

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-13-22

Спорные вопросы оптимальной тактики хирургического лечения больных распространенным раком яичников

А. А. Румянцев, А. С. Тюляндина, И. А. Покатаев, С. А. Тюляндин

ФГБУ «Российский онкологический Научный Центр им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия
Для корреспонденции: alexeymma@gmail.com

Резюме: У 70–80% пациенток рак яичников диагностируется на поздних стадиях. Стандарт первичного лечения данной патологии – хирургическое удаление максимально возможного объема опухолевой ткани с последующей платиносодержащей химиотерапией. При этом существует альтернативный подход к лечению диссеминированного рака яичников, включающий предоперационную химиотерапию с последующим оперативным вмешательством. Известно, что достижение полной или оптимальной циторедукции является одним из важнейших факторов, определяющих прогноз пациенток. В связи с этим растет популярность предоперационной химиотерапии при раке яичников и не прекращаются оживленные споры между сторонниками различных подходов к лечению данной патологии. В статье обобщена существующая доказательная база, отражающая прогностическую роль первичных оптимальных и полных циторедукций у больных диссеминированным раком яичников. Результаты крупных рандомизированных исследований, посвященных прямому сравнению первичных и интервальных циторедукций, были критически проанализированы и сопоставлены с результатами лечения пациенток в практике ведущих онкологических клиник. Авторы постарались сделать выводы о роли интервальной циторедукции у больных раком яичников, а также обсудить пути улучшения результатов их лечения.

Ключевые слова: рак яичников, хирургическое лечение, первичная циторедукция, интервальная циторедукция, неоадьювантная химиотерапия, внутрибрюшинная химиотерапия

Введение

Несмотря на прогресс в лечении рака яичников (РЯ), это злокачественное новообразование по-прежнему остается лидирующей причиной смертности от онкогинекологических заболеваний. В 2014 г. в России 7625 пациенток скончалось от данной патологии, при этом за прошедшие 10 лет не было отмечено тенденции к снижению смертности от РЯ [1].

Во многом такая ситуация обусловлена биологическими особенностями эпителиальных опухолей яичников, способностью к распространению злокачественных клеток за пределы яичника, начиная с I стадии заболевания, а также длительным бессимптомным течением болезни. Это приводит к быстрому распространению опухолевого процесса – в 70–80% случаев к моменту диагностики является диссеминация заболевания [2].

Хирургический метод играет одну из самых важных ролей в лечении всех стадий РЯ. В течение многих лет выполнение циторедуктивной операции с последующим проведением платиносодержащей химиотерапии было стандартом лечения этого заболевания. Известно, что качество хирургического лечения, проводимого с целью минимизации проявлений болезни к моменту начала химиотерапии, является одним из главных факторов, определяющих прогноз течения РЯ. В настоящее время выделяют полные циторедуктивные операции, при которых хирургу удается убрать все макроскопические проявления заболевания, оптимальные циторедуктивные операции

с объемом остаточной опухоли ≤ 1 см, а также неоптимальные операции, при которых объем остаточной опухоли превышает 1 см.

Адекватный объем хирургического лечения рака яичников

Одним из первых улучшение показателей выживаемости пациенток с поздними стадиями РЯ после проведения радикального хирургического лечения продемонстрировал Griffiths в 1975 г. Он показал, что оперативное лечение значительно улучшает выживаемость пациенток лишь в том случае, если хирургу удалось удалить все крупные опухолевые очаги ($>1,5$ см) [3]. Аналогичные данные получил в 1994 г. Hoskins, показав, что хирургическое лечение не улучшает выживаемость больных в случае неоптимальной циторедукции (уточним, что автор определил ее как размер остаточной опухоли ≤ 2 см) [4]. В последующем эти результаты были подтверждены в крупном метаанализе, включившем 11 исследований [5].

По мере дальнейшего совершенствования хирургической техники было установлено, что наилучшие результаты лечения отмечаются у пациенток, у которых выполняются полные циторедукции и не остается макроскопически видимой остаточной опухоли. Winter с соавторами в 2007 г. опубликовали результаты анализа исследований Gynecologic Oncology Group (GOG), включившего результаты лечения 1895 пациенток. Медиана

продолжительности жизни (ПЖ) пациенток в группе полной циторедукции ($n=437$) составила 71,9 мес. по сравнению с 42,4 мес. в группе больных с оптимальной циторедукцией (остаточная опухоль $>1,0$ см) ($n=791$) и 35,0 мес. в группе пациенток с неоптимальной циторедукцией ($n=667$) ($p<0,001$) [6]. Аналогичные данные в 2009 г. представили du Bois с соавторами в крупном метаанализе, включившем 3126 пациенток, принимавших участие в исследованиях группы AGO-OVAR. Медиана ПЖ составила 99,1 мес. в группе пациенток с полной циторедукцией, 36,2 мес. в группе с оптимальной циторедукцией (<1 см) по сравнению с 29,6 мес. в группе с неоптимальной циторедукцией ($p<0,0001$) [7]. Полученные данные демонстрируют, что именно полная циторедукция с удалением всех макроскопических проявлений заболевания должна являться основной целью лечения пациенток с поздними стадиями РЯ во всех случаях, когда возможно ее достижение. Наличие остаточных опухолевых узлов диаметром <1 см можно считать минимально допустимым объемом циторедукции.

Несмотря на впечатляющие различия в результатах лечения между пациентками с достигнутой полной циторедукцией и остальными подгруппами больных, нельзя не упомянуть о существовании альтернативной точки зрения, которая ставит под сомнение целесообразность агрессивной хирургической тактики. Она состоит в том, что истинная причина столь выраженного улучшения выживаемости больных на фоне выполнения полной циторедукции кроется не в полном удалении опухолевой массы. Радикальное хирургическое вмешательство позволяет выполнить более благоприятные биологические особенности опухоли, например, меньшая склонность к инвазивному росту. В соответствии с этой точкой зрения прогноз заболевания определяется не радикальностью хирургического лечения, а свойствами самой опухоли. В 2005 г. Crawford с соавторами опубликовали результаты подгруппового анализа рандомизированного исследования SCOTROC-1, включившего 889 пациенток с IC-IV стадиями РЯ. Авторы изучили влияние достижения оптимальной циторедукции (размер остаточной опухоли ≤ 2 см) на выживаемость без прогрессирования (ВВП) пациенток с диагнозом РЯ в зависимости от исходной распространенности опухолевого процесса. Для этого был проведен многофакторный регрессионный анализ с оценкой прогностической значимости таких показателей, как стадия заболевания, наличие «панцирного» сальника, концентрация СА-125 в плазме крови перед хирургическим лечением и гистологический подтип опухоли [8].

Результаты анализа показали, что достижение оптимальной циторедукции улучшает отдаленные результаты лечения только у пациенток с исходно меньшей распространенностью опухолевого процесса. Авторы исследования сделали вывод, что преимущества от оптимальных хирургических вмешательств получают только больные

с менее агрессивными опухолями и именно биологические особенности опухоли, а не размер остаточной опухоли, являются основным фактором, определяющим прогноз.

Необходимо отметить некоторые особенности данной работы. Медиана времени проведения оперативного вмешательства составила 95–120 минут, при этом длительность оперативного вмешательства у больных с I–II стадией заболевания была схожа с длительностью у пациенток с III–IV стадией болезни, что явно указывает на недостаточное качество хирургического лечения у пациенток с распространенной болезнью. В этом кроется главный недостаток данного исследования: сложно предположить, что проведение радикального хирургического лечения у пациенток с поздними стадиями РЯ занимает столько же времени, сколько и у пациенток с ранними стадиями этого заболевания. То есть вероятной причиной полученных результатов является то, что многие пациентки с выраженной диссеминацией опухолевого процесса не были подвергнуты агрессивному хирургическому лечению, а это негативно отразилось на их выживаемости. Кроме того, по современным стандартам, определение оптимальной циторедукции как операции с остаточной опухолью ≤ 2 см не представляется адекватным.

Позднее Horowitz с соавторами опубликовали результаты подгруппового анализа исследования GOG-182, посвященного оценке влияния полной циторедукции на ПЖ пациенток в зависимости от исходной распространенности опухолевого процесса, а также от сложности оперативного вмешательства [9]. Суммарно в исследовании GOG-182 приняло участие 4312 пациенток с III–IV стадиями РЯ [10]. В подгрупповой анализ было включено 2655 пациенток, у которых выполнялась оптимальная или полная циторедукция. В соответствии с ранее опубликованными данными, результаты анализа подтвердили роль выполнения полной циторедукции: медиана ПЖ пациенток составила 77 мес. в группе больных с полной циторедукцией по сравнению с 41 мес. в группе оптимальной циторедукции ($p<0,01$). Исследователи выделили три подгруппы больных: с незначительной распространенностью опухолевого процесса (опухоль в пределах таза с ретроперитонеальным распространением), умеренной (опухоль не вовлекает верхние этажи брюшной полости) и выраженной распространенностью (опухольный процесс вовлекает верхние этажи брюшной полости, диафрагму, печень, селезенку и т. д.).

По результатам исследования было продемонстрировано, что, несмотря на достижение полной циторедукции, исходная распространенность заболевания оказывает значительное негативное влияние на отдаленные результаты лечения пациенток. Медиана ПЖ составила 82,8 мес. в подгруппе пациенток с незначительной/умеренной распространенностью опухолевого процесса по сравнению с 50,1 мес. в подгруппе пациенток с выраженной его распространенностью ($p<0,001$). Сложность хирургического

вмешательства не оказывала значимого влияния на результаты лечения ($p > 0,13$).

Авторы пришли к выводу, что пациентки с большим распространением опухоли имеют значительное количество микроскопических диссеминатов, которые в последующем неизбежно оказывают неблагоприятное влияние на прогноз. Тем не менее результаты лечения пациенток с выраженным исходным распространением опухолевого процесса и полной циторедукцией были значительно лучше, чем при выполнении оптимальной или неоптимальной циторедукции в той же подгруппе пациенток (медиана ПЖ 40 мес. и 33 мес. соответственно). Это еще раз подчеркивает важность попыток выполнения полной циторедуктивной операции вне зависимости от исходной диссеминации заболевания.

Данные ведущих онкологических клиник, внедривших в свою рутинную клиническую практику проведение агрессивного хирургического лечения поздних стадий РЯ, также демонстрируют, что достижение полной циторедукции может являться стандартной хирургической практикой. Chi с соавторами в 2009 г. опубликовали сравнительный анализ результатов лечения пациенток с III–IV стадиями РЯ в различные периоды времени [11]. В 2001 г. стандартной практикой хирургического лечения в Memorial Sloan Kettering Cancer Center стали расширенные хирургические вмешательства при РЯ, включающие выполнение резекций диафрагмы, спленэктомии, дистальной панкреатэктомии, резекций печени и т. д.

Всего в анализ было включено 378 пациенток, которые были разделены на две группы: пациентки в группе 1 получали лечение в период с 1996 по 1999 г., пациентки в группе 2 – с 2001 по 2004 г. Пациентки, получавшие лечение с 2004 г., были исключены из анализа, поскольку с этого периода в клинике стал применяться метод внутрибрюшинной химиотерапии, который мог оказать влияние на результаты исследования. Всем больным проводилось до 6 курсов стандартной химиотерапии на основе таксанов и препаратов платины.

Сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам и показателям распространенности заболевания. За проанализированный период времени частота оптимальной циторедукции возросла с 35% до 52%, полной циторедукции – с 11% до 27%. Авторы сообщили о значительном увеличении числа вмешательств на верхних отделах брюшной полости (с 0% до 38%) и резекций толстой кишки (с 6% до 35%). При этом расширение объема оперативного вмешательства сопровождалось значимым повышением интраоперационной кровопотери, частоты развития инфекционных осложнений, а также времени проведения оперативного вмешательства.

Повышение качества хирургического лечения отразилось и на отдаленных результатах лечения пациенток. Медиана ПЖ составила 54 мес. в группе 2 по сравнению

с 43 мес. в группе 1 ($p = 0,003$). Показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) составил 47% и 35% соответственно. Авторы исследования подчеркивают, что различия между группами не могут быть объяснены изменением подхода к лекарственной терапии, так как практика системной химиотерапии для пациенток в этот период времени оставалась неизменной.

В 2011 г. Harter с соавторами опубликовали результаты анализа последовательного внедрения расширенных хирургических вмешательств при РЯ, в который было включено 396 пациенток, проходивших лечение в период с 1997 по 2008 г. [12]. В практику клиники в 2001 г. была внедрена программа управления качеством лечения онкогинекологических пациенток. Было отмечено последовательное увеличение частоты оптимальных и полных циторедукций, вместе с которой улучшались и отдаленные результаты лечения. За указанный временной период частота оптимальных циторедукций увеличилась с 65% до 86%, в т. ч. полных – с 33% до 62%. Медиана ПЖ увеличилась с 26 мес. до 45 мес. ($p < 0,003$). Авторы исследования отмечают, что частота выполнения парааортальной лимфодиссекции возросла с 32% до 76%, резекций кишечника – с 35% до 62%, операций на диафрагме – с 2% до 40%, также был отмечен рост частоты спленэктомий и резекций печени. Параллельно с улучшением качества хирургического лечения было отмечено и удлинение медианы длительности операции – с 287 мин. в 1997–2000 гг. до 379 мин. в 2004–2008 гг.

Главным достоинством вышеуказанных исследований является то, что они отражают реальную клиническую практику и доказывают возможность увеличения ПЖ пациенток с поздними стадиями РЯ за счет повышения качества оперативного лечения. Безусловно, биологические особенности опухоли оказывают влияние на результаты лечения пациенток, однако значительное улучшение результатов лечения больных в этих центрах произошло вследствие изменения подхода к хирургическому лечению, а не за счет появления большего числа пациенток с менее агрессивными опухолями. Таким образом, выполнение полной циторедукции при условии наличия должного оснащения и высокой квалификации хирургов-онкогинекологов возможно во многих случаях, и именно их достижение должно являться основной целью лечения пациенток с распространенным РЯ.

Интервальная циторедукция как способ улучшения результатов лечения пациенток

С другой стороны, на момент постановки диагноза у большинства пациенток с РЯ отмечается выраженная диссеминация опухолевого процесса, а проведение химиотерапии может позволить добиться значительной регрессии

Таблица 1. Основные результаты исследований CHORUS и EORTC

	EORTC (n=670)		CHORUS (n=550)	
	ПЦ (n=336)	ИЦ (n=334)	ПЦ (n=276)	ИЦ (n=274)
Выполнена циторедукция	315 (94%)	295 (88%)	251 (90,9%)	217 (79,2%)
Полная циторедукция‡	62 (19,6%)	152 (51,5%)	39 (15,5%)	79 (36,4%)*
Оптимальная циторедукция‡	74 (23,4%)	87 (29,5%)	57 (22,7%)	68 (31,3%)*
Длительность операции (медиана)	165 мин.	180 мин.	120 мин.	120 мин.
Осложнения 3–4 степени	60 (19,3%) ¹	19 (5,9%) ¹	60 (24%)	30 (14%)*
ВБП (медиана)	12,0 мес.	12,0 мес.	12,0 мес.	10,7 мес.
ПЖ (медиана)	29,0 мес.	30,0 мес.	22,6 мес.	24,1 мес.

¹ в оригинальной публикации представлены данные по частоте развития геморрагических, тромбозмобилических, инфекционных осложнений, а также формирования гастроинтестинальных фистул и фистул мочевыводящих путей

‡ указан % от числа пациенток, прошедших хирургическое лечение

* различия значимы статистически

ПЦ – первичная циторедукция; ИЦ – интервальная циторедукция; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ПЖ – продолжительность жизни

Таблица 2. Результаты лечения пациенток с распространенным раком яичников при проведении первичной циторедукции

Автор	Стадия IV	Медиана ПЖ	Медиана ВБП	Полная циторедукция
Chi et al., 2012 (n=285) [17]	36 (17,0%)	50 мес.	17 мес.	69 (24%)
Tanner et al., 2012 (n=576) [18]	85 (14,8%)	42,2 мес.*	15,5 мес.*	207 (35,9%)
du Bois et al., 2009 (n=3126) [7]	530 (17,0%)	44,1 мес.	18,2 мес.	1046 (33,5%)
Harter et al., 2011 (n=287) [19]	86 (33%)	45 мес.	нет данных	178 (62%)
Peiretti et al., 2010 (n=259) [20]	60 (24%)	57,6 мес.	19,9 мес.	115 (44%)
Oza et al., 2015 (n=764)** [21]	97 (13%)	58,6 мес.	17,5 мес.	373 (49%)
Winter et al., 2007 (n=1895) [6]	нет данных	45,3 мес.	17,1 мес.	437 (23,1%)

* подгруппа пациенток, которым не проводилась внутрибрюшинная химиотерапия

** подгруппа пациенток, получавших химиотерапию без бевацизумаба

ВБП – выживаемость без прогрессирования; ПЖ – продолжительность жизни

опухоли. Уменьшение опухолевой массы способствует улучшению общего состояния пациенток, снижению технической сложности оперативного вмешательства и риска развития послеоперационных осложнений. Кроме того, интервальная циторедукция позволяет оценить клинический эффект предоперационного лечения. В виду вышеперечисленных преимуществ может представляться целесообразным проведение нескольких курсов химиотерапии на дооперационном этапе с последующим хирургическим лечением в условиях лучшего общего состояния пациентки и меньшей распространенности опухолевого процесса.

С целью получения ответа на вопрос об оптимальной тактике начального этапа лечения пациенток с поздними (III–IV) стадиями РЯ было проведено два крупных рандомизированных исследования, EORTC и CHORUS, посвященных прямому сравнению первичной и интервальной циторедукции. Включенные пациентки случайным образом распределялись в группу выполнения первичной циторедуктивной операции с последующим проведением химиотерапии или в группу проведения 3-х курсов предоперационной химиотерапии с последующим выполнением интервальной циторедукции и продолжением системного

лечения (оставшиеся 3 курса). Суммарно в этих исследованиях приняло участие 1222 пациентки, результаты их лечения представлены в табл. 1 [13–16].

Ни в одном из исследований не было выявлено различий в ВБП или ПЖ пациенток в зависимости от проведенного начального лечения. Результаты этих двух работ привели авторов к выводам, что данные подходы к лечению распространенного РЯ имеют равнозначную эффективность.

Полученные результаты могли бы поставить точку в споре о выборе оптимальной тактики лечения распространенного РЯ. Тем не менее более глубокий анализ результатов вышеописанных исследований и их сравнение с другими исследованиями, проведенными в тот же период времени, вызывает много вопросов. Медиана ПЖ пациенток, принимавших участие в исследованиях EORTC и CHORUS, в группах первичной циторедукции была очень низкой и составила всего 29 и 22,6 мес. Эти показатели не сопоставимы с теми, которые достигаются при проведении первичной циторедукции в ведущих клиниках (табл. 2).

Результаты исследований, приведенные в табл. 2, демонстрируют, что медиана ПЖ при проведении первичной циторедукции может достигать 42–58 мес. – это значи-

тельно превосходит показатели, достигнутые в исследованиях CHORUS и EORTC. Схожие различия наблюдаются и в отношении показателя ВВП. Результаты лечения пациенток в исследованиях EORTC и CHORUS значительно отстают от современных и соответствуют результатам, которые достигались в 1980–1990-х гг., или даже несколько уступают им. Например, в 1996 г. были опубликованы результаты исследования GOG-111, в рамках которого сравнивалась эффективность химиотерапии по схемам «циклофосфамид + цисплатин» и «паклитаксел + цисплатин» после неоптимальной циторедукции. Медиана ПЖ среди пациенток, получавших химиотерапию с использованием паклитаксела, достигла 36 мес. [22].

Вероятной причиной крайне низких показателей выживаемости пациенток в исследованиях CHORUS и EORTC является низкое качество хирургического лечения. В группе первичной циторедукции медиана времени оперативного лечения составила 165–180 минут в исследовании EORTC, в исследовании CHORUS – 120 минут, что может соответствовать недостаточному профессионализму хирургов, приведшему к низкому числу оптимальных и полных циторедуктивных вмешательств. В исследовании CHORUS у 67 (27%) пациенток не была выполнена гистерэктомия, у 61 (24%) пациенток объем хирургического лечения не включал даже двустороннюю сальпингоооариэктомию и оментэктомию, т.е. им была выполнена эксплоративная лапаротомия [16]. Менее чем у 10% пациенток была выполнена тазовая или парааортальная лимфаденэктомия. В обоих исследованиях удаление опухолевых узлов, располагающихся в верхнем этаже брюшной полости, проводилось в единичных случаях. Число полной и оптимальной циторедукций в этих исследованиях подтверждает данную точку зрения.

Chi с соавторами, используя те же критерии включения пациенток, что и авторы исследования EORTC, провели ретроспективное исследование, посвященное изучению отдаленных результатов лечения пациенток с III-IV стадией РЯ после первичной циторедукции. В анализ было включено 285 пациенток. Оптимальная циторедукция была выполнена у 71% пациенток, медиана ВВП составила 17 мес., медиана ПЖ – 50 мес., что почти в 2 раза превышает ПЖ в исследовании EORTC в аналогичной подгруппе больных [17].

В настоящее время проходит рандомизированное исследование III фазы JCOG0302, предварительные результаты которого недавно были опубликованы. Дизайн данного исследования соответствует дизайну исследований EORTC и CHORUS. В нем приняла участие 301 пациентка с диссеминированным РЯ, больные рандомизировались в группу первичной циторедукции с последующим проведением химиотерапии (n=149) или в группу неоадьювантной химиотерапии (n=152) с последующей интервальной циторедукцией. Медиана длительности хирургического лечения была достоверно меньше в группе интервальной циторедукции (273 мин. по сравнению с 341 мин. в группе

первичной циторедукции, $p < 0,001$), частота достижения оптимальной циторедукции составила 82% и 37% соответственно. Результаты по ВВП и ОБ больных на данный момент не опубликованы и будут представлены в 2017 г. [23]. Можно предположить, что качество хирургического лечения в данном исследовании было выше, чем в исследованиях CHORUS и EORTC, в связи с чем ожидаемые результаты вызывают большой интерес.

Значимость полной и оптимальной циторедукции при проведении предоперационной химиотерапии

В качестве аргументов в защиту предоперационной химиотерапии ее сторонники выдвигают техническую невыполнимость оптимальной циторедукции на первом этапе лечения пациенток с распространенным опухолевым процессом и повышение вероятности ее достижения после проведения нескольких курсов химиотерапии. Необходимо отметить, что в рандомизированных исследованиях на фоне проведения неоадьювантной химиотерапии действительно было отмечено увеличение частоты оптимальных и полных циторедукций. Например, в исследовании CHORUS частота полной циторедукции возросла с 15,5% в группе первичного оперативного лечения до 36,4% в группе предоперационной химиотерапии, а оптимальной циторедукции – с 22,7% до 31,3% [15].

Тем не менее прогностическая значимость полной или оптимальной циторедукции после предоперационной химиотерапии и первичной циторедуктивной операции не одинакова. В подгрупповом анализе исследования CHORUS было выявлено, что ПЖ пациенток в группе первичной циторедукции была дольше в случае достижения оптимальной циторедукции. Медиана ПЖ в данной подгруппе пациенток составила 36,8 мес. в группе первичной циторедукции по сравнению с 23,2 мес. в группе интервальной циторедукции [16]. Примечательно, что ПЖ пациенток в группах полной циторедукции не различалась, медиана ОБ составила 46,9 мес. в группе первичной циторедукции по сравнению с 47,3 мес. в группе интервальной циторедукции. То есть интервальная циторедукция может быть альтернативой первичной только в том случае, если удастся достичь полного отсутствия макроскопических проявлений болезни, во всех остальных случаях интервальная циторедукция проигрывает хирургическому лечению на первом этапе.

Необходимо также отметить, что показатели выживаемости пациенток в группах полной циторедукции в исследованиях CHORUS и EORTC также являются очень низкими. В табл. 3 суммированы данные по результатам лечения пациенток с поздними стадиями РЯ при достижении полной первичной циторедукции.

Таблица 3. Результаты лечения больных раком яичников после полной первичной циторедукции

Автор	Стадия IV	Полная циторедукция	Медиана ВБП	Медиана ПЖ
Chi et al., 2012 (n=285) [17]	36 (17,0%)	69 (24%)	24 мес.	78 мес.
Tanner et al., 2012 (n=576) [18]	85 (14,8%)	207 (35,9%)	26,3 мес.	69,7 мес.
du Bois et al., 2009 (n=3126) [7]	530 (17,0%)	1046 (33,5%)	18,2 мес.	99,1 мес.
Harter et al., 2011 (n=287) [19]	86 (33%)	178 (62%)	(н/д)	69 мес.
Peiretti et al., 2010 (n=259) [20]	60 (24%)	115 (44%)	25,9 мес.	>60 мес.
Winter et al., 2007 (n=1895) [7]	нет данных	437 (23,1%)	33,0 мес.	71,9 мес.

ВБП – выживаемость без прогрессирования; ПЖ – продолжительность жизни

Как видно из табл. 3, медиана ПЖ в подгруппах больных с полной циторедукцией, описанная в литературе, значительно превосходит достигнутую в исследованиях EORTC и CHORUS. Схожие результаты отмечаются при оценке результатов лечения пациенток в аналогичных подгруппах в крупнейших метаанализах. Например, в вышеупомянутом метаанализе du Bois с соавторами, опубликованном в 2009 г., медиана ПЖ в группе пациенток с полной циторедукцией (n=1046) составила 99,1 мес. [7].

Представленные выше данные свидетельствуют о существовании феномена клинической неравноценности оптимальной или полной циторедукции при сравнении первичной циторедукции и неoadъювантной химиотерапии. Вероятной его причиной является то, что первичная циторедукция приводит к удалению всех или большинства макроскопических проявлений болезни, а оставшиеся микроскопические очаги, никогда ранее не подвергавшиеся лекарственной терапии, имеют высокий шанс уничтожения после системной химиотерапии. Вследствие этого химиотерапия после первичной оптимальной или полной циторедукции повышает вероятность эрадикации опухолевых клеток, что улучшает отдаленные результаты лечения.

Значительное уменьшение размеров опухоли на фоне проведения предоперационной химиотерапии снижает число крупных трудноудаляемых метастазов, но увеличивает количество мелких опухолевых очагов, которые многие хирурги не считают необходимым удалять во время интервальной циторедукции, надеясь на дальнейший успех химиотерапии. А именно эти метастатические очаги содержат клетки, устойчивые к проведенному ранее лечению, особенно после длительного временного интервала, связанного с послеоперационным восстановительным периодом. Последующая химиотерапия после интервальной циторедукции не всегда способна уничтожить данные типы клеток. Это создает предпосылки для развития резистентности заболевания к лекарственной терапии, что ухудшает отдаленные результаты лечения пациенток. На данный момент эта гипотеза не была подтверждена в проспективных клинических исследованиях, тем не менее в ее пользу свидетельствуют результаты нескольких ретроспективных работ [24, 25].

Однако сопоставимая эффективность первичной и интервальной циторедукции, полученная в исследованиях EORTC и CHORUS, дала толчок к росту популярности неoadъювантной химиотерапии при поздних стадиях РЯ. В период с 2004 по 2013 г. в США частота неoadъювантной химиотерапии увеличилась с 8,6% до 22,6% (p<0,001). При этом наибольший рост частоты был отмечен в период с 2007 г. [26]. Аналогичные данные были получены в исследовании, включившем 1538 пациенток, получавших лечение в 6 крупных онкологических центрах в США. В период с 2003 по 2012 г. частота неoadъювантной химиотерапии при III стадии РЯ возросла с 16% до 34%, при IV стадии – с 41% до 62% (p<0,001) [27]. Весьма вероятно, что подобная тенденция отмечается и в России, однако отсутствие статистических данных делает невозможным точную оценку частоты применения предоперационной химиотерапии у пациенток с поздними стадиями РЯ.

Существующие данные убедительно показывают, что только выполнение первичной полной или оптимальной циторедукции позволяет достичь наилучших результатов лечения пациенток. Показатели длительной выживаемости больных в вышеупомянутом исследовании GOG-182, у которых, несмотря на выраженную распространенность опухолевого процесса, удалось достичь полной или оптимальной циторедукции, были значительно выше, чем в исследованиях CHORUS и EORTC. Показатель 9-летней ОВ составил 27% в подгруппе пациенток с полной циторедукцией, 15% – в подгруппе с оптимальной циторедукцией, что значительно превосходит показатели в 5–10%, отмеченные на фоне применения неoadъювантной химиотерапии [28].

Роль внутрибрюшинной химиотерапии

Выполнение на первом этапе оптимальной или полной циторедуктивной операции обладает еще одним немаловажным преимуществом с точки зрения последующего лекарственного лечения: в этой категории пациенток возможно проведение химиотерапии с использованием внутрибрюшинных введений химиопрепаратов.

Эффективность внутривенной химиотерапии была продемонстрирована в ряде исследований. Например, в исследовании GOG-172, результаты которого были опубликованы в 2006 г., медиана ПЖ составила 49,7 мес. в группе стандартной внутривенной химиотерапии паклитакселом и цисплатином по сравнению с 65,6 мес. в группе внутривенной химиотерапии с использованием тех же препаратов [29].

Еще более впечатляющие данные были представлены Landrum и соавторами в 2013 г. Авторы проанализировали результаты лечения больных, получавших внутривенную химиотерапию в рамках исследований GOG-172 и GOG-114 (n=428), в зависимости от размера остаточной опухоли. В этих исследованиях принимали участие больные с III стадией РЯ после выполнения оптимальной или полной циторедукции. Медиана ПЖ составила 110 мес. среди пациенток с полной циторедукцией по сравнению с 53,9 мес. в подгруппе больных с размером остаточной опухоли $\leq 0,5$ см и 48,1 мес. в подгруппе пациенток с размерами остаточной опухоли $> 0,5$ см [30].

Имеющиеся данные показывают, что внутривенная химиотерапия является вариантом лечения, позволяющим существенно увеличить выживаемость пациенток с поздними стадиями РЯ в тех случаях, когда на первом этапе удается достичь полной или оптимальной циторедукции. Целесообразность применения этого метода лечения у пациенток после интервальной циторедукции не была изучена в крупных клинических исследованиях и на данный момент неизвестна. Данные опубликованных работ показывают, что внутривенная химиотерапия может повышать эффективность лечения пациенток после интервальной циторедукции, однако отдаленные результаты лечения значительно уступают тем, которые отмечаются в исследованиях у пациенток после первичной циторедукции [31].

Обсуждение

Сравнение результатов лечения пациенток в проведенных рандомизированных исследованиях с опытом ведущих онкологических клиник убедительно свидетельствует о том, что именно первичная циторедукция должна быть стандартом лечения больных с поздними стадиями РЯ. Значительное улучшение результатов лечения пациенток в этих клиниках стало возможным вследствие повышения квалификации оперирующих хирургов за счет овладения техникой расширенных оперативных вмешательств, в том числе – на верхних этажах брюшной полости. Это повысило частоту выполнения циторедуктивных вмешательств в полном объеме и улучшило отдаленные результаты лечения больных.

По этой причине оперирующие хирурги должны прилагать все усилия для улучшения своих профессиональных навыков и повышения частоты выполнения

полных и оптимальных циторедукций именно на первом этапе лечения, снижая частоту назначения предоперационной химиотерапии. Следует обратить внимание на серьезные недостатки в отечественной практике подготовки оперирующих онкологов-гинекологов. Многие врачи проходят обучение только в профильных гинекологических отделениях, где овладевают лишь ограниченным набором хирургических приемов. Они не получают должного опыта вмешательств на органах брюшной полости и малого таза, забрюшинного пространства и диафрагме. При этом для выполнения расширенных хирургических манипуляций при распространенном РЯ критически важно, чтобы хирург владел данными навыками.

Для улучшения результатов лечения этих пациенток необходимо реформировать существующие программы подготовки онкогинекологов и предусмотреть обязательное их обучение в различных хирургических отделениях с целью получения опыта оперативных вмешательств в разных анатомических зонах. Кроме того, для улучшения техники и повышения частоты полных циторедукций онкогинекологам следует более тесно взаимодействовать с врачами других хирургических специальностей, если этого требуют интересы пациенток. Во многих случаях это позволит расширить объем операции за рамки привычной экстирпации матки с придатками и удаления (или, чаще, резекции) большого сальника и позитивно отразиться на результатах лечения больных.

Повышение качества хирургического лечения требует одновременного совершенствования хирургического инструментария, анестезиологического и реанимационного сопровождения больных, а также методик лечения интра- и послеоперационных осложнений.

Значительное увеличение количества времени, необходимого для проведения расширенных хирургических вмешательств, также требует дополнительных ресурсов. Нередки ситуации, когда выполнению первичной циторедуктивной операции мешают парамедицинские причины, связанные с организационными ограничениями операционного времени, дефицитом компонентов крови, а также слабым развитием анестезиологической и реанимационной поддержки. Во многих случаях хирурги вынуждены принимать во внимание эти факторы и отдавать предпочтение предоперационной химиотерапии под давлением причин, не связанных напрямую с больной, распространенностью болезни и показаниями к лечению.

Отказ от первичной циторедукции и проведение химиотерапии не является оптимальным лечебным подходом. К нему следует прибегать лишь в явных случаях невозможности выполнения хирургического лечения на первом этапе лечения пациентки. Принятию такого решения должно предшествовать тщательное обследование и обсуждение больной с участием специалистов, владеющих методиками оперативных вмешательств на органах брюшной полости, забрюшинного пространства, при необходимости –

с привлечением специалистов смежных специальностей, например сосудистых хирургов и т. д.

Заклучение

Таким образом, существующие данные свидетельствуют о том, что целью хирургического лечения РЯ должно быть выполнение полной или оптимальной циторедукции на первом этапе лечения больных. Предоперационная химио-

терапия с целью повышения вероятности их достижения не представляется оправданной в связи с ухудшением результатов лечения пациенток. При этом системная терапия на первом этапе лечения больных может быть оправдана, но только в том случае, когда исходное состояние больных или выраженная диссеминация опухолевого процесса делают невозможным радикальное хирургическое лечение. Предоперационная химиотерапия с последующим выполнением интервальной циторедукции является вынужденным подходом, применение которого должно быть ограничено.

Информация об авторах

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

Александра С. Тюляндина, к. м. н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: atjulandina@gmail.com

Илья А. Покатаев, к. м. н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: pokia@mail.ru

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

DOI:10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-13-22

For citation: Rumyantsev A.A., Tjulandina A.S., Pokataev I.A., Tjulandin S.A. Controversies in surgical treatment of advanced ovarian cancer. *Malignant Tumours* 2017; 3: 13–22. (In Russ.)

Controversies in surgical treatment of advanced ovarian cancer

A.A. Rumyantsev, A.S. Tjulandina, I.A. Pokataev, S.A. Tjulandin

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

Abstract: Approximately 70–80% patients with ovarian cancer are diagnosed at advanced stages. Surgical debulking followed by platinum based chemotherapy is a standard frontline treatment for this disease. There is another approach consisted of neoadjuvant chemotherapy followed by a debulking surgery which is on rise. In this article we reviewed the current evidence which highlights the importance of radical surgery aimed to achieve complete or optimal debulking in ovarian cancer patients. We analyzed the results of large randomized clinical trials addressed the issue of efficacy of primary and interval debulking surgery and compared their results to the data about treatment outcomes in leading cancer centers. We drew conclusions about the current role of interval debulking surgery and discussed the ways to improve patient outcomes.

Keywords: ovarian cancer, surgical treatment, primary debulking, interval debulking, chemotherapy, intraperitoneal chemotherapy

Information about the authors

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

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

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

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

Литература • References

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные заболевания в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М., 2016. 250 с. [Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennye zabolevaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost'), Moscow, 2016, 250 p. (In Russ.)].
- Howlader N., Noone A. M., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015.
- Griffiths C. T. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma, Natl. Cancer Inst. Monogr., 1975, Vol. 42, pp. 101–104.
- Hoskins W. J. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. Gynecol. Oncol., 1994, Vol. 55 (3 Pt. 2), pp. S91–S96.
- Elattar A., Bryant A., Winter-Roach B. A., Hatem M., Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst. Rev., 2011, Issue 8, Art. No. CD007565.
- Winter W. E. 3rd, Maxell G. L., Tian C., Carlson J. W., Ozols R. F., Rose P. G. et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study, J. Clin. Oncol., 2007, Vol. 25 (24), pp. 3621–3627.
- 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. 1234–1244.
- Crawford S. C., Vasey P. A., Paul J., Hay A., Davis J. A., Kaye S. B. Does Aggressive Surgery Only Benefit Patients With Less Advanced Ovarian Cancer? Results From an International Comparison Within the SCOTROC-1 Trial, J. Clin. Oncol., 2005, Vol. 34, pp. 8802–8811.
- Horowitz N. S., Miller A., Rungruang B., Richard S. D., Rodriguez N., Bookman M. A. et al. Does Aggressive Surgery Improve Outcomes? Interaction Between Preoperative Disease Burden and Complex Surgery in Patients With Advanced-Stage Ovarian Cancer: An Analysis of GOG 182, J. Clin. Oncol., 2015, Vol. 8, pp. 937–943.
- Bookman M. A., Brady M. F., McGuire W. P., Harper P. G., Alberts D. S., Friedlander M. et al. Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer InterGroup, J. Clin. Oncol., 2009, Vol. 9, pp. 1419–1425.
- Chi D. S., Eisenhauer E. L., Zivanovic O., Sonoda Y., Abu-Rustum N. R., Levine D. A. et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm, Gynecol. Oncol., 2009, Vol. 114 (1), pp. 26–31.
- Harter P., Muallem Z. M., Buhrmann C., Lorenz D., Kaub C., Hils R. et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer, Gynecol. Oncol., 2011, Vol. 121 (3), pp. 615–619.
- 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.
- 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, Supplementary appendix.
- 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.
- 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, Supplementary appendix.
- Chi D. S., Musa F., Dao F., Zivanovic O., Sonoda Y., Leitao M. M. 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 (1), pp. 10–14.

18. Tanner E.J., Long K.C., Feffer J.B., Leitao M.M. Jr, Abu-Rustum N.R., Barakat R.R. et al. Parenchymal splenic metastasis is an independent negative predictor of overall survival in advanced ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer, *Gynecol. Oncol.*, 2013, Vol. 128 (1), pp. 28–33.
19. Harter P., Muallem Z. M., Buhrmann C., Lorenz D., Kaub C., Hils R. et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.*, 2011, Vol. 121 (3), pp. 615–619.
20. Pairetti M., Zanagnolo V., Aletti G. D., Bocciolone L., Colombo N., Landoni F. et al. Role of maximal primary cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian and tubal cancer: Surgical and oncological outcomes. Single institution experience, *Gynecol. Oncol.*, 2010, Vol. 119 (2), pp. 259–264.
21. Oza A. M., Cook A. D., Pfisterer J., Embleton A., Ledermann J. A., Pujade-Lauraine E. et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial, *Lancet Oncol.*, 2015, Vol. 16 (8), pp. 928–936.
22. van der Burg M. E., van Lent M., Buyse M., Kobienska A., Colombo N., Favall G. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer, *N. Engl. J. Med.*, 1995, Vol. 332 (10), pp. 629–634.
23. Onda T., Satoh T., Saito T., Kasamatsu T., Nakanishi T., Nakamura K. et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602, *Eur. J. Cancer*, 2016, Vol. 64, pp. 22–31.
24. Luo Y., Lee M., Kim H. S., Chung H. H., Song Y. S. Effect of neoadjuvant chemotherapy on platinum resistance in stage IIIC and IV epithelial ovarian cancer, *Medicine (Baltimore)*, 2016, Vol. 95 (36), e4797.
25. Rauh-Hain J. A., Nitschmann C. C., Worley M. J. Jr, Bradford L. S., Berkowitz R. S., Schorge J. O. et al. Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy compared to primary surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma, *Gynecol. Oncol.*, 2013, Vol. 129 (1), pp. 63–68.
26. 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, Vol. 143 (2), pp. 236–240.
27. Meyer L. A., Sronin A. M., Sun C. C., Bixel K., Bookman M. A., Cristea M. C. et al. Use and Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2016, Vol. 32, pp. 3854–3863.
28. Narod S., Sopik V. Neoadjuvant chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer: Are the ASCO and SGO recommendations warranted? *Gynecol. Oncol.*, 2017, Vol. 144 (2), pp. 238–240.
29. Armstrong D. K., Bundy B., Wenzel L., Huang H. Q., Baergen R., Lele S. et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer, *N. Engl. J. Med.*, 2006, Vol. 354, pp. 34–43.
30. Landrum L. M., Java J., Mathews C. A., Lanneau G. S. Jr, Copeland L. J., Armstrong D. K. et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study, *Gynecol. Oncol.*, 2013, Vol. 130 (1), pp. 12–18.
31. Mueller J. J., Kelly A., Zhou Q., Iasonos A., Long Roche K., Sonoda Y. et al. Intraperitoneal chemotherapy after interval debulking surgery for advanced-stage ovarian cancer: Feasibility and outcomes at a comprehensive cancer center, *Gynecol. Oncol.*, 2016, Sep 28 [Epub ahead of print].