

**РАК ЯИЧНИКОВ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГРАДАЦИЙ
КАРЦИНОМАТОЗА ИЛИ НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ СТАДИРОВАНИЯ****А.А.Шпенкова***Институт медицинского образования НовГУ*

На клиническом материале (112 больных) изучены формы роста и особенности распространения перитонеального канцероматоза при раке яичников IIIA, IIIB и IIIC. Произведен расчет индексов перитонеального канцероматоза (IPC) по специальной адаптированной нами формуле. Установлено, что при индексе менее 25 удается выполнить оптимальную и субоптимальную циторедукцию и получить безрецидивную выживаемость у $78,8 \pm 6,5\%$ больных в течение 12 месяцев. Если IPC превышает 60, прогноз неблагоприятный — у $85,7 \pm 4,3\%$ больных полнота циторедукций была неоптимальной и ремиссии не наблюдалось (различия статистически достоверны $p < 0,05$). Возникает необходимость пересмотра распространенных стадий РЯ, возможно с выделением IIID и IIIE стадий соответственно при IPC более 60 и 80 условных единиц.

Ключевые слова: рак яичников, перитонеальный канцероматоз, индексация

Using clinical material (112 patients) we studied the growth forms and diffusion features of peritoneal canceromathosis with an ovarian cancer IIIA, IIIB and IIIC. Indexes of peritoneal canceromathosis (IPC) were calculated using special formula adapted by us. It is recognised that at an index less than 25 it is possible to execute an optimal and suboptimal cytoreduction and to get recediveless survival rate at $78,8 \pm 6,5\%$ of patients within 12 months. If IPC exceeds 60, the forecast is not favorable — at $85,7 \pm 4,3\%$ of patients the completeness of cytoreductions was not optimal and remissions was not observed (differences are statistically valid $p < 0,05$). There is a necessity of revision of ovarian cancer common stages, with possibility to clarify IIID and IIIE stages accordingly at IPC more than 60 and 80 units.

Keywords: ovarian cancer, peritoneal canceromathosis, indexation

Рак яичников (РЯ) в отличие от других злокачественных новообразований (ЗН) характеризуется преимущественно имплантационным метастазированием и стадируется при хирургическом вмешательстве. Четкое стадирование является ведущим моментом выбора методов лечения, ведения больных раком яичников и прогноза выживаемости. Сотрудничество Американского объединенного комитета рака (AJCC), Международного противоракового союза (UICC) и Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO) позволило выработать единую систему стадирования TNM [1]. Для стадирования РЯ должны быть выполнены: «лапаротомия из вертикального разреза, полный осмотр органов брюшной полости, биопсия брюшины диафрагмальной поверхности и латеральных карманов в дополнение к перитонеальным смывам или асцитической жидкости, удаление сальника, тотальная гистерэктомия с билатеральным удалением придатков, удаление или биопсия парааортальных лимфатических узлов и малого таза» [2]. Однако в классификации РЯ по TNM имеются слабые места. В частности, значительная часть ЗН яичников низкой степени злокачественности и на первых этапах низкой степени дифференцировки могут сопровождаться обширной неинвазивной диссеминацией по брюшине. Большинство этих неинвазивных метастатических опухолей может быть удалено или подвергнуто фотодинамической терапии [3]. И наоборот, меньшие по величине опухоли с инвазией мышечного и других слоев, например, за пределами малого таза IIb (до 2 см) стадии являются менее благоприятными для прогноза и хирургического удаления. Критерии инвазии брюшины при РЯ никак не отражаются в классификации по TNM.

Другими категориями прогноза и выполнения полноты циторедуктивных операций при РЯ являются локализация депозитов, их объем и обширность. Одна ситуация, когда метастатические очаги располагаются в одной зоне, и совершенно иная при их локализации в нескольких зонах или по всей париетальной и висцеральной брюшине. Система TNM в этом плане предусматривает лишь наличие или отсутствие максимальной величины опухолевого роста вне малого таза более 2 см и никак не позволяет оценить объем распространенности опухолевого процесса по париетальной и висцеральной брюшине и, как следствие, не позволяет адекватно провести сравнительную эффективность комбинированных и расширенных хирургических циторедукций.

Цель: поиск путей объективизации оценки индекса перитонеального канцероматоза (ПК) при РЯ, существенно влияющего на прогноз и выбор оптимальных подходов его лечения.

Материал и результаты исследования

В исследование включено 112 больных с эпителиальными формами РЯ IIIA-IIIC (T3a-Tc No-1), подвергнутых хирургическому вмешательству, включающему цитологическое исследование смывов из брюшной полости или асцитической жидкости, полный осмотр органов брюшной полости, удаление сальника до уровня большой кривизны желудка, гистерэктомию с удалением придатков, биопсию или удаление забрюшинных лимфатических узлов при их увеличении, биопсию перитонеальной брюшины, включая диафрагму. Средний возраст больных составил 65,7 лет с колебаниями от 34 до 83 лет.

1. Дугласово пространство
2. Пузырно-маточная складка
3. Зона илеоцекального угла
4. Брюшина ректо-сигмовидного отдела
5. Тонкая кишка и ее брыжейка
6. Брюшина левого бокового кармана
7. Правого бокового кармана
8. Печеночно-диафрагмального синуса
9. Зона селезенки и диафрагмального синуса
10. Дист. отдел большого сальника
11. Прокс. отдел большого сальника
12. Малый сальник, сумка
13. Перед. бр. стенка, пупочное кольцо

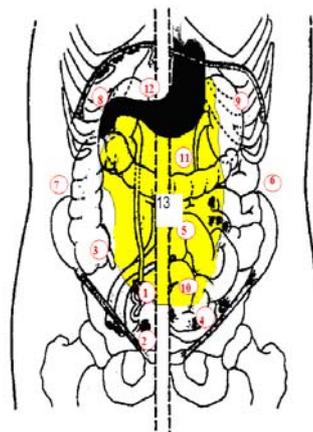


Рис. 1. Индексация зон брюшины, подлежащих интраоперационной оценке при раке яичников Т3а — Т3с

Для оценки распространенности ПК нами взяты 13 зон с учетом закономерностей метастазирования РЯ в отличие от зон, принятых [4,5] для оценки перитонеальной мезотелиомы и других опухолей, путем суммирования условных величин.

Формула расчета индекса перитонеального канцероматоза (IPC):

$$IPC = \sum[(Z1 Ls1-4) + (Z2 Ls1-4) + \dots + (Z13 Ls 1-4)] + (Zп In \times 2)$$

где \sum — сумма индексов максимальных размеров опухоли пораженных зон; Z — зоны брюшины, поражаемые при раке яичников; Ls (Lesion size) — индекс размера опухолевого поражения (1 — Определяются микро- или макроскопически МТС до 1 см; 2 — до 2 см; 3 — максимальный размер до 5 см; 4 — размер опухолей по брюшине 5 см и более); ZIn — зона с опухолевой инвазией мышечного или других слоев (индекс зоны \times 2).

Максимально возможным может быть индекс без инвазии (13×4) = 52, а с инвазией (52×2) = 104 (последнее может быть округлено и максимальный индекс принят условно за 100 %).

Операция заканчивается написанием протокола операции, где указываются все зоны поражения брюшины и подсчитывается индекс перитонеального канцероматоза, что позволяет в дальнейшем проводить целенаправленную терапию.

В качестве примера приводим наблюдение больной Е., 47 лет. Диагноз: Рак яичников Т3аNo Mo.

При срединной лапаротомии установлено, что малый таз занимает ограниченной подвижности опухолевый конгломерат, матка отдельно не пальпируется. При ревизии установлено, что опухоль выполняет Дугласово пространство, врастает в стенку верхнеампулярного отдела прямой кишки, отдельный узел до

Протокол №1 (6-й Е., 47 лет) операционной оценки перитонеального канцероматоза РЯ

№	Зоны брюшины баллы (Z)	Величина и характер диссеминатов	Определяются микро- или макроскопически МТС до 1 см	До 2 см	До 5 см	Более 5 см (Ls-4) и/или инвазия мышечного и др. слоев (ZIn \times 2) (4 \times 2)
			1	2	3	
1.	Дугласово пространство		1	—	—	—
2.	Пузырно-маточная складка		—	—	—	4
3.	Зона илеоцекального угла		1	—	—	—
4.	Брюшина ректо-сигмовидного отдела		—	—	—	4
5.	Тонкая кишка и ее брыжейка		0	0	0	0
6.	Левого бокового кармана		1	—	—	—
7.	Правого бокового кармана		1	—	—	—
8.	Печеночно-диафрагмального синуса		0	0	0	0
9.	Зона селезенки и диафрагмального синуса		0	0	0	0
10.	Дист. отдел большого сальника		0	0	0	0
11.	Проксим. отдел большого сальника		0	0	0	0
12.	Малый сальник, сумка		0	0	0	0
13.	Перед. бр. стенка, пупочное кольцо		0	0	0	0
	ИТОГО		4	0	0	8

IPC у 6-й Е., 47 лет составил = $\sum[(Z1 -1) + (Z3-1) + (Z6-1) + (Z7-1)] + (Z2- 4 \times 2) + (Z4- 4 \times 2) = 20$.

6 см в зоне пузырно-маточной складки подрастает к стенке мочевого пузыря. В мазках-соскобах при цитологическом исследовании обнаружены клетки железистого рака в левом и правом боковых каналах (см. протокол №1). Выполнена циторедуктивная экстирпация матки с придатками (ЭМП) с резекцией участка стенки до слизистой мочевого пузыря, резекция части опухоли прямой кишки с инвазией мышечного слоя.

У 23 из 112 (20,5%) при лапаротомии установлен РЯ ША стадии и индекс перитонеального канцероматоза не превышал 13. Опухоль была ограничена пределами малого таза, а при микроскопическом исследовании выявлены перитонеальные метастазы за пределами малого таза. У 4 из 23 больных (17,39% — ИРС до 20) имелось прорастание серозно-мышечного слоя мочевого пузыря (1 наблюдение) и/или стенки прямой кишки, потребовавшие резекции стенки мочевого пузыря и/или прямой кишки с колостомией в субоптимальном или оптимальном объеме. Во всех других случаях циторедуктивная операция при РЯ ША стадии выполнена в стандартном объеме с последующей ПХТ по схеме CAP или CP.

В 37 наблюдениях при лапаротомии установлен РЯ ШБ стадии и у 52 больных перитонеальные метастазы были более 2 см (ШС стадии). У этой категории больных распространенность процесса оказалась наиболее вариабельной при одной и той же стадии. В результате объем операции варьировал от про-

стой ЭМП и удаления большого сальника до обширных по своему объему и травматичных операций (расширенных при поражении забрюшинных лимфатических узлов и комбинированных операций при инвазии опухолей в соседние или отдаленные органы и структуры в пределах брюшной полости), а ИРС колебался от 20 до 60. Вместе с тем у 39 больных в результате клинических обследований и данных лапаротомии выявлены массивные опухолевые образования (ИРС более 60), при которых в одних случаях растущие забрюшинно, в других вовлекающие в процесс брыжейку или стенку одного или нескольких отделов кишечника, удалось выполнить неоптимальную циторедуктивную операцию. У 14 больных опухолевый процесс представлял собой несмещаемый опухолевый конгломерат с инфильтративным ростом, при котором лишь у 3-х больных удалось выполнить субоптимальную циторедукцию. У остальных 11 больных операция была неоптимальной. В 7 наблюдениях РЯ занимал весь малый таз, а за ее пределами инфильтративный рост по брюшине занимал практически все зоны, большой и малый сальник, с развитием явлений непроходимости, а у 3 больных — механической желтухи, делающие невозможным одномоментное или отсроченное восстановление пассажа по кишечнику или желчным путям (ИРС более 80).

Эффективность проводимого хирургического лечения и адьювантной ПХТ оценивали в зависимо-

Таблица 1

Сравнительные данные полноты циторедукции, регрессии опухолевых компонентов и безрецидивной выживаемости в зависимости от индекса перитонеального канцероматоза (ИРС)

Критерии оценки	Число б-х	ИРС				
		Группа А до 13	Группа Б до 25	Группа С до 60	Группа Д до 80	Группа Е более 80
ША	23	19	4	—	—	—
ШБ	37	—	16	19	2	—
ШС	52	—	13	20	12	7
Всего	112	19	33	39	14	7
Полнота циторедукции (абс.ч./%), в т.ч.						
СС—0	28	19(100)	5(15,1)	4(10,3)	—	—
СС 1а	28	—	13(39,4)	13(33,3)	2(14,3)	—
СС 1б	36	—	15(45,5)	20(51,4)	1(7,1)	—
СС 2а	3	—	—	—	3(21,4)	—
СС 2б	8	—	—	2(5,1)	4(28,6)	2(28,6)
СС 2с	9	—	—	—	4(28,6)	5(71,4)
Регрессия опухолевых компонентов после проведения ПХТ, в т.ч.						
Полная	57	19	24	12	2	—
Более 50%	40	—	9	21	7	3
Менее 50%	15	—	—	6	5	4
Безрецидивная выживаемость (абс.ч./%), в т.ч.						
Отсутствие ремиссии	36	—	—	17(43,6)	12(85,7)	7(100,0)
Ремиссия 3 мес	17	—	—	15(38,5)	2 (14,3)	—
Ремиссия 6 мес	11	—	3 (9,1)	7(17,9)	—	—
Ремиссия 9 мес	8	2 (10,5)	6(18,2)	—	—	—
Ремиссия 12 мес	15	3 (15,7)	12(36,36)	—	—	—
Ремиссия до 24 мес	15	7(36,8)	8(24,2)	—	—	—
Ремиссия до 36 мес	9	5(26,3)	4(12,1)	—	—	—
Более 36 мес.	2	2(10,5)	—	—	—	—

сти от индекса перитонеального канцероматоза по результатам полных и частичных ремиссий безрецидивной выживаемости после адъювантной ПХТ.

В целях унификации и удобства применения разных величин оценки полноты циторедукций при РЯ различных авторов [5-8] в настоящей работе были использованы индексы (СС от англ. Completeness of Cytoreduction) в модификации нашей клиники.

Классификация индексов полноты циторедукции:

1) оптимальный (индекс СС -0) — очаги карциноматоза визуально не определяются;

2) субоптимальный (индекс СС -1) — остаточные очаги карциноматоза менее 2 см (СС 1а — до 1 см; СС 1б — от 1 до 2 см);

3) неоптимальный (индекс СС -2) — остаточные очаги карциноматоза более 2 см (СС 2а — от 2 до 3 см; СС 2 б — от 3 см до 5 см; СС 2с — более 5 см).

Как видно из табл.1, при ИРС до 25 (группа А и Б) циторедуктивные операции носили оптимальный и субоптимальный характер, среди которых у 78,8% ($\pm 6,5$) была безрецидивная выживаемость более 12 месяцев. У больных с наличием инвазивного канцероматоза ремиссия была не более 6-9 месяцев.

В группе пациенток с ИРС до 60 с массивным и/или инвазивным опухолевым канцероматозом только у 56,4% ($\pm 5,4$) наблюдений удалось получить ремиссию в течение 3—6 месяцев, а у 43,6% ($\pm 5,3$) ремиссии после 6 курсов ПХТ не получено, несмотря на то, что после 2 курса САР больные переведены на другую схему химиотерапии (карбаплатин + паклитаксел).

Исследования показали, что в отличие от метастатических очагов в паренхиматозных органах (печени, легких), прогрессирующих в трехмерном пространстве, опухолевые имплантаты при РЯ на первых этапах прогрессируют на поверхности брюшины (горизонтальная фаза), затем утолщаются, сливаются между собой, лишь в последующем наступает фаза инвазивного (вертикального) роста. В зависимости от гистотипа РЯ и фазы развития нами выделено 4 *патогенетических варианта перитонеального канцероматоза:*

1) *сосочковидный (папилломатозно-кистозный) вариант* — по нашему материалу выделен у $16,9 \pm 4,7\%$ больных. В классическом варианте встречается уже на первых этапах метастазирования первичного РЯ или прорастания капсулы (кистомы) вторичного рака. Округлые очаги на поверхности брюшины имеют сферическую или сосочковидную форму, солидного строения, иногда с кистозным компонентом. Асцит незначительный или умеренно выраженный;

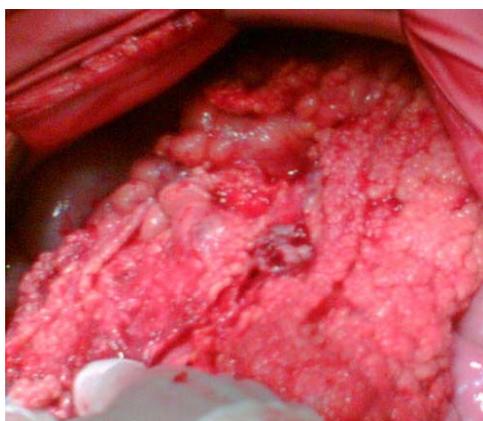
2) *очаговый (сливной) вариант* — (констатирован у $31,3 \pm 7,2\%$ женщин) характеризуется полиморфизмом очагов, тесно прилегающих и моделирующих друг друга, нередко наслаивающихся, с разным радиусом сферических поверхностей и форм. Асцит умеренный или напряженный больных.

3) *массивный (инфильтративный) вариант* — БС представляет собой сплошной опухолевый инфильтрат, как панцирь прикрывающий петли кишечника, нередко спаиваясь с опухолями яичников, передней брюшной стенкой и/или петлями кишечника. БС хрупкий, при попытке вывести в рану легко кровоточит. Брыжейка кишечника обычно становится ригидной, петли кишечника подвднуты за счет множества сливающихся между собой очаговых образований — у $27,7 \pm 6,9\%$ больных;

4) *инвазивный (обструктивный) вариант* — представляет один из вышеизложенных вариантов перитонеального канцероматоза с инвазией, частичной или полной обструкцией на одном или нескольких участках полого органа. Обычно это касается низкодифференцированных, агрессивных форм РЯ — у $23,2 \pm 5,2\%$ больных.

Естественно, каждый вариант может иметь индивидуальные и промежуточные формы развития перитонеального канцероматоза, что может представлять определенную сложность для диагностики при отсутствии кистозных компонентов РЯ в urgentных ситуациях.

В группах Д и Е опухолевый канцероматоз представлял собой несмещаемый опухолевый конгломерат с инфильтративным и инвазивным ростом и ИРС, превышающим 60 и 80 ед., при которых ремис-



а)



б)

Рис.2. Очагово-сливной вариант перитонеального канцероматоза: а) вид очаговых образований большого сальника, сливающихся между собой и переходящих на поперечную ободочную кишку; б) брыжейка тонкой кишки ригидная, малоподвижная, петли тонкой кишки подвднуты за счет множества сливающихся очаговых образований, преимущественно располагающихся по брыжеечному краю

сии получить не удалось в 85,7% и 100% случаев соответственно. Выполнялись поэтапно хирургическое вмешательство и ПХТ. После 3-4-х курсов выполнялась операция типа «second look», однако существенных результатов безрецидивной выживаемости добиться не удалось.

Таким образом, определение индекса перитонеального канцероматоза при РЯ с учетом его массивных инфильтративных и инвазивных форм в пределах III стадии выявляет статистически значимые различия полноты циторедукции, регрессии опухолевых компонентов и безрецидивной выживаемости ($p < 0,05$), что является важным с позиций выбора адекватной тактики лечения и сравнительной оценки эффективности разных исследований.

Выводы

1. Индекс перитонеального канцероматоза при РЯ может иметь прогностическое значение для выбора целенаправленного лечения. При индексе менее 25 удается выполнить оптимальную и субоптимальную циторедукцию и получить безрецидивную выживаемость у $78,8 \pm 6,5\%$ больных в течение 12 месяцев.

2. Если ИРС превышает 60, прогноз неблагоприятный — у $85,7 \pm 4,3\%$ больных полнота циторедукции была не оптимальной и ремиссии не наблюдалось. При ИРС 80 и более у большинства больных операция носила эксплоративный характер, требовалась применение высокоэффективных схем полихимиотерапии.

3. При массивных и инвазивных формах перитонеального канцероматоза хирург может частично уменьшить объем опухолевых масс, однако эти результаты не сопоставимы с результатами операций при одиночных и неинвазивных перитонеальных метастазах одной и той же стадии. Возникает необходимость пересмотра распространенных стадий РЯ, возможно с выделением IIIД и IIIЕ стадий соответственно при ИРС более 60 и 80 условных единиц.

1. Cancer Staging Handbook (Sixth Edition, From the AJCC). Springer., 2002. 249 p.
2. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии / Пер. д.м.н. М.Б.Степиной. М., 2009. С.47-52.
3. Черенков В.Г., Аскерова Н.В., Шпенкова А.А., Александрова И.В., Азизова А.А. // Мат. науч. конф. «От лучей Рентгена — к инновациям XXI века: 90 лет со дня основания первого в мире рентгенорадиологического института (Российского научного центра радиологии и хирургических технологий)». 8—10 октября 2008. С.350-351.
4. Esquivel J., Sugarbaker P.H. // Cancer Therapeutics. 1998. 1:321-325.
5. Sugarbaker P.H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. Washington, 1998. 59 p.
6. Новикова Е.Г., Корнеева И.А. // Мат. VI Российской онкологической конф. Москва, 26-28 ноября 2002 г. С.123.
7. Hoskins W.J. // Cancer. 1993. V.71. Suppl.4. P.1534-1540.
8. Hoskins W.J., McGuire W.P., Brady M.F. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. 1994. Vol.170 (4). P.974-980.