

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Г.В. Хамитова, И.Р. Рахматуллина

ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, г.Казань  
ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Хамитова Гульшат Валиевна, доцент кафедры акушерства и гинекологии КГМУ, канд. мед. наук,  
420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул.Бутлерова, 49,  
тел. 8 (843) 36-06-52,  
email: khgv67@mail.ru

*В статье проанализированы результаты общей пятилетней, скорректированной и безрецидивной выживаемости больных раком яичников и в зависимости от стадии. Проведен анализ выживаемости больных, которые на первом этапе лечения перенесли первичные циторедуктивные операции. Установлена зависимость результатов выживаемости больных от оптимальности циторедуктивной операции и от метастатического поражения большого сальника.*

**Ключевые слова:** рак яичников, выживаемость, циторедуктивные операции.

## OVARIAN CANCER TREATMENT LATE FATE

G.V. Khamitova, I.R. Rakhmatullina

Kazan State Medical University, Kazan  
Bashkir State Medical University, Ufa

*The results of five-year adjusted recurrence free survival of ovarian cancer patients depending on a disease stage are analyzed in the article. At the first stage of treatment some patients underwent debulking operations. Their survival rate was analyzed. This analysis proved the dependence of survival rate results on both the debulking operation optimality and greater omentum metastatic lesions.*

**The key words:** ovarian cancer, survival rate, debulking operations.

### Актуальность

Рак яичников характеризуется сложным, неоднозначным прогнозом и наиболее высокими показателями смертности среди всех других видов гинекологических раков. Удельный вес рака яичников в структуре онкологической заболеваемости женщин в России – 4,8%. Стандартизованный показатель заболеваемости в 1999 году (на 100000 женского населения) составил 10,04, в 2009 году – 10,76, прирост составил 7,14% [1]. Рак яичников в мире характеризуется пятилетней выживаемостью приблизительно 35% [2]. Изучение закономерностей влияния различных характеристик опухоли, методов лечения и др. на выживаемость больных раком яичников в сравнительном аспекте является одним из способов выявления прогностически значимых факторов, оказывающих влияние на результаты лечения больных.

### Материалы и методы

В настоящем исследовании был проведен анализ медицинской эффективности лечебных мероприя-

тий у больных раком яичника, впервые выявленных в 1993 году. Объем выборки составил 236 человек. Средний возраст больных составил  $58,9 \pm 0,04$  года. Для определения степени распространенности опухолевого процесса использовали классификации по системе TNM (2003) и по стадиям FIGO (1991). По стадиям заболевания больные распределялись следующим образом: I стадия новообразования была установлена у 16 человек (6,8%), II стадия была выявлена у 47 человек (19,9%), III стадия – у 40 человек (16,9%), запущенная IV стадия была установлена у 130 пациенток (55,1%). У 3 больных стадия была не установлена, что составило 1,3%. Таким образом, в поздних III и IV стадиях заболевания было выявлено 177 больных раком яичника (72%).

Морфологическая классификация опухолей яичника проводилась согласно Международной гистологической классификации ВОЗ (1973). У 52 (22%) больных была установлена серозная цистаденокарцинома, у 27 (11,4%) – недифференцированная форма рака, у 26 (11%) – сосочковый рак, 32 случая муцинозной цистаденокарциномы (13,6%), 6 случаев низкодиф-

ференцированной аденокарциномы (2,5%), по 4 случая злокачественной гранулезоклеточной опухоли и злокачественной тератомы (1,7%), 2 случая дисгерминомы (0,8%), по 1 случаю гранулирующего рака и перстневидноклеточного рака (0,4%).

Только хирургический метод в радикальном объеме был применен при I стадии у 18,8% больных, в 81,2% случаев лечение было дополнено адъювантной химиотерапией. При II-III стадиях пациенты перенесли хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками и резекции большого сальника или ампутации матки с придатками и оментэктомии с последующей адъювантной химиотерапией платиновыми схемами. Хирургическое вмешательство как компонент комбинированного лечения в объеме надвлагалищной ампутации матки с придатками и резекции большого сальника выполнено в 60,9%, экстирпации матки с придатками и оментэктомия – в 39,1%. Только химиотерапию получили 28,5% больных с IV стадией заболевания, комбинированное лечение проведено 21,5% больных, только хирургический метод был применен при лечении 6,2% больных, в 43,8% случаев специальных методов лечения не проводилось.

В сравнительном аспекте проанализированы результаты выживаемости группы больных, впервые взятых под наблюдение и пролеченных через 10 лет, в 2004 г. В это исследование включали только тех пациенток, которым была проведена первичная радикальная или циторедуктивная операция. Средний возраст 64 больных, включенных в исследование, был  $54,4 \pm 1,6$  лет. Наиболее частым гистологическим вариантом опухоли была серозная аденокарцинома – в 45 случаях. Из числа прооперированных больных у 18 была I стадия заболевания, у 12 – II, у 23 – III, у 11 – IV стадия. Наиболее частым вариантом оперативного вмешательства была ампутация матки с придатками и резекция большого сальника – у 36 больных, в 9 случаях произведена экстирпация матки с придатками и резекция большого сальника, в остальных случаях технические условия не позволили выполнить операции в радикальном объеме. Объем остаточной опухоли был менее 1 см в 45 наблюдениях, в остальных случаях – более 1 см. При исследовании послеоперационного материала метастазы в большой сальник были обнаружены в 68,75% наблюдений.

Для изучения отдаленных результатов лечения больных раком яичников определялась выживаемость больных, исчисляемая с момента начала лечения, которая вычислялась при помощи таблиц дожития, построенных методом Kaplan-Meier (Kaplan E.L., Meier P., 1958). Анализ отдаленных результатов лечения оценивался с помощью теста Mantel-Haenszel (logrank), включающий в себя расчет смертельных исходов в каждой из групп на, nb и подсчет так называемых ожидаемых смертельных исходов в них E<sub>na</sub>, E<sub>nb</sub>. При оценке достоверности относительных частот применялся критерий Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Йетса ( $p < 0,05$ ). Также исчислялись сроки и частота рецидивов и метастазов, исчисляемые с момента лечения.

## Результаты и обсуждение

Полученные данные убедительно демонстрируют, что отдаленные результаты лечения больных раком яичника остаются неудовлетворительными. В результате анализа отдаленных результатов лечения всей группы больных раком яичников, впервые взятых на учет в 1993 г., установлено, что к концу первого наблюдения прожили только 56,4% больных, из них без признаков рецидивов и метастазов – 55,6%. Показатели общей 3-х летней выживаемости составили 38,6%, безрецидивной – 37,7%. В течение 5 лет прожило 36,4% больных, из них 36% – без признаков рецидивов и метастазов (рис. 1).

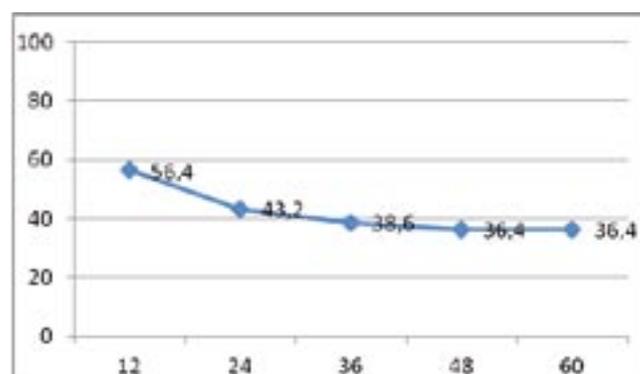


Рис. 1. Общая пятилетняя выживаемость больных раком яичников, %

Показатели скорректированной выживаемости больных раком яичника выше, чем наблюдаемой и безрецидивной, так как при ее расчете нами учитывались только причины смерти от основного заболевания (таблица 1).

Таблица 1

Погодовая общая, скорректированная и безрецидивная выживаемость больных раком яичников,  $P \pm m$ , %

Год наблюдения	Выживаемость		
	общая	скорректированная	безрецидивная
0–1	56,4 $\pm$ 3,2	57,2 $\pm$ 3,2	55,5 $\pm$ 3,2
1–2	43,2 $\pm$ 3,2	44,1 $\pm$ 3,2	42,4 $\pm$ 3,2
2–3	38,6 $\pm$ 3,2	39,4 $\pm$ 3,2	37,7 $\pm$ 3,2
3–4	36,4 $\pm$ 3,1	37,7 $\pm$ 3,2	36,0 $\pm$ 3,1
4–5	36,4 $\pm$ 3,1	37,7 $\pm$ 3,2	36,0 $\pm$ 3,1

Полученные результаты свидетельствуют, что выживаемость пациентов определяется, прежде всего, стадией, в которой было выявлено заболевание. К концу первого года наблюдения были живы 93,8% больных с I стадией заболевания, 85,1% больных со II стадией, 80% пациенток с III стадией и только 34,6% больных с IV стадией. Если результаты 5-летней выживаемости у больных с I и II стадией заболевания составляли 81,3% и 72,3%, то аналогичные показатели при III и IV стадиях заболевания значительно хуже (таблица 2).

Таблица 2

Погодовая общая выживаемость больных раком яичника в зависимости от стадии,  $P \pm t$ , %

Год наблюдения	Стадии			
	I	II	III	IV
0–1	93,8±6,3	85,1±5,2	80±6,4	34,6±4,2*
1–2	81,3±10,1	76,6±6,2	60±7,8	21,5±3,6*
2–3	81,3±10,1	74,5±6,4	55±8,0	15,4±3,2*
3–4	81,3±12,0	72,3±6,6	55±8,0	13,8±3,0*
4–5	81,3±12,0	72,3±6,6	55±8,0	13,8±3,0*

Примечание: \* — различия статистически значимы при сравнении с группой больных с I стадией,  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ )

В течение 5 лет прожили 55% больных с III стадией и только 13,8% больных с IV стадией заболевания. Показатели безрецидивной выживаемости (таблица 3) при I и II стадиях рака яичника аналогичны показателям наблюдаемой выживаемости. В течение 5 лет без признаков рецидивов и метастазов прожили 52,5% больных с III стадией рака, в течение всего периода наблюдения — 42,5% больных из общего числа выживших больных. Если в течение первого года наблюдения признаки рецидива и метастазов отсутствовали у 33,8% больных IV стадией рака яичника, к третьему году наблюдения — у 14,6%, к концу всего периода наблюдения — у 6,9% из общего числа выживших больных.

Таблица 3

Погодовая безрецидивная выживаемость больных раком яичника в зависимости от стадии,  $P \pm t$ , %

Год наблюдения	Стадии			
	I	II	III	IV
0–1	93,8±6,3	85,1±5,2	77,5±6,6	33,8±4,2*
1–2	81,3±10,1	76,6±6,2	57,5±7,9	20,8±3,6*
2–3	81,3±10,1	74,5±6,4	52,5±8,0	14,6±3,1*
3–4	81,3±12,0	72,3±6,6	52,5±8,0	13,8±3,0*
4–5	81,3±12,0	72,3±6,6	52,5±8,0	13,8±3,0*

Примечание: \* — различия статистически значимы при сравнении с группой больных с I стадией,  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ )

Показатели скорректированной выживаемости (таблица 4) несколько превышают показатели наблюдаемой выживаемости, так как учитывались только смертные случаи, связанные с основным заболеванием.

В сравнительном аспекте проанализированы результаты выживаемости группы больных, впервые взятых под наблюдение и пролеченных через 10 лет, в 2004 г. В это исследование включали тех пациенток, которым была проведена первичная радикальная или циторедуктивная операция. Отдаленные результаты лечения этой группы больных оказались выше (рис. 2), общая пятилетняя выживаемость составила 43%. Общая пятилетняя выживаемость больных с I стадией была 63,9%, при II стадии — 45,1%, при III стадии — 30,5%, при IV стадии — 14,2%.

Таблица 4

Погодовая скорректированная выживаемость больных раком яичника в зависимости от стадии,  $P \pm t$ , %

Год наблюдения	Стадии			
	I	II	III	IV
0–1	93,8±6,3	85,1±5,2	80±6,4	36,2±4,2*
1–2	81,3±10,1	76,6±6,2	60±7,8	23,1±3,7*
2–3	81,3±10,1	74,5±6,4	55±8,0	16,9±3,3*
3–4	81,3±12,0	74,5±6,4	55±8,0	15,4±3,2*
4–5	81,3±12,0	74,5±6,4	55±8,0	15,4±3,2*

Примечание: \* — различия статистически значимы при сравнении с группой больных с I стадией,  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ )

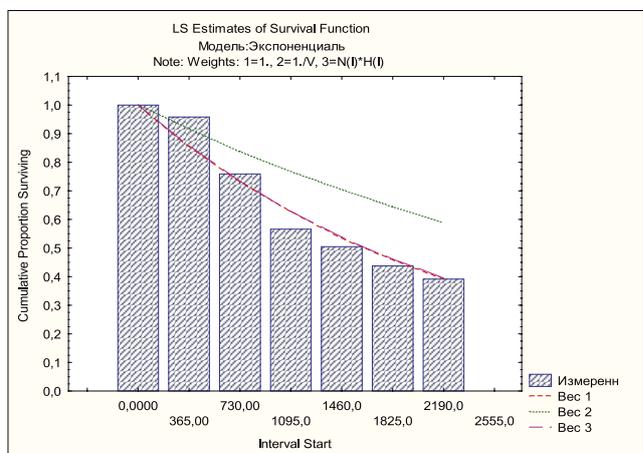
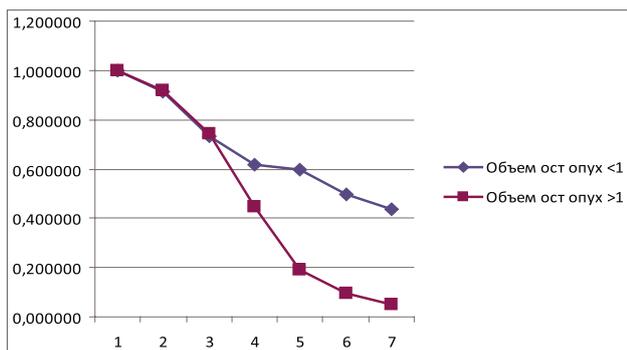


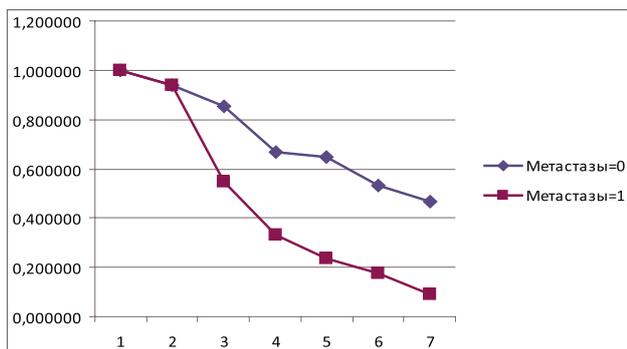
Рис. 2. Отдаленные результаты лечения больных раком яичников, перенесших первичные радикальные или циторедуктивные операции

При оценке отдаленных результатов лечения этой группы больных нами изучено влияние на отдаленные результаты лечения такого фактора, как объем остаточной опухоли. Сравнивались результаты лечения 2 групп больных. В первой группе была выполнена первичная оптимальная циторедуктивная операция. Во второй группе выполнялись первичные субоптимальные и неоптимальные циторедуктивные операции, объем остаточной опухоли в этих случаях превышал 1 см. Отдаленные результаты лечения больных второй группы резко ухудшались к третьему году наблюдения, общая трехлетняя выживаемость составляла в этой группе 44,6%, а в 1 группе — 61,9%. Результаты пятилетней выживаемости больных первой группы составили 49,8%, во второй группе — 9,5%.

В настоящее время не полностью ясна роль большого сальника при раке — являясь мишенью для метастатического поражения при злокачественных опухолях яичника с одной стороны, он является иммунокомпетентным органом с другой [2], остается предметом для дискуссий ряд вопросов, касающихся удаления большого сальника. Учитываемая функциональное многообразие и уникальность большого сальника при раке яичников, проана-



**Рис. 3. Отдаленные результаты лечения больных в зависимости от объема остаточной опухоли**



**Рис. 4. Отдаленные результаты лечения больных раком яичников в зависимости от метастатического поражения большого сальника**

лизированы результаты выживаемости больных в зависимости от наличия или отсутствия признаков метастатического поражения большого сальника в послеоперационном материале. Полученные результаты показывают, что топография большого сальника и его тесная взаимосвязь с соседними органами брюшной полости при метастатическом

поражении способствуют дальнейшему распространению опухолевого процесса и ухудшению отдаленных результатов лечения (рис. 3).

Результаты лечения больных при метастазах в большой сальник резко ухудшались к концу второго года наблюдения до 55%, при отсутствии метастазов в большой сальник двухгодичная выживаемость была 85,4%. Пятилетняя выживаемость группы пациенток без метастазов в большой сальник составила 53,3%, при наличии метастазов в большом сальнике пятилетняя выживаемость снижалась до 17,6%. Таким образом, метастатическое поражение большого сальника, наряду с объемом остаточной опухоли, является одним из факторов прогноза ухудшения клинического течения заболевания.

### Вывод

При анализе отдаленных результатов лечения больных раком яичников общая пятилетняя выживаемость составила 36,4%. Результаты пятилетней выживаемости группы больных, перенесших первичное хирургическое лечение, демонстрируют зависимость от степени циторедукции (49,8% при первичных оптимальных циторедуктивных вмешательствах, 9,5% - при субоптимальных и неоптимальных циторедуктивных операциях).

Из полученных результатов видно, что традиционные, рутинные подходы к лечению больных раком яичников потенциально ограничены и не позволяют достичь значительного улучшения отдаленных результатов.

### Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2011. - 260 с.
2. Hauptmann S. Prognostic factors in ovarian carcinoma / S.Hauptmann, M.Köbel // Verh Dtsch Ges Pathol. - 2005. - Vol. 89. - P. 92-100.