

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-11-14

Цитирование: Морхов К.Ю., Хохлова С.В., Тюляндина А.С., Приходченко А.О., Нечушкина В.М., Как я отбираю больных для первичной и интервальной циторедукции? Злокачественные опухоли 2020; 3s1: 11–14

КАК Я ОТБИРАЮ БОЛЬНЫХ ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ И ИНТЕРВАЛЬНОЙ ЦИТОРЕДУКЦИИ?

К.Ю. Морхов¹, С.В. Хохлова¹, А.С. Тюляндина², А.О. Приходченко¹, В.М. Нечушкина^{1,3}

1. ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; Москва, Россия

2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Москва, Россия

3. ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Москва, Россия

Для корреспонденции: k_morkhov@mail.ru

Статья посвящена одному из наиболее сложных вопросов хирургического лечения рака яичников — отбору больных для первичных и интервальных циторедуктивных операций. Обсуждаются возможности применения УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ-КТ и лапароскопии.

Ключевые слова: рак яичников, первичные циторедуктивные операции, интервальные циторедуктивные операции, УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, лапароскопия.

Рак яичников (РЯ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. В 2018 г. в России в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями и смертности от них РЯ занимал 9-е (4,2%) и 8-е (5,5%) места соответственно [1]. В 2019 г. среди впервые выявленных больных РЯ преобладали больные с III–IV стадиями заболевания (58,3%). Обращала на себя внимание высокая летальность на 1-м году после установления диагноза, которая составляла 19,4% [3].

Основными методами лечения РЯ остаются хирургический и лекарственный. Последовательность применения этих методов у больных с распространенным РЯ (III–IV стадий) длительное время остается предметом оживленных дискуссий. Высокая эффективность первичных циторедуктивных вмешательств продемонстрирована до настоящего времени только в нерандомизированных исследованиях [2; 4; 6–9; 10]. Завершенные на сегодняшний день рандомизированные исследования (EORTC 55971, CHORUS, JCOG 0602, SCORPION) не подтвердили этого [12; 15; 21; 27], однако принцип агрессивного хирургического подхода в лечении РЯ нашел свое отражение в руководствах Национальной онкологической сети США (NCCN), Европейского общества клинической онкологии (ESMO) и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), рекомендующих выполнение на первом этапе лечения максимально полной циторедуктивной операции [5; 16].

Существуют два объективных фактора, не позволяющих выполнить первичную циторедуктивную операцию всем пациенткам, — это исходное тяжелое состояние части больных диссеминированным РЯ и распространенность

болезни. Первый фактор может быть частично преодолен грамотной предоперационной подготовкой, четким и взвешенным проведением анестезиологического пособия и активным, направленным на раннюю активизацию и профилактику частых осложнений, ведением раннего послеоперационного периода. Эти ключевые компоненты лечения больных диссеминированным РЯ позволяют вовремя начать послеоперационную химиотерапию, поскольку хорошо известно, что общая выживаемость больных РЯ после полной циторедукции статистически значимо снижается, если интервал с момента операции до начала химиотерапии превышает 25 дней [26].

Если говорить о втором факторе — распространенности болезни, то согласно рекомендациям согласительной конференции ESMO и ESGO, существуют клинические ситуации, не позволяющие выполнить оптимальную первичную циторедукцию. Это вовлечение чревного ствола, печеночных, левой желудочной или верхней брыжеечной артерий (чревные лимфоузлы могут быть удалены); диффузная глубокая инфильтрация корня брыжейки тонкой кишки; диффузный или сливной канцероматоз тонкой кишки, требующие значительного объема резекции (остающаяся часть кишки менее 1,5 м); диффузный или сливной канцероматоз желудка и/или двенадцатиперстной кишки, головки или тела поджелудочной железы; центральные или мультисегментарные метастазы в паренхиме печени; множественные метастазы в паренхиме легких; нерезектабельные конгломераты лимфатических узлов; метастазы в головном мозге [24].

Итак, где же чаще всего локализуется остаточная опухоль после первичной циторедуктивной операции

Онкогинекология

у больных распространенным РЯ? В исследование F. Heitz и соавт. включены все больные РЯ IIIB–IV стадий, которые лечились в одном центре в 2005–2015 гг. и которым была выполнена первичная циторедуктивная операция [14]. Таких больных оказалось 578. Медиана возраста больных составила 60 лет (19–88 лет). У 540 больных (93,4%) оценка по шкале ECOG составила 0 баллов. Больных РЯ IIIC–IV стадий было 503 (87,0%). У 529 больных (91,5%) выполнена оптимальная первичная циторедуктивная операция. Чаще всего остаточная опухоль локализовалась на брыжейке тонкой кишки и ее брюшине (150 больных; 79,8%), в воротах печени и на печеночно-двенадцатиперстной связке (19 больных; 10,1%), в паренхиме печени (8 больных; 4,3%), поджелудочной железе (15 больных; 8,0%), на брюшине желудка (6 больных; 3,2%) и в области чревного ствола (5 больных; 2,7%). Двадцать восемь больных (14,9%) имели нерезектабельную опухоль выше диафрагмы (метастазы в легких, поражение плевры, лимфоузлов средостения, надключичных лимфоузлов). Размер остаточной опухоли статистически значимо влиял на медиану продолжительности жизни и времени до прогрессирования [14].

Анализ локализации остаточной опухоли был проведен и в итальянском рандомизированном исследовании SCORPION [11]. Исследование сравнивало эффективность первичных и интервальных циторедуктивных операций. Группы больных были небольшими, но сбалансированными по оценке по шкале ECOG, частоте III и IV стадий, индексу PI. Частота оптимальных циторедукций в обеих группах превысила 90%. При анализе локализации остаточной опухоли отмечено, что в обеих группах она была одинакова. Чаще всего она локализовалась на брыжейке тонкой кишки и ее брюшине (80,0% больных в группе первичных циторедуктивных операций и 77,3% в группе интервальных циторедуктивных операций), а также в воротах печени (10,0% по сравнению с 18,2% больных соответственно). Кроме того, остаточная опухоль в области чревного ствола локализовалась у 10% больных, которым выполнялись первичные циторедуктивные операции, и у 4,5% больных, которым выполнялись интервальные циторедуктивные операции [11].

Можем ли мы до операции диагностировать поражение указанных анатомических областей и какие методы мы можем для этого использовать? Рассмотрим следующие основные диагностические методы, применяемые в современной онкогинекологии: УЗИ, МРТ, КТ, ПЭТ-КТ, диагностическая лапароскопия.

Согласно ретроспективному исследованию, проведенному S. Nasser и соавт., КТ имела высокую специфичность при дооперационной оценке больных первичным и рецидивным РЯ, которая составляла 98–99% для всех поражений, кроме метастазов в лимфоузлах, где она снижалась до 78% [20]. Основной проблемой являлась низкая чувствительность метода, которая превышала 50% только для поражения в области ворот печени (57%) и метастазов в лимфоузлах (63%). В отношении наиболее частой лока-

лизации остаточной опухоли — брышины тонкой кишки — чувствительность метода составляла только 44%, а в отношении поражения брыжеек оказывалась только 31% [20].

Какова же информативность ПЭТ-КТ для оценки распространенности РЯ? Согласно результатам исследования, проведенного V. Lopez-Lopez и соавт., индекс перитонеального канцероматоза (PCI) при интраоперационной ревизии ($9,46 \pm 7,70$) был существенно выше, чем оцененный до операции при КТ ($3,69 \pm 3,96$) и тем более при ПЭТ-КТ ($2,25 \pm 1,02$) [17]. Таким образом, ПЭТ-КТ недооценивало распространенность болезни даже больше, чем КТ. В целом при сравнимой специфичности чувствительность ПЭТ-КТ оказалась ниже, причем особенно при оценке распространенности в области малого таза и, что особенно важно, при оценке распространенности по тонкой кишке. Таким образом, КТ информативнее ПЭТ-КТ при оценке распространенности болезни при РЯ и единственным показанием к применению ПЭТ-КТ при этой патологии может быть исключение метастатического поражения за пределами брюшной полости [17].

При сравнении КТ и диффузионно-взвешенной МРТ всего тела при сходной специфичности, составляющей по подавляющему большинству анализируемых позиций 95–100% для обоих методов, КТ проигрывала МРТ в чувствительности [18]. Так, чувствительность КТ в выявлении поражения двенадцатиперстной кишки, желудка и чревного ствола составила 68,8%, МРТ — 93,8%, распространенного канцероматоза брышины — 55,9 и 94,1%, поражения верхней брыжеечной артерии и корня брыжейки — 37,5 и 100% соответственно. При изучении точности метода отмечено, что КТ уступала МРТ прежде всего в выявлении распространенного канцероматоза брышины (80,1% по сравнению с 95,7% соответственно). В отношении прогнозирования неполной циторедукции МРТ характеризовалась статистически значимо более высокой чувствительностью (94,0% по сравнению с 66,0%), специфичностью (97,7% по сравнению с 77,3%) и точностью (95,7% по сравнению с 71,3%) по сравнению с КТ ($p < 0,001$). Таким образом, диффузионно-взвешенная МРТ всего тела превосходила КТ в оценке распространенности первичного РЯ, определении стадии и прогнозировании неполной циторедукции [18].

В исследовании информативности УЗИ в оценке распространенности РЯ были включены 394 больные, у 74% был диагностирован РЯ поздних стадий [13]. Авторы отметили высокую специфичность УЗИ, которая по подавляющему большинству параметров приближалась к 100%. Однако чувствительность УЗИ зависела от зоны исследования. Так, высокая чувствительность отмечена при выявлении поражения брышины таза и инфильтрации прямой и сигмовидной кишки (81,4 и 83,1% соответственно), умеренная — при выявлении поражения большого сальника (67,3%) и низкая — при выявлении поражения диафрагмы (30,8%), капсулы печени и селезенки (21,7%), висцеральной брышины тонкой и толстой кишки (44,9%) и их брыжеек (23,5%), забрюшинных лимфатических узлов

(34,5%) [13]. Безусловным недостатком УЗИ является выраженная зависимость от опыта специалиста, проводящего исследование.

В исследование М. Petrillo и соавт. были включены 234 больные РЯ, которым на первом этапе выполнена диагностическая лапароскопия, а затем лапаротомия и первичная циторедуктивная операция [23]. Результаты диагностической лапароскопии хорошо согласовывались с результатами лапаротомии. Сопоставимость результатов варьировала от 88,6% при инфильтрации кишечной стенки до 97,0% при канцероматозе брюшины. Если PI по данным диагностической лапароскопии был ≥ 10 , то вероятность достижения полной циторедукции составляла 0%, а риск ненужной операции — 33,2% [23].

Роль диагностической лапароскопии в оценке распространенности РЯ была изучена в многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном в Нидерландах [25]. В исследовании участвовала 201 больная РЯ поздних стадий. Больные были рандомизированы на две группы. В одной группе на первом этапе выполняли диагностическую лапароскопию, во второй — сразу выполняли первичную циторедуктивную операцию. После диагностической лапароскопии больным выполняли операцию или начинали неоадъювантную химиотерапию с последующей интервальной циторедукцией. Первичной конечной точкой в исследовании была частота неоптимальных циторедукций. Проводили анализ в соответствии с назначенным лечением. Частота первичных циторедуктивных операций в группе лапароскопии составила 62%, в группе лапаротомии — 94%. Частота неоптимальных циторедукций составила 10 и 39% соответственно (ОР 0,25; 95% ДИ 0,13–0,47; $p < 0,001$). Часть больных оперировали дважды: первично и интервально. В группе лапароскопии таких больных было 3%, в группе лапаротомии 28% ($p < 0,001$). Авторы пришли к заключению, что диагностическая лапароскопия уменьшает число неоптимальных циторедукций у больных распространенным РЯ, поэтому является целесообразным этапом обследования при этой патологии [25].

Таким образом, диагностическая лапароскопия снижает частоту первичных неоптимальных циторедуктивных операций за счет увеличения числа интервальных операций. Хорошо ли это? По данным ряда авторов, медиана продолжительности жизни больных после неоптимальных первичных циторедукций по крайней мере не ниже медианы продолжительности жизни больных после полных интервальных циторедукций [6; 8]. В то же время проведение неоадъювантной химиотерапии статистически значимо увеличивает частоту платинорезистентных рецидивов (практически в 2 раза, с 21,8% при первичных циторедукциях до 42,6%) [6]. Таким образом, выполнение операции на первом этапе предоставляет больной больше шансов в отношении дальнейшего течения болезни [2; 6–8]. В связи с этим можно сказать, что хирург, который готов оперировать больных распространенным РЯ, ищет возможности удалить опухоль на первом этапе, а хирург,

который не готов оперировать, ищет причины этого не делать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наиболее частой локализацией остаточной опухоли при циторедуктивных операциях по поводу распространенного РЯ являются тонкая кишка и ее брыжейка, а также ворота печени. Чувствительность КТ для исключения поражения этих зон невысока, однако КТ информативнее ПЭТ-КТ для оценки распространенности РЯ по брюшной полости, в то время как ПЭТ-КТ эффективнее для оценки распространенности опухоли за пределами брюшной полости. Диффузионно-взвешенная МРТ всего тела информативнее КТ, однако дороже, а само исследование длительнее. УЗИ обладает низкой чувствительностью при оценке состояния верхних отделов брюшной полости, кишечника, лимфоузлов. Наиболее точной является оценка распространенности при визуальной и пальпаторной ревизии брюшной полости. Диагностическая лапароскопия снижает частоту первичных неоптимальных циторедуктивных операций за счет увеличения числа интервальных операций. Целесообразность такого подхода неоднозначна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова (ред.). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — 250 с.
2. Покатев И.А., Стенина М.Б., Тюляндина А.С., Тюляндин С.А. Активная хирургическая тактика в современном алгоритме лечения распространенного рака яичника // Современная онкология. — 2010. — Т. 12, № 4. — С. 30–33.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова (ред.). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. — 239 с.
4. Танделов Р.К., Сельчук В.Ю., Морхов К.Ю. и соавт. Роль циторедуктивных операций в лечении распространенного рака яичников (обзор литературы) // Современная онкология. — 2018. — Т. 20, № 1. — С. 5–10.
5. Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб // Злокачественные опухоли. — 2019. — Т. 9, Т 3 (прил. 2). — С. 164–176.
6. Тюляндина, А.С. Клинические и биологические основы выбора рациональной терапии распространенного рака яичников: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12 / Тюляндина Александра Сергеевна. — М., 2018. — 259 с.
7. Тюляндина А.С., Румянцев А.А., Морхов К.Ю. и соавт. Ретроспективный анализ отдаленных результатов применения первичной циторедукции и предоперационной химиотерапии на первом этапе лечения больных IIIC–IV стадий рака

- яичника // Злокачественные опухоли. — 2018. — Т. 8, № 3. — С. 86–94.
8. Хохлова, С. В. Индивидуализация лечения больных раком яичников: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12 / Хохлова Светлана Викторовна. — М., 2015. — 298 с.
 9. Chi D. S., Musa F., Dao F. et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT) // *Gynecol. Oncol.* — 2012. Vol. 124, N 1. — P. 10–14.
 10. du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. et al. 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. — P. 1234–1244.
 11. Fagotti A., Ferrandina G., Vizzielli G. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome // *Eur. J. Cancer.* — 2016. — Vol. 59. — P. 22–33.
 12. Fagotti A., Vizzielli G., Ferrandina G. et al. Surgical Complications Related to Primary or Interval Debulking in Ovarian Neoplasm (SCORPION) // *J. Clin. Oncol.* — 2018. — Vol. 36, N 15 (suppl). — P. 5516–5516.
 13. Fischerova D., Zikan M., Semeradova I. et al. Ultrasound in preoperative assessment of pelvic and abdominal spread in patients with ovarian cancer: a prospective study // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2017. — Vol. 49, N 2. — P. 263–274.
 14. Heitz F., Harter P., Alesina P. et al. Pattern of and reason for postoperative residual disease in patients with advanced ovarian cancer following upfront radical debulking surgery // *Gynecol. Oncol.* — 2016. — Vol. 141, N 2. — P. 264–270.
 15. Kehoe S., Hook J., Nankivell M. 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. — P. 249–257.
 16. Ledermann J. A., Raja F. A., Fotopoulou C. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology.* — 2013. — Vol. 24, suppl. 6. — P. vi24 — vi32.
 17. Lopez-Lopez V., Cascales-Campos P., Gil J. et al. Use of (18) F-FDG PET/CT in the preoperative evaluation of patients diagnosed with peritoneal carcinomatosis of ovarian origin, candidates to cytoreduction and hipec. A pending issue // *Eur. J. Radiol.* — 2016. — Vol. 85, N 10. — P. 1824–1828.
 18. Michielsen K., Dresen R., Vanslembrouck R. et al. Diagnostic value of whole body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer // *Eur. J. Cancer.* — 2017. — Vol. 83. — P. 88–98.
 19. Mueller J., Zhou Q., Iasonos A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center // *Gynecol. Oncol.* — 2016. — Vol. 140, N 3. — P. 436–442.
 20. Nasser S., Lazaridis A., Evangelou M. et al. Correlation of pre-operative CT findings with surgical & histological tumor dissemination patterns at cytoreduction for primary advanced and relapsed epithelial ovarian cancer: A retrospective evaluation // *Gynecol. Oncol.* — 2016. — Vol. 143, N 2. — P. 264–269.
 21. Onda T., Satoh T., Saito T. et al. Comparison of survival between upfront primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancer in phase III randomized trial: JCOG0602 // *ASCO Annual Meeting*, 2018.
 22. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer // *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Электронный ресурс]. — Version 1.2020. — URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf (дата обращения 28.10.2020).*
 23. Petrillo P., Vizzielli G., Fanfani F. et al. Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: proof of a concept // *Gynecol. Oncol.* — 2015. — Vol. 139, N 1. — P. 5–9.
 24. Querleu D., Planchamp F., Chiva L. et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2017. — Vol. 27. — P. 1534–1542.
 25. Rutten M. J., van Meurs H. S., van de Vrie R. 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. — Vol. 35, N 6. — P. 613–621.
 26. 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: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study // *Ann. Oncol.* — 2016. — Vol. 27, N 1. — P. 114–121.
 27. Vergote I., Trope C., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 943–953.