

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-3-53-62

Критерии отбора больных с высоким шансом достижения оптимальной и полной циторедукции

А. А. Румянцев, А. С. Тюляндина, И. А. Покатаев, Д. З. Купчан, С. А. Тюляндин

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия
Для корреспонденции: alexeymma@gmail.com

Резюме: Оптимальный подход к лечению пациенток с поздними стадиями рака яичников – краеугольный камень онкогинекологии. Современные рекомендации указывают на важность достижения полной или оптимальной циторедукции, а также на целесообразность назначения предоперационной химиотерапии пациенткам с низкой вероятностью их выполнения. Общепринятые критерии для отбора пациенток для первичной циторедукции и неоадъювантной химиотерапии отсутствуют. В данной статье систематизированы имеющиеся данные о прогнозировании результатов хирургического лечения пациенток на основе ряда клинических факторов, концентрации опухолевых маркеров и существующих прогностических моделей, основанных на результатах рентгенологических исследований (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография). Подробно рассмотрена роль диагностической лапароскопии как метода оценки резектабельности опухолевого процесса у больных с поздними стадиями рака яичников. Рассмотрены критерии отбора пациенток для назначения предоперационной химиотерапии в различных клиниках и их опыт по использованию существующих методов диагностики.

Ключевые слова: рак яичников, первичная циторедукция, интервальная циторедукция, неоадъювантная химиотерапия, критерии отбора

Введение

Определяя тактику лечения при III-IV стадиях РЯ, врач должен выбрать, с чего начать: с проведения циторедуктивной операции или с неоадъювантной химиотерапии. Наиболее длительные показатели продолжительности жизни (ПЖ) отмечаются при достижении полной циторедукции – удалении всех макроскопических очагов опухоли. Любая остаточная опухоль ухудшает прогноз течения заболевания, ПЖ меньше при оптимальной циторедукции (остаточная опухоль ≤ 1 см), при больших размерах остаточной опухоли прогноз наименее благоприятный [1, 2].

К сожалению, во многих случаях достижение оптимальной или полной циторедукции на первом этапе лечения при поздних стадиях РЯ маловероятно по причине плохого общего состояния пациенток и/или диссеминации заболевания. Неоадъювантная химиотерапия позволяет уменьшить распространенность опухолевого процесса, облегчить проведение оперативного лечения и снизить риск послеоперационных осложнений.

Рандомизированные исследования CHORUS и EORTC продемонстрировали равную эффективность первичной циторедукции и предоперационной химиотерапии, что вызвало рост популярности последней при поздних стадиях РЯ. При этом результаты вышеуказанных исследований подвергаются критике вследствие крайне низких показателей ПЖ пациенток [3, 4]. В данной статье мы постарались оценить имеющуюся доказательную базу, касающуюся критериев отбора пациенток для выполнения первичной и интервальной циторедукции.

Российские и международные рекомендации

Рекомендации **Российского Общества Клинической Онкологии (RUSSCO) и Ассоциации Онкологов России (АОР)** отдают предпочтение первичной циторедуктивной операции при всех стадиях РЯ, при этом подчеркивается важность достижения полной или оптимальной циторедукции. Предоперационная химиотерапия – опция для пациенток с высокой вероятностью неоптимальной циторедукции по причине выраженной распространенности опухолевого процесса или неудовлетворительного соматического статуса пациенток [5, 6].

Рекомендации **Американского Общества Клинической Онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) и Американского Общества Онкогинекологов (Society of Gynecologic Oncology, SGO)** отдают предпочтение первичной циторедукции при удовлетворительном состоянии пациенток и высокой вероятности полной/оптимальной циторедукции. Предоперационная химиотерапия предпочтительна при низкой вероятности их достижения в силу общего состояния пациентки и/или распространенности опухолевого процесса. При этом остается широкая «серая зона», в которую попадают пациентки с хорошим общим состоянием и имеющие потенциально резектабельный опухолевый процесс, – в этой категории пациенток допустимы оба подхода [7].

Рекомендации **Национальной Сети Специализированных Онкологических Центров (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)** считают первичную циторедукцию

оптимальным методом первоначального лечения пациентов с РЯ. По мнению экспертов NCCN, предоперационная химиотерапия целесообразна только при лечении пациентов с выраженной диссеминацией РЯ и/или находящихся в неудовлетворительном состоянии. Подчеркивается, что оценивать возможность выполнения первичной циторедукции должен хирург-онкогинеколог [8].

Таким образом, российские и международные рекомендации, за исключением указаний на неудовлетворительное состояние пациенток, не приводят каких-либо критериев отбора пациенток для выполнения первичной циторедукции или назначения предоперационной химиотерапии.

Международные рандомизированные исследования

Исследования CHORUS и EORTC показали равную эффективность первичной циторедукции и предоперационной химиотерапии при поздних стадиях РЯ [9,10]. Тем не менее показатели ПЖ в группах первичной циторедукции этих исследований (22,6 и 29,0 мес.) значительно уступают современным результатам лечения пациенток [4]. В предыдущей статье мы попытались проанализировать современные данные по сравнительной эффективности предоперационной химиотерапии и первичного хирургического лечения [11].

В метаанализе (n=1220) была проведена оценка результатов этих исследований в зависимости от стадии РЯ и размеров опухолевых очагов [12]. В подгруппе IIIС стадии РЯ при максимальном размере опухолевых очагов ≤ 5 см (n=266) 5-летняя ПЖ составила 31,1% в группе первичной циторедукции по сравнению с 19,9% в группе предоперационной химиотерапии (отношение рисков [ОР] 1,26; p=0,092). Обратная ситуация наблюдалась при IV стадии заболевания (n=230): показатель 5-летней ПЖ составил 9,0% и 14,4% соответственно (ОР 0,76; p=0,048).

Эти результаты показывают, что при IIIС стадии РЯ и размерах опухолевых очагов до 5 см предпочтительна первичная циторедукция, в то время как при IV стадии может быть целесообразна неoadъювантная химиотерапия. Отметим, что на показатель ≤ 5 см, вероятно, оказало влияние низкое качество хирургического лечения, которое привело к малому количеству оптимальных циторедуктивных вмешательств.

Преимущества неoadъювантной химиотерапии при IV стадии РЯ следует интерпретировать с осторожностью: результаты других исследований указывают, что в этой категории пациенток первичная циторедукция позволяет добиться хороших результатов лечения. В исследовании Winter и соавторов среди пациенток с IV стадией РЯ (n=360) медиана ПЖ составила 28 мес., в подгруппе полной циторедукции (n=29) этот показатель достиг 64 мес. [13].

Концентрация СА-125 как показатель резектабельности опухоли

Изучению связи концентрации СА-125 и результатов хирургического лечения РЯ было посвящено множество исследований. Chi и соавторы в 2000 г. в ретроспективном исследовании (n=100) показали, что вероятность оптимальной циторедукции резко снижается при концентрации СА-125 >500 Ед/мл – ее частота в данной подгруппе пациенток составила 22% по сравнению с 73% в подгруппе с меньшей концентрацией СА-125 [14].

При этом более поздние данные показывают, что концентрация СА-125 перед оперативным лечением может отражать распространенность опухоли, но не позволяет прогнозировать результаты хирургического лечения. Chi и соавторы в 2009 г. провели повторный анализ влияния концентрации СА-125 на результаты оперативного лечения в условиях широкого использования расширенных хирургических вмешательств (n=277). У 94% пациенток была IIIС-IV стадия заболевания, полная и оптимальная циторедукция были достигнуты у 25% и 55% пациенток соответственно [15]. Концентрация СА-125 >500 Ед/мл, а также другие уровни этого маркера не позволяли прогнозировать полную или оптимальную циторедукцию в условиях изменившейся хирургической практики. Примечательно, что при концентрации СА-125 >500 Ед/мл у 50% пациенток потребовались обширные вмешательства на органах верхнего этажа брюшной полости по сравнению с 27% при меньшей концентрации СА-125. Другие исследования также не выявили прогностической роли СА-125 в результатах хирургического лечения [16].

Таким образом, высокая концентрация СА-125 не является фактором риска неудовлетворительных результатов оперативного лечения, но может указывать на необходимость расширенных хирургических манипуляций для достижения адекватного объема резекции опухоли.

Компьютерная, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография

Поскольку инструментальные методы исследования считаются основополагающими при планировании оперативного вмешательства, многие исследования были посвящены разработке моделей, позволяющих прогнозировать результаты хирургического лечения. Изучалось влияние ряда факторов, включая поражение диафрагмы, лимфатических узлов, «панцирного сальника», органов желудочно-кишечного тракта и т.д. Специфичность моделей на этапе разработки достигала 100% [17–19].

Так Dowdy и соавторы в 2004 г. продемонстрировали, что наличие диффузного утолщения брюшины >4 мм в ≥ 2 зонах (например, диафрагма, передняя брюшная стенка, таз) и массивного асцита ($\geq 2/3$ КТ снимков брюшной

Таблица 1. Шкала Fagotti

Орган	2 балла	0 баллов
Брюшина	Массивный канцероматоз или диффузная миллиарная диссеминация	Резектабельные участки канцероматоза
Диафрагма	Распространение по диафрагме, наличие сливающихся узлов	Незначительное поражение диафрагмы
Брыжейка	Крупные узлы или вовлечение корня брыжейки (ограничение подвижности сегментов кишки)	Мелкие узлы, которые возможно удалить или выполнить коагуляцию
Большой сальник	Распространение опухоли до большой кривизны желудка	Незначительное поражение
Кишечник	Необходимость в резекции	Резекция не требуется
Желудок	Прорастание в стенку желудка	Стенки не вовлечены
Печень	Любые очаги на поверхности	Печень не вовлечена

≥8 баллов – нерезектабельный опухолевый процесс

<8 баллов – потенциально резектабельный опухолевый процесс

полости) резко снижает вероятность достижения оптимальной циторедукции ($p < 0,0001$). Чувствительность модели составила 52%, специфичность – 90% [20]. Также существуют модели, основанные на результатах инструментальных исследований и клинико-лабораторных данных: Suidan и соавторы в 2014 г. создали модель, включавшую следующие параметры [21]:

- возраст пациента ≥60 лет (1 балл);
- концентрация СА-125 в плазме крови ≥500 Ед/мл (1 балл);
- общий статус по шкале ASA 3–4 балла (3 балла);
- увеличение супраренальных лимфатических узлов >1 см; диффузные адгезии и утолщения стенок тонкой кишки (1 балл за каждый признак);
- опухолевые очаги >1 см вблизи селезенки; в брыжейке тонкой кишки; у корня верхней брыжеечной артерии (2 балла за каждый признак);
- метастазы в малом сальнике >1 см (4 балла).

Каждый из перечисленных признаков был ассоциирован с повышением риска неоптимальной циторедукции ($p < 0,05$). Риск неоптимальной циторедукции при 0 баллов составлял всего 5%, при 5–6 баллах – 34%, при ≥9 баллах – 74%.

Роль более современных методов, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), остается недостаточно изученной, хотя ряд исследований показал перспективность этих направлений. МРТ может превосходить КТ по чувствительности и специфичности при оценке наличия опухолевого поражения брюшины [22]. На основе МРТ Casper и соавторы разработали модель для отбора пациенток для первичной циторедукции и предоперационной химиотерапии [23]:

- общий статус по шкале ASA – 3–4 балла (2 балла);
- наличие >1 опухолевого очага на поверхности диафрагмы (1 балл);
- поражение брюшины в различных зонах брюшной полости (1–9 баллов в зависимости от количества вовлеченных участков);

- поражение следующих органов (1 балл за каждый): печень, ворота печени, селезенка, сосуды или брыжейка тонкой кишки, слепая кишка или илеоцекальный переход, прямая кишка или ее сосуды.

В соответствии с моделью первичная циторедукция предпочтительна при <6 баллов, предоперационная химиотерапия при >11 баллов, в спорных случаях (6–11 баллов) предлагается диагностическая лапароскопия. При сумме баллов >11 только в 4% случаев была достигнута оптимальная циторедукция. Модель позволяет выделить пациенток с низкой вероятностью оптимальной циторедукции, однако ее валидации проведено не было.

Некоторые работы указывают на высокую диагностическую точность диффузионно-взвешенной МРТ (чувствительность до 87,5%), а также ПЭТ/КТ, однако эти результаты на данный момент не были подтверждены и валидированы в крупных исследованиях [24, 25]. Предпринятые попытки валидации отдельных моделей заканчивались неудачно: их чувствительность при попытке внешней валидации (в других клиниках) снижалась до 15–79%, специфичность – до 32–64%, что недостаточно для надежного отбора пациенток для проведения первичной циторедукции или назначения предоперационной химиотерапии [16, 26, 27]. Вероятными причинами этого являются различия в диагностическом оборудовании и квалификации радиологов, равно как и в навыках оперирующих хирургов.

Лапароскопия

Невозможность прогнозирования полной/оптимальной циторедукции при помощи неинвазивных методов послужило причиной для начала исследований, посвященных изучению возможностей лапароскопии в отборе пациенток для проведения первичной циторедукции. Наиболее известной является шкала Fagotti (табл. 1), разработанная в 2006 г. Она предполагает лапароскопическую оценку распространенности РЯ для выделения пациенток с низкой вероятностью оптимальной циторедукции [28].

В ходе исследования ($n=64$) авторы изучили роль различных прогностических факторов и выявили, что пациентки с ≥ 8 баллами по шкале Fagotti имеют крайне низкую вероятность оптимальной циторедукции (остаточная опухоль ≤ 1 см). Специфичность модели достигла 100%, т.е. все пациентки с неоптимальной циторедукцией могли быть правильно распознаны при лапароскопической оценке резектабельности опухоли.

Позднее модель была проспективно валидирована. В исследовании ($n=113$) у пациенток с ≥ 8 баллами ($n=40$) по шкале Fagotti вероятность оптимальной циторедукции была 0%, а вероятность эксплоративной лапаротомии достигла 40,5% (15 пациенток). Высокий балл по шкале Fagotti равнозначен выраженной диссеминации РЯ, препятствующей достижению оптимальной или полной циторедукции. Шкала Fagotti была внедрена в рутинную практику нескольких клиник (пример будет обсужден ниже) [29].

В 2017 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования, посвященного роли диагностической лапароскопии в оценке диссеминации заболевания при IIВ-IV стадиях РЯ ($n=201$) при отсутствии явных признаков нерезектабельности (отдаленные метастазы, кроме плеврита и поражения паховых лимфоузлов, несмещающаяся крупная опухоль в малом тазу, массивное поражение диафрагмы и брыжейки, поражение парааортальных лимфатических узлов выше уровня почечных вен) [30].

Рандомизация осуществлялась в группе первичного хирургического лечения ($n=99$) или в группе диагностической лапароскопии ($n=102$). При подтверждении резектабельности выполнялась первичная циторедукция, в ином случае назначалась предоперационная химиотерапия. Первичной конечной точкой была частота «напрасной лапаротомии», под которой авторы понимали неоптимальную циторедукцию. Лапароскопическими критериями нерезектабельности считались:

- сливная диссеминация опухоли в брюшной полости, в т.ч. захватывающая селезенку или позадипеченочную область;
- распространенная инфильтрация серозной оболочки кишечника или поражение брыжейки, требующие резекции $>1,5$ метров кишки для достижения полной циторедукции;
- массивное поражение брюшины на уровне диафрагмы.

Первичная циторедукция была выполнена у 63 (62%) и 93 (94%) пациенток в группе лапароскопии и контрольной группе соответственно. Частота «напрасной лапаротомии» составила 10% в группе лапароскопии по сравнению с 39% в группе первичного хирургического лечения (ОР 0,25; $p<0,001$). В подгруппе с IIIС-IV стадией РЯ ($n=140$) «напрасная лапаротомия» была выполнена у 6 (8%) пациенток в группе лапароскопии по сравнению с 32 (46%) в контрольной группе (ОР 0,18; $p<0,001$); частота полной циторедукции составила 44% и 25% соответственно ($p=0,006$).

Значимых различий в частоте тяжелых осложнений хирургического лечения выявлено не было (ОР 0,82; $p=0,44$). Отметим, что увеличение частоты полной и оптимальной циторедукции не улучшило отдаленные результаты лечения. При IIIС-IV стадиях РЯ медиана ПЖ составила 32,7 мес. в группе лапароскопии по сравнению с 30,7 мес. в контрольной группе (ОР 1,33; $p=0,73$), что следует признать неудовлетворительными показателями. В статье не приводится каких-либо возможных объяснений, вероятной причиной может быть последующее лекарственное лечение – всего 66% пациенток в группе лапароскопии и 73% в группе первичной циторедукции получили 6 курсов химиотерапии.

Имеющиеся данные показывают, что диагностическая лапароскопия является надежным методом оценки резектабельности опухоли и может быть рекомендована как метод отбора пациенток для назначения неоадьювантной химиотерапии в случаях, когда распространенность опухолевого процесса вызывает сомнения в возможности выполнения радикальной операции.

Опыт различных клиник

European Institute of Oncology (EIO)

В 2008 г. в ЕИО был создан специализированный отдел по лечению РЯ, в 2017 г. Aletti и соавторы опубликовали опыт этой клиники за период с 2009 по 2012 г. В анализ вошли результаты лечения 368 пациенток с IIIВ-IV стадиями РЯ, у 99 (26,9%) была IV стадия заболевания [31].

Общее состояние пациентки и резектабельность опухолевого процесса. К критериям нерезектабельности относили вовлечение верхней брыжечной артерии, диффузную инфильтрацию проксимальной части брыжейки тонкой кишки, сосудов печечно-дуоденальной связки или чревного ствола; сливную диссеминацию опухоли по тонкой кишке, метастазы в лимфатические узлы грудной клетки, головной мозг и множественные метастазы в печени.

В случае потенциально резектабельного заболевания проводилась минилапаротомия (разрез до 10 см в околопупочной области) или диагностическая лапароскопия. Наиболее часто использовалась минилапаротомия, так как в отличие от лапароскопии эта техника не требовала сложного оснащения и дополнительного набора инструментов и позволяла выполнить ревизию органов брюшной полости на предмет возможности радикального хирургического лечения.

В 43 случаях из 368 (11,7%) пациенткам назначили предоперационную химиотерапию (группа А), у 325 (88,3%) была выполнена минилапаротомия/лапароскопия, по результатам которой 295 (80,1%) больным была проведена первичная циторедукция (группа В), 30 (8,2%) больным назначена предоперационная химиотерапия (группа С).

Таблица 2. Результаты хирургического лечения в исследовании Aletti [31]

	Группа А (n=43)	Группа В (n=295)	Группа С (n=30)
IV стадия	28 (65,1%)	66 (22,3%)	6 (20%)
Интервальная циторедукция	38 (88,3%)	не применимо	27 (90%)
Полная циторедукция*	18 (4,9%)	200 (54,3%)	12 (3,3%)
Остаточная опухоль 0–5 мм*	9 (2,4%)	76 (20,7%)	7 (1,9%)
Остаточная опухоль >5 мм*	11 (3,0%)	19 (5,2%) ²	8 (2,2%)
Длительность циторедукции	204 ± 47 мин.	283 ± 79 мин. ¹	184 ± 75 мин.
Медиана ВБП ¹	10 мес.	21 мес.	12 мес.
Медиана ПЖ ¹	32 мес.	не достигнута	29 мес.

* % указан от общего количества больных, включенных в анализ (n=368)

¹ группа В vs А, vs С p<0,05

² пациентки, которым были выполнены паллиативные вмешательства

В группе В у 19 (5,2%) пациенток выполнялись паллиативные хирургические вмешательства. Результаты лечения представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, первичные циторедукции были ассоциированы с увеличением длительности оперативного лечения, при этом у всех пациенток в группе первичного хирургического лечения удалось выполнить полную или оптимальную циторедукцию. Это оказало положительное влияние на отдаленные результаты лечения пациенток: показатель медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе первичной циторедукции был значительно выше, чем в двух других подгруппах исследования.

Catholic University of the Sacred Heart (CUSH)

Fagotti и соавторы в 2013 г. представили опыт внедрения лапароскопической оценки резектабельности РЯ в практику клиники CUSH. В данной работе были проанализированы результаты лечения пациенток в 2006–2010 гг. (n=341), диагностическая оценка резектабельности опухоли была выполнена у 300 (88,0%) из них, у 41 (12%) пациентки ее выполнение было невозможно вследствие массивной распространенности опухолевого процесса. Для оценки резектабельности использовалась вышеописанная шкала Fagotti (табл. 1) [32].

При <8 баллах выполнялась первичная циторедукция, при ≥8 баллах назначалось 3–4 курса предоперационной химиотерапии. В случае полного ответа проводилась интервальная циторедукция, при частичном ответе/стабилизации выполнялась повторная диагностическая лапароскопия, лекарственная терапия продолжалась при ≥4 баллах. Первичная циторедукция была выполнена у 148 (43,4%) пациенток; полная, оптимальная и неоптимальная циторедукция были достигнуты у 92 (26,9%), 41 (12,0%) и 15 (4,4%) пациенток соответственно.

Предоперационная химиотерапия была назначена в 152 (44,5%) случаях, у 32 (9,3%) пациенток было отмечено прогрессирование заболевания на фоне ее проведения, у остальных стало возможным выполнить интервальную циторедукцию. Полная, оптимальная и неоптимальная

циторедукции в группе предоперационной химиотерапии были достигнуты у 69 (20,2%), 27 (7,9%) и 24 (7,0%) пациенток соответственно.

Медиана длительности хирургического лечения составила 270 и 220 мин. в группах первичной и интервальной циторедукции соответственно (p=0,001), частота послеоперационных осложнений 3–4 степени составила 8% и 2,5% соответственно (p=0,01). Медиана ВБП и ПЖ в общей популяции исследования составила 15 и 38 мес. соответственно. Медиана ВБП составила 25 мес. при первичной полной циторедукции, что превосходило результаты лечения в остальных подгруппах (ОР 2,52; p=0,0001).

MD Anderson Cancer Center

В практику клиники MD Anderson был внедрен алгоритм, основанный на использовании диагностической лапароскопии. При подозрении на III–IV стадию РЯ проводится уточняющее обследование, если состояние пациентки допускает первичную циторедукцию, выполняется диагностическая лапароскопия, во время которой два хирурга оценивают вероятность достижения полной циторедукции при помощи шкалы Fagotti [16]. При расхождении мнений хирургов привлекается консультант, принимающий решение в спорных случаях, и если в итоге принимается решение о первичной циторедукции, оперативное лечение проводит тот хирург, который расценил опухоль как резектабельную, или консультант.

Nick и соавторы в 2015 г. сообщили о первых результатах применения данного подхода (n=99). У 65 пациенток была выполнена лапароскопия (причины отказа от лапароскопии: отдаленные метастазы (n=20), сопутствующая патология (n=11), иные причины (n=3)). Мнения хирургов совпали в 99% случаев, у 40 (63%) пациенток опухолевый процесс был признан резектабельным, первичная циторедукция была выполнена у 37 из них, предоперационная химиотерапия была назначена 28 пациенткам [33].

Полная циторедукция была достигнута у 32 (86%) пациенток в группе первичной циторедукции по сравнению с 40% в группе исторического контроля (p<0,001). У 78% пациенток после предоперационной химиотерапии в ходе

интервальной циторедукции была достигнута полная циторедукция. Авторы делают вывод о высокой ценности результатов диагностической лапароскопии и ожидают, что увеличение частоты полных циторедукций окажет положительное влияние на ПЖ пациенток.

Leuven

В сентябре 2016 г. Vergote и соавторы опубликовали критерии, которые используются в клинике Leuven для отбора пациенток для проведения неоадъювантной химиотерапии [34]:

- вовлечение верхней брыжеечной артерии;
- диффузная и глубокая инфильтрация корня брыжейки тонкой кишки;
- канцероматоз стенок желудка и/или тонкой кишки, которые потребуют выполнения гастрэктомии или обширных резекций кишечника;
- паренхиматозные печеночные метастазы;
- вовлечение двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и/или крупных сосудов двенадцатиперстно-печеночной связки, чревного ствола или пространства около воротной вены;
- все пациенты с наличием метастазов за пределами брюшной полости рассматриваются как кандидаты для проведения предоперационной химиотерапии **за исключением:**
 - резектабельных паховых, паракардиальных лимфатических узлов или лимфатических узлов позади ножек диафрагмы;
 - плеврального выпота при отсутствии наличия макроскопической опухоли по плевре.

Общая концепция, принятая в данной клинике, подразумевает, что большинству пациенток с IV стадией РЯ назначается предоперационная химиотерапия, в то время как пациентки с IIIС стадией заболевания при возможности достижения полной циторедукции рассматриваются как кандидаты для первичного хирургического лечения.

Обсуждение

Представленные в статье данные явно свидетельствуют о том, что в ведущих мировых клиниках тенденция в лечении РЯ изменилась и на сегодняшний день единственным адекватным объемом хирургического лечения считается полная или оптимальная циторедукция. Это находит отражение в используемой терминологии – например, Rutten и соавторы в своем исследовании определили неоптимальную циторедукцию как «напрасную лапаротомию».

Существующие рекомендации не включают описания категорий пациенток, у которых с высокой вероятностью может быть достигнута оптимальная или полная циторедукция. С учетом выраженного влияния достижения тако-

го объема операции на выживаемость, пациентки с низкой вероятностью оптимальной или полной циторедукции могут рассматриваться как кандидаты для проведения неоадъювантной терапии. Современные исследования по изучению критериев отбора для первичной циторедукции при РЯ посвящены именно выявлению пациенток с высокой вероятностью достижения полной или оптимальной циторедукции.

Заметим, что неинвазивные методы исследования, широко используемые для предоперационного обследования пациенток, не показали высокой диагностической ценности при оценке резектабельности опухолевого процесса. Наибольшую эффективность продемонстрировали лапароскопия и ее более дешевая вариация – минилапаротомия. Эти методы уже были внедрены в повседневную практику нескольких клиник, чей опыт приведен в этой статье.

Среди признаков, указывающих на целесообразность назначения предоперационной химиотерапии, в литературе наиболее часто упоминается наличие массивного опухолевого поражения диафрагмы, вовлечение брыжейки тонкой кишки, крупных сосудов брюшной полости, органов желудочно-кишечного тракта, что требует их обширной резекции; а также наличие отдаленных метастазов. При этом плевральный выпот или поражение паховых лимфатических узлов не являются критериями для назначения предоперационной химиотерапии.

Каковы же критерии отбора пациенток для неоадъювантной химиотерапии в отечественных клиниках? Кому следует ее назначать, если оптимальную циторедукцию удастся выполнить лишь в незначительном количестве случаев? К сожалению, ответы на этот вопрос получить невозможно, поскольку никто в России не публикует свои истинные результаты и неизвестно, какие препятствия наиболее часто встают на пути к достижению оптимальной циторедукции в практике отечественных онкогинекологов. По этой причине одни и те же ошибки повторяются раз за разом, что неизбежно оказывает негативное влияние на результаты лечения пациенток.

Европейское Общество Онкогинекологов (ESGO) в 2016 г. представило свои рекомендации по оценке качества хирургического лечения в онкогинекологических центрах, занимающихся лечением поздних стадий РЯ. Была разработана шкала, состоящая из 10 пунктов, оценивающая частоту достижения полной циторедукции, долю первичных циторедуктивных вмешательств, количество пациенток, проходящих лечение в центре в течение года, принятие решений о тактике лечения в ходе мультидисциплинарных консилиумов и т. д. Примечательно, что в качестве минимальной планки доли полных циторедукций ESGO указало показатель $\geq 50\%$, аналогичной должна быть и доля первичных циторедуктивных операций у пациенток с III-IV стадией заболевания [35].

Разработанные критерии также предполагают наличие стандартизированных протоколов оперативного вмешательства с обязательным описанием распространенности опухоли и размера очагов на момент начала операции, а также, при наличии остаточной опухоли, – размеров и расположения очагов, причины невозможности их удаления.

В России около 15 лет назад предпринималась попытка внедрения стандартизированного протокола оперативного лечения у пациенток с диагнозом РЯ, однако по неясным причинам она не снискала понимания у российских онкогинекологов. Предложенный протокол (<http://www.rosoncweb.ru/library/2006/05/protocol.rtf>) может послужить основой для стандартизации оперативного лечения данной патологии. Его несомненным плюсом является краткое изложение всех манипуляций, которые должен выполнить и задокументировать хирург при качественно проведенном оперативном лечении.

На наш взгляд, это может лечь в основу программы совершенствования онкогинекологической помощи в России. Достижение полной циторедукции – важнейший фактор, предопределяющий прогноз пациенток с поздними стадиями РЯ. Адекватное описание причин, мешающих ее

достижению, необходимо для выявления «слабых мест» в существующей системе лечения пациенток и сможет послужить рациональному отбору пациенток для назначения предоперационной химиотерапии.

Заключение

Необходимым условием для улучшения результатов лечения является стандартизация подходов к лечению поздних стадий РЯ, по крайней мере в условиях специализированных учреждений. Документирование причин отказа от выполнения первичной циторедукции, корректное оформление протоколов оперативных вмешательств с обязательным подробным описанием распространенности опухолевого процесса, указанием размеров и расположения остаточной опухоли с объяснением причин ее неоперабельности должно составить базу для оценки качества лечения пациенток с поздними стадиями РЯ и послужить основой для совершенствования оказания медицинской помощи пациенткам с данной онкологической патологией.

Информация об авторах:

Алексей А. Румянцев, аспирант отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: alexeymma@gmail.com

Александра С. Тюляндина, к. м. н., с. н. с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: atjulandina@gmail.com

Илья А. Покатаев, к. м. н., с. н. с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: pokia@mail.ru

Дина З. Купчан, зав. отделением организации и проведения клинических исследований, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Сергей А. Тюляндин, д. м. н., профессор, зав. отделением клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: stjulandin@gmail.com

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-3-53-62

For citation: Rumyantsev A.A., Tjulandina A.S., Pokataev I.A., Kupchan D.Z., Tjulandin S.A. Criteria for selection of patients with high chance of complete or optimal debulking in advanced ovarian cancer. *Malignant Tumours* 2017; 3: 53–62. (In Russ.)

Criteria for selection of patients with high chance of complete or optimal debulking in advanced ovarian cancer

A. A. Rumyantsev, A. S. Tjulandina, I. A. Pokataev, D. Z. Kupchan, S. A. Tjulandin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
For correspondence: alexeymma@gmail.com

Abstract: The optimal approach to initial management of advanced ovarian cancer remains controversial. Current guidelines point out the high importance of surgical efforts to achieve complete or optimal cytoreduction and advisability of neoadjuvant chemotherapy as an option for patients with high risk of suboptimal debulking. However, there are no well-established criteria for patient selection for each approach. Here we provide a contemporary review of evidence for the utility of various methods for patient selection (eg, various clinical factors, serum levels of tumor markers, radiological models based on assessment of tumor dissemination pattern by computed tomography (CT), magnetic resonance imaging and positron-emission tomography/CT (PET/CT)). Capacity of these methods to predict surgical outcomes in patients with advanced ovarian cancer was evaluated. A detailed review of diagnostic laparoscopy as an emerging method for precise assessment of tumor resectability in these patients was made. We summarized the experience of dedicated cancer centers in patient selection for interval and primary debulking surgery as well as their experience in various diagnostic methods utilization in this setting.

Keywords: ovarian cancer, interval debulking, primary debulking, neoadjuvant chemotherapy, patient selection

Information about the authors

Alexey A. Rumyantsev, MD, postgraduate student of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: alexeymma@gmail.com

Aleksandra S. Tjulandina, MD, PhD, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: atjulandina@gmail.com

Ilya A. Pokataev, MD, PhD, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: pokia@mail.ru

Dina Z. Kupchan, Head of the Department of Organization and Conducting Clinical Studies, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Sergei A. Tjulandin, prof., MD, PhD, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: stjulandin@gmail.com

Литература • References

1. Chang S. J., Hodeib M., Chang J., Bristow R. E. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.*, 2013 Sep, Vol. 130 (3), pp. 493–498.
2. du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E., Harter P., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Role of Surgical Outcome as Prognostic Factor in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of 3 Prospectively Randomized Phase 3 Multicenter Trials, *Cancer*, 2009, Vol. 115 (6), pp. 1234–44.
3. Melamed A., Hinchcliff E. M., Clemmer J. T., Bregar A. J., Uppal S., Bostock I. et al. Trends in the use of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer in the United States. *Gynecol. Oncol.*, 2016 Nov, Vol. 143 (2), pp. 236–240.
4. Narod S., Sopik V. Neoadjuvant chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer: Are the ASCO and SGO recommendations warranted? *Gynecol. Oncol.*, 2017 Feb, Vol. 144 (2), pp. 238–240.

5. Тюляндин С. А., Деньгина Н. В., Коломиец Л. А., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М., Покатаев И. А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников/первичного рака брюшины/рака маточных труб. Злокачественные опухоли. 2016. №4. Спецвыпуск 2. С. 123–134. [Tjulandin S. A., Dengina N. V., Kolomiets L. A., Morkhov K. Yu., Nechushkina V. M., Pokataev I. A. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu raka yaichnikov/pervichnogo raka bryushiny/raka matochnykh trub, Zlokachestvennye opukholi, 2016, No. 4, Special issue 2, pp. 123–134 (In Russ.)].
6. Ассоциация Онкологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком яичников, маточной трубы или первичным раком брюшины. Москва, 2014. [Assotsiatsiya Onkologov Rossii. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolnykh rakom yaichnikov, matochnoy truby ili pervichnym rakom bryushiny, Moscow, 2014 (In Russ.)].
7. Wright A. A., Bohlke K., Armstrong D. K., Bookman M. A., Cliby W. A., Coleman R. L. et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, J. Clin. Oncol., 2016 Oct, Vol. 34 (28), pp. 3460–73.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1, 2017.
9. Kehoe S., Hook J., Nankivell M., Jayson G. C., Kitchener H., Lopes T. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial, Lancet, 2015, Vol. 386, pp. 249–257.
10. Vergote I., Trope C. G., Amant F., Kristensen G. B., Ehlen T., Johnson N. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer, N. Engl. J. Med., 2010; Vol. 363, pp. 943–953.
11. Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Спорные вопросы оптимальной тактики хирургического лечения больных распространенным раком яичников. Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7. № 3 С. 13–22. [Rumyantsev A. A., Tjulandina A. S., Pokataev I. A., Tjulandin S. A. Controversies in surgical treatment of advanced ovarian cancer, Malignant Tumours, Vol. 7, No. 3, pp. 13–22 (In Russ.)].
12. Vergote I., Coens C., Nankivell M., Kristensen G., Parmar M., Ehlen T. et al. Meta-analysis of the randomized EORTC and CHORUS Neoadjuvant versus Primary Debulking trials in advanced Ovarian Cancer, Oral presentation at 16th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society.
13. Winter W. E. 3rd, Maxwell G. L., Tian C., Sundborg M. J., Rose G. S., Rose P. G. 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 Jan, Vol. 26 (1), pp. 83–89.
4. Chi D. S., Venkatraman E. S., Masson V., Hoskins W. J. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma, Gynecol. Oncol., 2000 May, Vol. 77 (2), pp. 227–231.
15. Chi D. S., Zivanovic O., Palayekar M. J., Eisenhauer E. L., Abu-Rustum N. R., Sonoda Y. et al. A contemporary analysis of the ability of preoperative serum CA-125 to predict primary cytoreductive outcome in patients with advanced ovarian, tubal and peritoneal carcinoma, Gynecol. Oncol., 2009 Jan, Vol. 112 (1), pp. 6–10.
16. Nick A. M., Coleman R. L., Ramirez P. T., Sood A. K. A framework for a personalized surgical approach to ovarian cancer, Nat. Rev. Clin. Oncol., 2015 Apr, Vol. 12 (4), pp. 239–245.
17. Bristow R. E., Duska L. R., Lambrou N. C., Fishman E. K., O'Neill M. J. et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography, Cancer, 2000 Oct, Vol. 89 (7), pp. 1532–1540.
18. Kim H. J., Choi C. H., Lee Y. Y., Kim T. J., Lee J. W. et al. Surgical outcome prediction in patients with advanced ovarian cancer using computed tomography scans and intraoperative findings, Taiwan J. Obstet. Gynecol., 2014 Sep, Vol. 53 (3), pp. 343–347.
19. Janco J. M., Glaser G., Kim B., McGree M. E., Weaver A. L. Development of a prediction model for residual disease in newly diagnosed advanced ovarian cancer, Gynecol. Oncol., 2015 Jul, Vol. 138 (1), pp. 70–77.
20. Dowdy S. C., Mullany S. A., Brandt K. R., Huppert B. J., Cliby W. A. et al. The Utility of Computed Tomography Scans in Predicting Suboptimal Cytoreductive Surgery in Women with Advanced Ovarian Carcinoma, Cancer, 2004 Jul, Vol. 101 (2), pp. 346–352.
21. Suidan R. S., Ramirez P. T., Sarasohn D. M., Teitcher J. B., Mironov S. et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer, Gynecol. Oncol., 2014 Sep, Vol. 134 (3), pp. 455–461.
22. Low R. N., Barone R. M., Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures, Ann. Surg. Oncol., 2015 May, Vol. 22 (5), pp. 1708–1715.
23. Kasper S. M., Dueholm M., Marinovskij E., Blaakaer J. Imaging diagnostics in ovarian cancer: magnetic resonance imaging and a scoring system guiding choice of primary treatment, Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 2016 Oct, Vol. 210, pp. 83–89.

24. Espada M., Garcia-Flores J. R., Jimenez M., Martinez-Vega V. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma, *Eur. Radiol.*, 2013 Sep, Vol. 23 (9), pp. 2636–2642.
25. Shim S. H., Lee S. J., Kim S. O., Kim S. N., Kim D. Y., Lee J. J. et al. Nomogram for predicting incomplete cytoreduction in advanced ovarian cancer patients, *Gynecol. Oncol.*, 2015 Jan, Vol. 136 (1), pp. 30–36.
26. Axtell A. E., Lee M. H., Bristow R. E., Dowdy S. C., Cliby W. A. 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 Feb, Vol. 25 (4), pp. 384–389.
27. Rutten M. J., van de Vrie R., Bruining A., Spijkerboer A. M., Mol B. W., Kenter G. G. et al. Predicting Surgical Outcome in Patients With International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage III or IV Ovarian Cancer Using Computed Tomography, *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2015 Mar, Vol. 25 (3), pp. 407–415.
28. Fagotti A., Ferrandina G., Fanfani F., Ercoli A., Lorusso D. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study, *Ann. Surg. Oncol.*, 2006 Aug, Vol. 13 (8), pp. 1156–1161.
29. Fagotti A., Ferrandina G., Fanfani F., Garganese G., Vizzielli G. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2008, Vol. 199 (6), 642. e1–6.
30. Rutten M. J., van Meurs H. S., van de Vrie R., Gaarenstroom K. N., Naaktgeboren C. A., van Gorp T. et al. Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial, *J. Clin. Oncol.*, 2017 Feb, Vol. 35 (6), pp. 613–621.
31. Aletti G. D., Garbi A., Messori P., Achilarré M. T., Zanagnolo V., Rizzo S. et al. Multidisciplinary approach in the management of advanced ovarian cancer patients: A personalized approach. Results from a specialized ovarian cancer unit, *Gynecol. Oncol.*, 2017 Mar, Vol. 144 (3), pp. 468–473.
32. Fagotti A., Vizzielli G., Fanfani F., Costantini B., Ferrandina G., Galotta V. et al. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: Impact on prognosis in a single institution experience, *Gynecol. Oncol.*, 2013 Nov, Vol. 131 (2), pp. 341–346.
33. Nick A. M., Coleman R. L., Ramirez K. M., Schmeler P. T., Soliman K. H., Burwaza J. K. et al. Personalized surgical therapy for advanced ovarian cancer. Presented at the American Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting (2015).
34. Vergote I. B., van Nieuwenhuysen E., Vanderstichele A. How to Select Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Debulking Surgery in Patients With Stage IIIC or IV Ovarian Carcinoma, *J. Clin. Oncol.*, 2016 Sep 19, pii: JCO697458. [Epub ahead of print].
35. Querleu D., Planchamp F., Chiva L., Fotopoulou C., Barton D., Cibula D. et al. European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery, *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2016 Sep, Vol. 26 (7), pp. 1354–1363.