

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-42-46

Цитирование: Нечушкина В. М., Морхов К. Ю., Тюляндина А. С., Николаенко Л. О., Танделов Р. К. и др. Повторные циторедуктивные вмешательства при раке яичников // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:42–46

Повторные циторедуктивные вмешательства при раке яичников

В. М. Нечушкина^{1,2}, К. Ю. Морхов¹, А. С. Тюляндина¹, Л. О. Николаенко², Р. К. Танделов³, А. А. Румянцев^{1,3}, З. Т. Абдурагимова³,
А. А. Гаджиев¹, В. В. Кузнецов¹, М. И. Нечушкин¹, И. А. Файнштейн¹, С. А. Тюляндин¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Для корреспонденции: drnechushkina@mail.ru,

Резюме: Представлен анализ публикаций, посвященных результатам повторных циторедуктивных операций при раке яичников, и собственный опыт выполнения данных вмешательств. Обсуждаются показания к выполнению повторных циторедуктивных операций и их результаты, прогностические модели, позволяющие оценить возможность выполнения полной повторной циторедукции. По данным ретроспективных исследований, повторные циторедуктивные операции увеличивают продолжительность жизни части больных с рецидивами рака яичников. Результаты единственного завершеного рандомизированного исследования неоднозначны. Критериями отбора кандидатов для этих вмешательств являются платиночувствительный рецидив, наличие перспектив для дальнейшей химиотерапии, наличие одной или нескольких рецидивных опухолей. Повторная циторедуктивная операция целесообразна только при удалении всех макроскопически определяемых опухолей.

Ключевые слова: рак яичников, рецидив, хирургическое лечение, повторные циторедуктивные операции

Рак яичников (РЯ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. В 2016 г. в России в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями и смертности от них РЯ занимал 9-е (4,3%) и 7-е (5,6%) места соответственно [1]. Среди впервые выявленных больных РЯ преобладают больные с III–IV стадиями заболевания: на их долю приходится не менее 60% больных [2].

Оптимальным методом лечения РЯ сегодня считается первичное циторедуктивное вмешательство, выполненное в полном объеме (после операции отсутствует макроскопически определяемая опухоль), с последующей химиотерапией таксанами и препаратами платины. Однако, несмотря на увеличение агрессивности первичных циторедуктивных вмешательств, внедрение внутривенной и таргетной терапии, у большей части больных диссеминированным РЯ возникает прогрессирование. Основным методом лечения рецидивов РЯ является химиотерапия 2-й линии. Роль повторных хирургических вмешательств и их влияние на продолжительность жизни больных остаются предметом дискуссий.

Изучение хирургического лечения рецидивов РЯ началось в 90-е гг. прошлого столетия. Одной из первых значимых работ стало небольшое ретроспективное исследование Janicke F. et al., в которое были включены всего 30 больных с рецидивами РЯ [3]. В однофакторном анализе на общую выживаемость больных после повторной

циторедукции статистически значимо влияли следующие факторы: отсутствие макроскопически определяемой остаточной опухоли, время от окончания первичного лечения более 12 мес. и проведение терапии 2-й линии. Наличие остаточной опухоли после первичной операции, степень дифференцировки опухоли, возраст больных и стадия по классификации FIGO не влияли на общую выживаемость больных. По данным многофакторного анализа, независимым прогностическим признаком, статистически значимо влиявшим на общую выживаемость больных, оказался только размер остаточной опухоли после повторной циторедукции (относительный риск (ОР) 4,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,5–14,8). Авторы заключили, что повторные циторедуктивные вмешательства могут увеличивать продолжительность жизни больных РЯ. Наибольшую пользу они приносят, если выполнены без остаточной опухоли, а время от окончания первичного лечения более 12 мес. При этом за повторным циторедуктивным вмешательством должно следовать противоопухолевое лечение [3].

Довольно быстро стало понятно, что хирургическое лечение не увеличивает продолжительность жизни при платинорефрактерных и платинорезистентных рецидивах РЯ. В исследование Morris M. et al. были включены 33 больные с рецидивами РЯ. У 55% пациенток выполнена оптимальная циторедукция (размер остаточной опухоли менее 2 см). Если между первичной и повторной циторе-

дуктивной операцией прошло менее 12 мес. (платинорефрактерные и платинорезистентные рецидивы), медиана продолжительности жизни составляла только 7,3 мес. [4]. Аналогичные данные получены Segna R.A. et al. [5]. Согласно данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, при платинорефрактерных и платинорезистентных рецидивах РЯ реже удается выполнить полную циторедукцию, чем при платиночувствительных (17,6% по сравнению с 59,6%, данные за 1995–2015 гг.).

Более крупное ретроспективное исследование результатов лечения рецидивов РЯ было проведено в Мемориальном онкологическом центре Слоуна и Кеттеринга [6]. В него включены 157 больных. Критерием включения было время от окончания первичного лечения более 6 мес. Повторная циторедукция в полном объеме выполнена 41% больных. У 11% больных размер наибольшей остаточной опухоли составил 0,1–0,5 см, у 14% – 0,6–1,0 см, у 7% – 1,1–2,0 см, еще у 27% превышал 2 см. По данным многофакторного анализа, на общую выживаемость больных после повторной циторедуктивной операции статистически значимо влияли время от окончания первичного лечения ($p=0,004$), число рецидивных опухолей ($p=0,01$) и размер остаточной опухоли после повторной циторедукции ($p<0,001$). Если время от окончания первичного лечения составляло 6–12 мес., то медиана продолжительности жизни больных после повторной циторедуктивной операции была 30 мес., если 13–30 мес. и более 30 мес., то 39 и 51 мес. соответственно. Если на момент вмешательства у больной была одна рецидивная опухоль, то медиана продолжительности жизни после повторной циторедукции составляла 60 мес.; если несколько рецидивных опухолей, то 42 мес., при наличии канцероматоза (20 рецидивных опухолей и более) медиана продолжительности жизни составляла лишь 28 мес. Если размер остаточной опухоли после повторной циторедукции был менее 0,5 см, то медиана продолжительности жизни больных была 56 мес., если более 0,5 см, то вдвое меньше – только 27 мес. Авторы исследования заключили, что при наличии одной рецидивной опухоли повторное циторедуктивное вмешательство целесообразно в любые сроки спустя 6 мес. после окончания первичного лечения, при наличии нескольких рецидивных опухолей – в любые сроки спустя 12 мес. после окончания первичного лечения и при наличии канцероматоза (20 рецидивных опухолей и более) – только в том случае, если с момента окончания первичного лечения прошло более 30 мес. [6].

Сходные данные о влиянии размера остаточной опухоли на продолжительность жизни больных, перенесших повторные циторедуктивные операции, получены в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В анализ включены 69 больных, прооперированных по поводу рецидивов РЯ в 1996–2015 гг. Полная циторедукция выполнена 34 больным (49,3%). Медиана продолжительности жизни после операции по поводу рецидива при этом составила 59,2 мес.,

а при наличии остаточной опухоли любого размера – 32,6 мес.

В 2016 г. в нашем центре разработан научный протокол и организована рабочая группа по хирургическому лечению рецидивов РЯ. Согласно этому протоколу повторные циторедуктивные вмешательства проводятся только при платиночувствительных рецидивах РЯ (интервал после последнего введения химиотерапии по поводу рака яичников не менее 6 мес.), возможности достижения полной циторедукции по заключению консилиума мультидисциплинарной команды, в отсутствие противопоказаний для проведения хирургического лечения и декомпенсированной соматической патологии, при ожидаемой продолжительности жизни пациентки не менее 6 мес. и ее согласии на проведение хирургического лечения. Диссеминированные рецидивы не являются абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению. Решение о выполнении повторного циторедуктивного вмешательства, как отмечено выше, принимается мультидисциплинарной командой. В обсуждении каждой больной одновременно участвуют несколько хирургов-онкогинекологов, регулярно выполняющих циторедуктивные операции при РЯ, химиотерапевты, занимающиеся лечением этой патологии, и специалисты по лучевой диагностике.

В настоящее время повторные циторедуктивные операции согласно этому протоколу выполнены 27 больным, первичное лечение которых в большинстве случаев проводилось в других лечебных учреждениях. Двадцати пяти (92,6%) больным выполнена полная повторная циторедукция. Еще у двух больных, по данным интраоперационной ревизии, можно было выполнить только оптимальную циторедукцию с остаточной опухолью в связи с опухолевой инфильтрацией в воротах печени и в области чревного ствола. Поскольку такой объем вмешательства при рецидиве РЯ является нецелесообразным, оно было ограничено эксплоративной лапаротомией. Частота различных вмешательств при выполнении повторной циторедукции составила: тазовой перитонэктомии – 66,7%, удаления брюшины латеральных каналов и передней брюшной стенки – 44,4%, удаления желудочно-ободочной связки или ее фрагментов – 33,3%, удаления брюшины с куполов диафрагмы или ее резекции – 29,6%, поясничной лимфодиссекции – 25,9%, тазовой лимфодиссекции – 22,2%, удаления диссеминатов с капсулы печени или ее резекции – 14,8%, спленэктомии – 7,4%, резекции влагиалища – 7,4%, аппендэктомии – 7,4%, паховой лимфаденэктомии – 7,4%, резекции латерального параметрия до стенки таза – 3,7%, резекции надпочечника – 3,7%, удаления чревных лимфатических узлов – 3,7%, удаления диссеминатов в области печеночно-двенадцатиперстной связки – 3,7%. Применение специальных технических приемов позволило снизить частоту кишечных резекций. Так, удаление диссеминатов с толстой кишки и ее брыжеек было выполнено у 22,2 и 14,8%, диссеминатов с тонкой кишки и ее брыжейки –

у 22,2 и 25,9% больных соответственно, в то время как частота резекции прямой кишки составила только 11,1%, резекции тонкой кишки – 7,4%, резекции ободочной кишки (правосторонняя гемиколэктомия) – 3,7%, а частота временных колостом – 3,7%. В целом у 20 (74%) больных повторная циторедуктивная операция подразумевала выполнение каких-либо вмешательств за пределами таза, помимо удаления остатков большого сальника.

Частота любых послеоперационных осложнений, по нашим данным, составила 14,8%, осложнений 3 степени – 3,4% (инфекция мочевых путей). Осложнений 4 степени и летальных исходов не было. Дальнейшее лекарственное лечение у всех больных начато в сроки 3–4 нед. после операции.

Планомерным изучением повторных циторедуктивных операций при РЯ занимается Онкогинекологическая ассоциация AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie). Первое проведенное ею исследование – ретроспективное исследование DESKTOP OVAR – опубликовано в 2006 г. [7]. Оно также широко известно как DESKTOP I. В анализ включены результаты наблюдения за 267 пациентками. У 13,5% больных время от окончания первичного лечения не превышало 6 мес., у 23,6% составило 6–12 мес., у 62,9% превышало 12 мес. По данным многофакторного анализа, на общую выживаемость больных после повторной циторедуктивной операции статистически значимо влияли наличие асцита на момент рецидива ($p=0,004$), наличие остаточной опухоли после повторной циторедукции ($p<0,001$), проведение после повторной циторедукции химиотерапии с включением препаратов платины ($p=0,015$). Ключевым фактором, влиявшим на общую выживаемость оперированных больных, была полнота повторной циторедукции (медиана продолжительности жизни при выполнении полной циторедукции составляла 45,2 мес.). Если рецидивная опухоль была удалена не полностью, то размер остаточной опухоли не влиял на медиану продолжительности жизни, которая была равна 19,6 мес. при размере остаточной опухоли 1–10 мм и 19,7 мес. при размере остаточной опухоли более 10 мм. Авторы разработали прогностическую модель выполнения полной повторной циторедукции (AGO-Score). Согласно этой модели, независимыми факторами, определяющими возможность ее выполнения, являются: минимальный асцит на момент рецидива (не более 500 мл; $p<0,001$); отсутствие остаточной опухоли после первой операции или I–II стадия РЯ, если нет данных об остаточной опухоли ($p<0,001$); оценка по шкале ECOG на момент рецидива – 0 баллов ($p<0,001$) [7].

Прогностическая модель была валидирована в проспективном исследовании DESKTOP II, проведенном теми же исследователями [8]. В нем участвовали 516 больных с первым или вторым платиночувствительным рецидивом РЯ. Вероятность полных повторных циторедукций при наличии всех трех критериев модели AGO score со-

ставляла 76%. Таким образом, AGO score стала первой моделью прогнозирования возможности выполнения полных повторных циторедукций, которая была оценена проспективно [8].

В 2017 г. на ежегодном конгрессе ASCO были представлены предварительные результаты первого рандомизированного исследования повторных циторедуктивных вмешательств при платиночувствительных рецидивах РЯ – DESKTOP III [9]. В исследование включены 409 больных с первым платиночувствительным рецидивом РЯ (бесплатиновый интервал – более 6 мес.), имевших все три критерия модели AGO-Score. После рандомизации половине больных на первом этапе проводили химиотерапию на основе препаратов платины, второй половине выполняли повторную циторедуктивную операцию с последующей химиотерапией комбинациями на основе препаратов платины. Частота полной циторедукции в хирургической группе составила 72,5%. Предварительный анализ продемонстрировал статистически значимое увеличение медианы времени до прогрессирования в группе больных, которым выполнено повторное циторедуктивное вмешательство (19,6 по сравнению с 14,0 мес., $p<0,001$). При этом прирост времени до прогрессирования наблюдался только при выполнении полной циторедукции: медиана времени до прогрессирования в группе неоперированных больных составила 14,0 мес., в группе оперированных больных, которым не удалось выполнить полную повторную циторедукцию, – 13,7 мес., в группе больных, которым выполнена полная повторная циторедукция, – 21,2 мес. (прирост времени до прогрессирования на 7,2 мес.; $p<0,0001$). Кроме того, успешное выполнение повторной циторедуктивной операции статистически значимо (на 7,1 мес.) увеличивало время до начала химиотерапии 3-й линии [9].

Следует отметить, что AGO score – не единственная модель, разработанная для прогнозирования результатов повторных циторедукций. Так, Tian W.J. et al. предложили другую модель, в которую включили шесть факторов: стадию по классификации FIGO (I–II или III–IV), наличие остаточной опухоли после первой операции (есть или нет), время до прогрессирования (менее 16 мес. и 16 мес. и более), оценку по шкале ECOG (0–1 или 2–3), уровень СА-125 на момент рецидива (не более 105 Ед/мл или более 105 Ед/мл) и наличие асцита на момент рецидива (есть или нет). Этим переменным были присвоены баллы от 0 до 3. Если сумма баллов была равна 0–4,7, то вероятность выполнения полной повторной циторедукции составляла 53,4%, если была более 4,7, то лишь 20,1%. Чувствительность и специфичность модели составили 83,3 и 57,6% соответственно [10].

В 2016 г. опубликованы результаты большого ретроспективного анализа повторных циторедуктивных операций, выполненных в Нидерландах в 2000–2013 гг. [11]. В анализ включены данные о лечении 408 больных.

Результаты, полученные авторами, еще раз подтвердили значение полной циторедукции при рецидивах РЯ. Полная циторедукция достигнута у 72,3% пациенток. Медиана продолжительности жизни больных при этом составила 57 мес., в то время как при наличии любой макроскопически определяемой остаточной опухоли она была вдвое меньше – лишь 28 мес. Крайне важным с практической точки зрения является то, что, по данным однофакторного анализа, на общую выживаемость больных после повторной циторедукции помимо серозного гистологического типа опухоли, времени до прогрессирования менее 6 мес., оценки по шкале ECOG более 0 баллов и наличия остаточной опухоли после повторной циторедукции неблагоприятно влияло проведение химиотерапии перед повторной циторедуктивной операцией [11].

В 2018 г. на ежегодном конгрессе ASCO были представлены результаты рандомизированного исследования GOG 213 [12]. Один из вопросов, которые поставили перед собой исследователи: позволяет ли выполнение повторных циторедуктивных операций увеличить продолжительность жизни больных с рецидивами РЯ. В анализ были включены 485 больных с платиночувствительными рецидивами, у которых был достигнут полный клинический эффект после 1-й линии химиотерапии, зарегистрированный по данным исследования уровня CA-125 и инструментальных исследований. Критерии отбора больных для хирургического лечения более не детализировались. В группу хирургического лечения с последующей химиотерапией были рандомизированы 240 больных, в группу химиотерапии – 245. Полная циторедукция достигнута у 146 (64,6%) прооперированных больных, у 14 пациенток хирургической группы повторная циторедуктивная операция не была выполнена. Медиана периода наблюдения составила 34,6 мес. Медиана продолжительности жизни прооперированных больных достигла 53,6 мес., больных, которым проводили только химиотерапию, – 65,7 мес. (ОР 1,28; 95% ДИ 0,92–1,78), медиана времени до прогрессирования – 18,2 и 16,5 мес. соответственно (ОР 0,88; 95% ДИ 0,70–1,11). Выполнение полной циторедукции статистически значимо повышало медиану времени до прогрессирования до 21,4 мес.: ОР 0,68 (95% ДИ 0,51–0,90) при сравнении с группой химиотерапии и ОР 0,51 (95% ДИ 0,36–0,72) при сравнении с группой неполной циторедукции. Медиана продолжительности жизни при этом повышалась до 55,2 мес. (статистически значимые различия с группой неполной циторедукции: ОР 0,67 (95% ДИ 0,41–1,08). Однако медиана продолжительности жизни больных, которым проводили только химиотерапию (65,7 мес.), была выше на 10,5 мес., хотя различия не достигли статистической значимости. Таким образом, возникает закономерный вопрос, нужно ли оперировать рецидивы РЯ, если повторные циторедуктивные операции не увеличивают продолжительность жизни больных.

По-видимому, окончательного ответа на этот вопрос пока нет, потому что к исследованию GOG 213 имеется ряд существенных претензий. Во-первых, в отличие от исследования DESKTOP III, критерии отбора больных для хирургического лечения не детализировались. Во-вторых, медиана времени между повторной циторедуктивной операцией и началом химиотерапии составила 30 дней. Если экстраполировать данные Tewari K. S. et al., полученные в исследовании GOG 218 для первичного РЯ, то столь длительное время до начала химиотерапии может существенно повышать риск смерти от основного заболевания [13]. Кроме того, авторы исследования GOG 213 представили очень высокие медианы продолжительности жизни и времени до прогрессирования больных с платиночувствительными рецидивами РЯ. Они отличаются не только от результатов, опубликованных другими авторами, но и от результатов первой части исследования GOG 213, посвященной применению бевацизумаба при рецидивах РЯ, представленных теми же авторами в 2017 г. [14]. В этой публикации наиболее высокие результаты были получены у больных, получавших бевацизумаб, но даже в этой группе они были существенно ниже представленных во второй части исследования: медиана времени до прогрессирования, согласно публикации 2017 г., была 13,8 мес., медиана продолжительности жизни – 42,2 мес. Для сравнения в 2018 г. эти показатели в группе химиотерапии составили уже 16,5 и 65,7 мес. [14].

Таким образом, однозначного ответа на вопрос о роли повторных циторедукций при платиночувствительных рецидивах РЯ пока нет. По данным опубликованных ретроспективных исследований, повторные циторедуктивные операции увеличивают продолжительность жизни части больных. Критериями отбора кандидатов для этих вмешательств являются бесплатиновый интервал более 6 мес. (платиночувствительный рецидив), наличие перспектив для дальнейшей химиотерапии, наличие одной или нескольких рецидивных опухолей, особенно метастазов в лимфатических узлах, отсутствие канцероматоза. Повторная циторедуктивная операция целесообразна только при удалении всех макроскопически определяемых опухолей. Для прогнозирования возможности выполнения полной циторедукции можно использовать одну из прогностических моделей, например модель AGO-Score. Повторное циторедуктивное вмешательство следует выполнять до проведения химиотерапии 2-й линии. Окончательно место хирургического метода в лечении больных с рецидивами РЯ будет определено после завершения анализа результатов исследования DESKTOP III, а также завершения еще одного рандомизированного исследования – SOC 1, в котором для отбора больных на повторную циторедуктивную операцию используется прогностическая модель, предложенная Tian W. J. et al. [10].

Литература • References

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
2. Давыдов М. И. Аксель Е. М. Стандартизованные показатели онкоэпидемиологической ситуации 2015 г. // Евразийский онкологический журнал. 2017; 5 (2): 261–317.
3. Janicke F., Holscher M., Kuhn W. et al. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer // Cancer. 1992; 70: 2129–36.
4. Morris M., Gershenson D.M., Wharton J.T. Secondary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: nonresponders to first-line therapy // Gynecol Oncol. 1989; 33: 1–5.
5. Segna R.A., Dottino P.R., Mandeli J.P. et al. Secondary cytoreduction for ovarian cancer following cisplatin therapy // J Clin Oncol. 1993; 11: 434–9.
6. Chi D.S., McCaughy K., Diaz J.P. et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma // Cancer. 2006; 106: 1933–39.
7. Harter P., du Bois A., Hahmann M. et al. Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR Trial // Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1702–10.
8. Harter P., Sehouli J., Reuss A. et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO // Int J Gynecol Cancer. 2011; 21: 289–95.
9. Du Bois A., Vergote I., Ferron G. et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20 // J Clin Oncol. 2017; 35: 5501.
10. Tian W.J., Chi D.S., Sehouli J. et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection // Ann Surg Oncol. 2012; 19: 597–604.
11. van de Laar R., Kruitwagen R.F., Int'Hout J. et al. Surgery for recurrent epithelial ovarian cancer in the Netherlands: a population-based cohort study // Int J Gynecol Cancer. 2016; 26: 268–75.
12. Coleman R.L., Spirtos N., Enserro D. et al. A Phase III randomized controlled trial of secondary surgical cytoreduction followed by platinum-based combination chemotherapy, with or without bevacizumab in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer: A NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. Presented at 2018 ASCO Annual Meeting.
13. Tewari K.S., Java J.J., Eskander R.N. et al. Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study // Ann Oncol. 2016; 27(1): 114–21.
14. Coleman R.L., Brady M.F., Herzog T.J. et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2017; 18(6): 779–91.