комбинированного лечения составила 8,3%. В остальных случаях выполнено максимальное удаление опухолевых масс, при котором только в 2 (5,6%) случаях большой сальник не был удален.

Из 48 больных, оперированных на 1-м этапе комбинированного лечения, у 27 (56,3%) пациенток удалось выполнить экстирпацию матки с придатками и удаление большого сальника. В 3 случаях выполнить ЦРО не представлялось возможным, следовательно, ошибка в принятии решения о выполнении операции

на 1-м этапе комбинированного лечения составила 6,3%. В остальных случаях выполнена ЦРО, при которой у 5 (10,4%) пациенток было возможным только удаление большого сальника, в 3 случаях большой сальник не удален.

Для оценки выполненных оперативных вмешательств с точки зрения оптимальной ЦРО был выполнен анализ находок при интраоперационной ревизии (табл. 5).

Оптимальная ЦРО чаще выполнялась при подвижной относительно тазовых структур первичной опухоли яичников, при этом размер первичной опухоли

не имел существенного значения. Так, при первичной ЦРО у больных, которым выполнена оптимальная операция, размер опухолевого конгломерата в малом тазу был 14 см, что было незначительно меньше, чем у пациенток, оперированных неоптимально, у которых размер первичной опухоли достигал 16 см. Аналогичные данные получены при проведении промежуточной ЦРО, при которой размеры первичной опухоли составляли 8 и 10 см соответственно. В то же время опухоль была подвижной у 57,1 и 80% больных, оперированных оптимально; неподвижной — у 88,9 и 75% пациенток, оперированных неоптимально, при первичной/промежуточной ЦРО, соответственно. Причиной этому был инфильтративный рост опухоли, что в большинстве случаев приводило к образованию единого конгломерата опухоли с органами и структурами малого таза.

Метастазирование в большой сальник отмечено в большинстве случаев, и практически не влияло на возможность выполнения оптимальной операции.

Метастатическое поражение брюшины малого таза было значимым только для промежуточных ЦРО: наличие диссеминатов по брюшине малого таза отмечено в 45% случаев во время оптимальной ЦРО, а при неоптимальной — в 93,7% случаев. Аналогичную значимость имел факт обнаружения метастазов по диафрагме у больных после неoadьювантной ХТ: при их отсутствии в 80% случаев выполнена оптимальная ЦРО, а при наличии — в 50% случаев операция носила неоптимальный характер.

Наибольшую значимость для выполнимости оптимальной ЦРО, как первичной, так и промежуточной, имел факт наличия диссеминатов по висцеральной и париетальной брюшине. Так, при отсутствии метастазов по париетальной брюшине ЦРО была оптимальной в 81% случаев при первичной и в 85% случаев при промежуточной ЦРО. Так же, при визуальной неизменной висцеральной брюшине, в 81% выполнена оптимальная первичная и в 85% — оптимальная промежуточная ЦРО.

Комплексная оценка поражения различных отделов брюшины брюшной полости произведена нами по критерию «площадь», под которой подразумевалась сумма пораженных метастазами отделов брюшины. Для этого вся брюшина разделена на 4 условные зональные единицы площади: париетальная, висцеральная, малый таз и диафрагма. При этом тотальный канцероматоз брюшины соответствовал 4 условным зональным единицам поражения, а изолированное изменение брюшины — 1. Наибольшая площадь поражения соответствовала неоптимальной операции: 2,5 и 2,4 условных зональных единиц площади пораженной метастазами брюшины наблюдались при первичной/промежуточной ЦРО. Не измененная опухолью брюшина чаще обнаруживалась во время

оптимальной промежуточной ЦРО — у 50% больных, а при первичной ЦРО — только у 2 (9,5%) пациенток.

Размеры внутрибрюшинных метастазов использованы нами в качестве одного из критериев определения оптимальности выполненной операции, поэтому сравнительный анализ возможен только между группами пациенток, оперированных на 1-м этапе комбинированного лечения, и после проведения нескольких курсов ХТ. Как и ожидалось, размеры метастазов были меньше у пациенток, оперированных после ХТ (0,1 и 1,7 см), чем у первично оперированных, у которых эти размеры составляли 0,5 и 2,5 см при оптимальной/неоптимальной ЦРО соответственно; однако распространенность этих метастазов по брюшине практически не различалась в обеих группах оперированных неоптимально, а также в группах больных, оперированных оптимально на 1-м этапе комбинированного лечения.

При ревизии брюшной полости увеличенные забрюшинные лимфоузлы (ЛЮ) чаще выявлялись в сочетании с массивным поражением брюшины, что делало нецелесообразным выполнение лимфаденэктомии, таких первичных больных было 12 (44,4%) и операция носила неоптимальный характер. Изолированное поражение ЛЮ без поражения брюшины было только у 1 пациентки; еще у 1 больной метастазы в ЛЮ сочетались с просовидными диссеминатами только по брюшине малого таза — этим больным была выполнена парааортальная и тазовая лимфаденэктомия в рамках первичной оптимальной ЦРО.

Патоморфологические данные о лечебном патоморфозе опухоли имелись у 36 больных, получивших предоперационную ХТ. Выраженный патоморфоз обнаружен у 8 (40%) из 20 больных, оперированных оптимально, и только у 3 (18,7%) из 16 больных, оперированных неоптимально.

Таким образом, оценивая больных, поступивших в отделение, мы отметили множественное поражение брюшины практически у всех пациенток, что ограничивало возможности оптимального хирургического лечения. Поэтому одним из критериев отбора на операцию наших пациенток являлась возможность максимального удаления первичного опухолевого конгломерата, большого сальника и отдельных, наиболее крупных метастазов.

Средняя кровопотеря во время первичной ЦРО составила 660 мл, промежуточной — 460 мл. В послеоперационном периоде наблюдались осложнения у 17 (35,4%) из 48 больных, которым выполнена первичная операция, и у 6 (16,6%) из 36 пациенток, которых оперировали после проведения ХТ. У больных, оперированных на 1-м этапе комбинированного лечения, чаще развивались осложнения, требующие интенсивной терапии: почечная недостаточность — 1, печеночная недостаточность — 1, гнойно-септические осложнения — 3, тромбоз

**Таблица 6.** Характеристика больных диссеминированным РЯ по течению заболевания в зависимости от этапности комбинированного лечения

1-й этап лечения Тип рака	Всего больных	Операция, n (%)		ХТ	
		Первичная ЦРО	Оптимально/неоптимально	ХТ, n (%)	Промежуточная ЦРО Оптимально/неоптимально
Рецидивирующий	42	25 (59,5)	16/9	17 (40,6)	13/4
Резистентный	12	5 (41,7)	2/3	7 (58,3)	3/4
Персистирующий	15	4 (26,6)	1/3	11 (73,4)	3/0
Рефрактерный	22	11 (50)	1/10	11 (50)	1/7
Не оценены	5	3	1/2	2	0/1
Отказ от лечения	5	—	—	—	—
<i>Итого</i>	101	48	21/27	48	20/16

глубоких вен нижних конечностей – 2, парез кишечника – 3, острая язва 12-перстной кишки – 2, сочетанные осложнения – 4. В одном случае больная погибла на 4-е сутки после операции (тромбоэмболия легочной артерии). У больных после промежуточной ЦРО только в 3 случаях развились осложнения, требующие интенсивной терапии: сердечно-сосудистая недостаточность – 1, гнойно-септические осложнения – 1, острая язва 12-перстной кишки – 1, в остальных случаях наблюдались пиелонефрит – 2 и прикультевой инфильтрат – 1.

После первичной ЦРО 47 больным была назначена ХТ. Во всех случаях схема лечения включала препараты платины (цисплатин/карбоплатин): в монорежиме – 5 больных; в комбинации с циклофосфаном – 20 пациенток, с таксанами – 16 больных, с антрациклинами и циклофосфаном – 6 пациенток. Лечение в запланированном объеме (6 курсов) получили 30 пациенток. У 11 больных на фоне ХТ 1-й линии наблюдалось прогрессирование заболевания после проведения 2–6 курсов. Из 4 больных с неполным эффектом в 1-й линии ХТ у 3 лечение продолжено до 8 циклов.

После промежуточной ЦРО 35 больным была предложена ХТ по ранее проводимой схеме, и только у 1 больной с неоптимальной ЦРО и слабым лечебным патоморфозом клеток опухоли изменена схема ХТ с «цисплатин + циклофосфан» на «паклитаксел + карбоплатин». Лечение в запланированном объеме 3–4 послеоперационных курса получили 24 пациентки с клиническим эффектом в виде полной регрессии опухолевого процесса.

Важность хирургического этапа в комбинированном лечении демонстрирует табл. 6. Так, из 42 больных диссеминированным РЯ и с рецидивирующим течением заболевания 29 (69%) пациенток оперированы в оптимальном объеме: при первичной и промежуточной ЦРО – 16 и 13 больных соответственно. С другой стороны, из 41 оптимально выполненных операций

больным диссеминированным РЯ у 11 (26,8%) пациенток наблюдалось неблагоприятное течение заболевания: рефрактерное – у 2, персистирующее – у 4, резистентное – у 5. В то время как из 43 больных, оперированных в неоптимальном объеме, у 13 пациенток удалось достичь не только полной регрессии опухоли, но и длительной ремиссии. Это, в свою очередь, свидетельствует о важности другого этапа комбинированного лечения и чувствительности к ХТ.

Медиана общей выживаемости всей анализируемой группы составляла 31,4 мес. Более 5 лет прожила 21 пациентка; медиана общей выживаемости этих больных составила 88 мес при медиане времени до прогрессирования 66 мес. Менее 1 года прожили 22 больные; медиана общей продолжительности жизни этих больных составила 6 мес. Медиана продолжительности жизни 5 больных, не получавших противоопухолевую терапию, составила 5 мес.

### Влияние клинических факторов на результаты лечения

При лечении больных диссеминированным РЯ приходится оценивать многие факторы. Для того чтобы определить их влияние на результаты лечения, был выполнен факторный анализ. При проведении однофакторного анализа свою значимость показали: сопутствующие заболевания, выбор метода лечения на 1-м этапе, оптимальность операции, эффективность 1-й линии ХТ. Незначимыми оказались стадия опухолевого процесса, возраст на момент постановки диагноза и гистотип опухоли (табл. 7). Этот факт может быть объяснен составом больных, включенных в настоящее исследование, – у 88 (87,1%) из 101 пациентки на момент поступления диагностирована III и IV стадия РЯ; у 79 из 101 больной опухоль по гистологическому строению соответствовала серозной аденокарциноме.

Самыми значимыми факторами, влияющими на общую выживаемость, оказались: эффективность ХТ

**Таблица 7.** Влияние клинических факторов на общую выживаемость больных диссеминированным РЯ по данным однофакторного анализа (n=101)

Клинические факторы	HR (95% CI)	p
Стадия (IIb,c + IIIa–c vs IV)	1,27 (0,79–2,02)	0,31
Гистотип опухоли (серозная аденокарцинома vs все остальные)	0,81 (0,46–1,46)	0,50
Сопутствующие заболевания (есть vs нет)	2,01 (1,19–3,40)	0,009
1-й этап лечения (операция vs ХТ)	0,56 (0,35–0,89)	0,014
Возраст на момент постановки диагноза ( $\leq 50$ vs $> 50$ лет)	1,24 (0,85–2,09)	0,20
Оптимальность операции (оптимальная vs неоптимальная)	0,25 (0,15–0,41)	$< 0,001$
Эффективность 1-й линии ХТ (полная клиническая регрессия vs частичная, стабилизация, прогрессирование)	0,12 (0,07–0,21)	$< 0,0001$

**Таблица 8.** Влияние клинических факторов на выживаемость больных диссеминированным РЯ по данным многофакторного регрессионного анализа Кокса

Клинические факторы	HR (95% CI)	p
Сопутствующие заболевания (есть vs нет)	1,27 (0,69–2,33)	0,44
1-й этап лечения (операция vs ХТ)	0,60 (0,36–1,01)	0,052
Оптимальность операции (оптимальная vs неоптимальная)	0,33 (0,19–0,59)	0,0002
Эффективность 1-й линии ХТ (полная клиническая регрессия vs частичная, прогрессирование)	0,17 (0,09–0,32)	$< 0,0001$

1-й линии, оптимальность операции и выбор метода лечения на 1-м этапе комбинированного лечения. Не меньшее значение в однофакторном анализе играли сопутствующие заболевания. Сочетанные сопутствующие заболевания были у 31 больной, из них 10 пациенток прожили  $< 1$  года. Наибольшее внимания заслуживает сахарный диабет – 6 из 8 больных с этим сопутствующим заболеванием прожили  $< 1$  года. Возможно, причинами такого негативного влияния сопутствующих заболеваний на общую выживаемость было то, что эти больные чаще начинали лечение с ХТ, у них чаще наблюдались осложнения после операции, а в некоторых случаях факт наличия сопутствующих заболеваний лимитировали дозы и режимы ХТ.

В дальнейшем нами проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса с использованием наиболее значимых факторов, полученных в монофакторном анализе (табл. 8). При таком анализе из всех факторов значимыми остались эффективность ХТ 1-й линии и оптимальность операции. Таким образом, у больных диссеминированным РЯ продолжительность жизни определялась факторами, связанными с эффективностью противоопухолевого воздействия, которые зависели от распространенности опухолевого процесса.

Влияние оптимальной ЦРО на 1-м этапе комбинированного лечения больных диссеминированным РЯ

демонстрирует рис. 1. Полученные данные соответствуют мировой практике – оптимальная ЦРО улучшает выживаемость больных более чем на 50 мес. Полученные результаты влияния оптимальной операции высокие, но значит ли это, что такая операция выполняется у остальных больных, включенных в настоящее исследование?

Влияние оптимальной ЦРО на 2-м этапе комбинированного лечения больных диссеминированным РЯ демонстрирует рис. 2. Полученные данные соответствуют мировой практике – оптимальная операция улучшает выживаемость больных на 28 мес.

Однако, когда мы говорим об улучшении выживаемости за счет выполнения ЦРО, то речь идет о сравнении выживаемости больных с исходно различной распространенностью опухолевого процесса, даже в пределах одной стадии. Так, в нашем исследовании из 56 больных диссеминированным РЯ IIIc стадии у 29 (51,8%) пациенток опухолевый процесс расценен как операбельный, а из 32 больных диссеминированным РЯ IV стадии – у 8 (25%). При этом операции, соответствующие критериям оптимальности, выполнены только у 13 (35%) из 37 больных РЯ IIIc–IV стадии, у которых опухолевый процесс расценен как операбельный. Продолжительность жизни больных РЯ IIIc–IV стадии, оперированных на 1-м этапе комби-

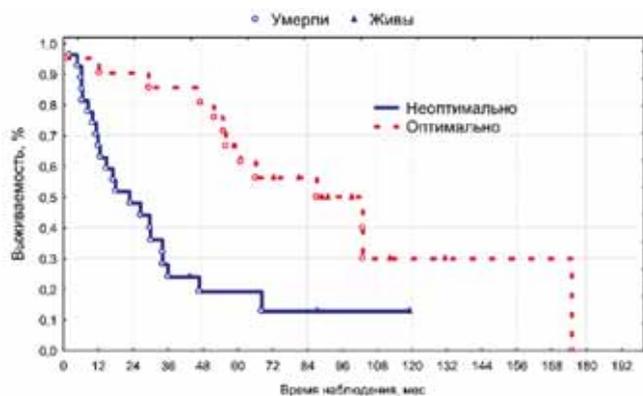


Рис. 1. Кривые общей выживаемости больных, оперированных на 1-м этапе комбинированного лечения, в зависимости от оптимальности первичной ЦРО;  $p = 0,0009$  ( $n = 48$ )

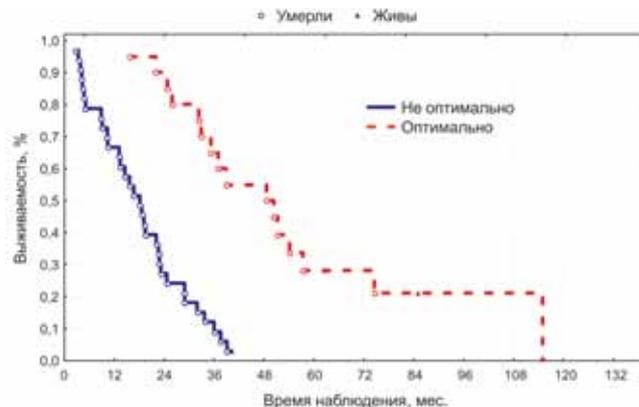


Рис. 2. Кривые общей выживаемости больных, оперированных на 2-м этапе комбинированного лечения, в зависимости от оптимальности промежуточной ЦРО;  $p = 0,0000001$  ( $n = 36$ )

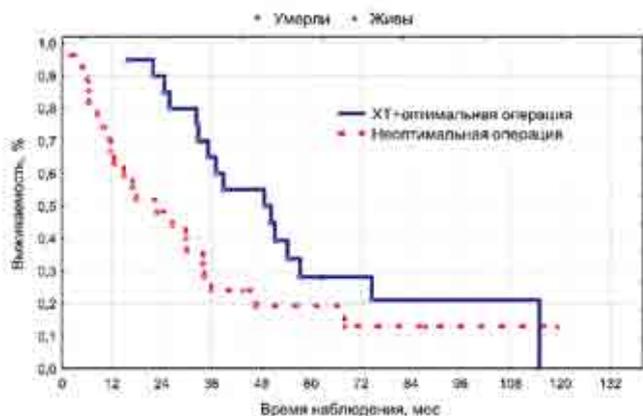


Рис. 3. Кривые выживаемости больных, оперированных на 1-м этапе неоптимально, в сравнении с выживаемостью пациенток, оперированных на 2-м этапе оптимально;  $p = 0,035$  ( $n = 47$ )

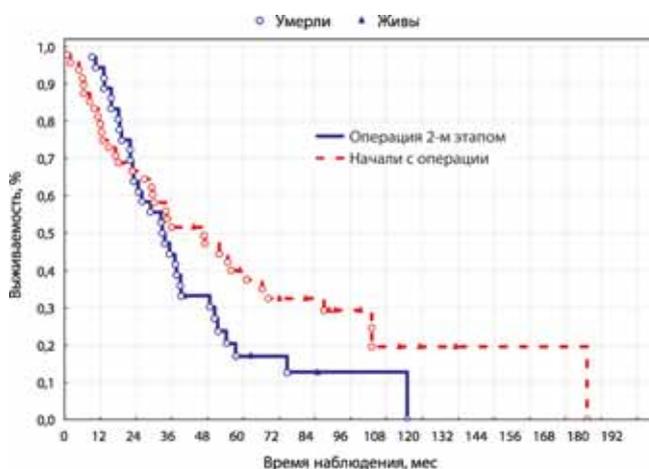


Рис. 4. Кривые выживаемости больных, оперированных на 1-м этапе, в сравнении с выживаемостью пациенток, оперированных на 2-м этапе;  $p = 0,127$  ( $n = 84$ )

нированного лечения, составила 30 мес, а больных, получавших неoadъювантную ХТ, — 28,4 мес ( $p = 0,3$ ). Полученные нами результаты выживаемости соответствуют данным рандомизированного исследования Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC-GCG) и Национального института рака Канады (NCIC-CTG), в которое были включены 718 пациенток с IIIc–IV стадией РЯ, маточной трубы и первичного рака брюшины.

Среди больных, включенных в настоящее исследование, было 11 больных РЯ Пб–IIIб стадии, из которых оптимально оперированы 8 (73%) пациенток. Включение этих больных в общую группу увеличивало выживаемость пациенток Пб–IV стадии, оперированных на 1-м этапе комбинированного лечения, до 43,6 мес, и практически не изменяло выживаемость больных, получавших неoadъювантную ХТ, — 29,0 мес. Таким образом, отбор больных с меньшей распространенностью опухолевого процесса имеет решающее

значение для оценки результатов первичного хирургического лечения.

При оценке всех больных, включенных в настоящее исследование, возникает вопрос — надо ли идти на заведомо неоптимальную операцию? В поисках ответа на этот вопрос мы сравнили выживаемость больных, оперированных в 1-м этапе неоптимально, с выживаемостью пациенток, которым после успешной неoadъювантной ХТ выполнена оптимальная ЦРО (рис. 3). Как видно из полученного графика, неoadъювантный подход дает преимущество больным, которым исходно оптимальная операция невыполнима. Выживаемость пациенток, оперированных оптимально после проведения ХТ, достоверно выше, чем у больных с первичной неоптимальной ЦРО ( $p = 0,035$ ).

Распространенность опухолевого процесса определяет выполнение оптимальной ЦРО и целесообразность выполнения комбинированных операций. Подтверждением этого являются данные, представленные

на рис. 4. Неoadъювантная ХТ, которая способствовала уменьшению опухолевого процесса, также уравнивала выживаемость этих пациенток с выживаемостью больных, которым на основании оценки распространенности опухолевого процесса выполнялась операция на 1-м этапе комбинированного лечения ( $p = 0,127$ ).

### Заключение

Анализ подтвердил, что оптимальная ЦРО имеет важное значение в лечении больных диссеминированным РЯ. Причем независимо от того, на каком этапе комбинированного лечения она выполнена.

Как известно, прогноз и результаты лечения больных РЯ напрямую связаны со своевременностью выявления заболевания. Несмотря на то, что в большинстве случаев симптомы РЯ выражены слабо, неспецифичны или вообще отсутствуют, больные при первичном поступлении чаще предъявляли жалобы на увеличение живота в размерах в течение 2–5 мес до постановки диагноза ( $n = 41$ ). В большинстве случаев увеличение живота было связано с асцитом ( $n = 61$ ) или со значительными размерами первичной опухоли яичников, которые со-

ставляли в среднем 13 см. Поздняя диагностика привела к тому, что IIIc стадия болезни диагностирована у 56 (55,4%), IV – у 32 (31,7%) больных. Столь высокий процент больных РЯ с запущенными стадиями свидетельствует не только о неэффективности диагностики на догоспитальном этапе, но также и о том, что мы не отказывали таким больным в лечении.

Каждая больная диссеминированным РЯ должна оцениваться индивидуально опытным онкогинекологом совместно с терапевтом – для оценки выраженности сопутствующей патологии, возраста, распространенности болезни, местоположения метастазов, общего функционального статуса. По нашему опыту, одним из критериев отбора на операцию пациенток РЯ IIIc–IV стадии является возможность максимального удаления первичного опухолевого конгломерата, большого сальника и отдельных, наиболее крупных метастазов. Но в ряде случаев неoadъювантная ХТ является единственной возможностью начать противоопухолевое лечение и улучшить результаты лечения больных диссеминированным РЯ с исходно неоперабельным процессом.

## ЛИТЕРАТУРА

\* Du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. et al. The role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. A combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;6:1234–44.