

Циторедуктивные операции в комбинированном лечении диссеминированного рака яичников

Ар.Г. Джилавян, Г.А. Джилавян

*АОЗТ МЗ РА Национальный центр онкологии
им. В.А.Фанарджяна
0052, Ереван, ул.Фанарджяна, 76*

Ключевые слова: диссеминированный рак яичников, циторедуктивные операции, классификация, осложнения

Введение

Несмотря на наличие унифицированной терминологии, в каждом третьем исследовании авторы либо предлагают новое определение оптимальной циторедукции, либо не уточняют этот термин. Было предложено определение оптимальной циторедукции как полного отсутствия макроскопических проявлений заболевания, однако оно не прижилось в научном сообществе из-за низкого процента выполнимости подобных операций [49]. В данной статье мы попытаемся проанализировать данные литературы относительно терминологии, роли и значения циторедуктивных операций при комбинированном лечении диссеминированного рака яичников.

Понятие о циторедуктивных операциях

Согласно клиническим рекомендациям ESMO, первичным больным с распространенным раком яичников (стадии IIВ–IIС по классификации FIGO, 2010г.) на первом этапе показано выполнение хирургического вмешательства, включающего экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, с процедурой адекватного хирургического стадирования. Цель операции – достижение максимальной циторедукции (отсутствие остаточной опухоли).

В настоящее время рядом авторов предлагается классификация циторедуктивных операций по степени радикальности и срокам проведения операции. Общепринятой классификацией, характеризующей степень радикальности выполненной операции, является классификация Vergote I.B., предложенная им в 1998 году [52]:

- **полная циторедукция** – циторедуктивная операция без макроскопически определяемой остаточной опухоли;
- **оптимальная операция** – циторедуктивная операция с остаточной опухолью до 1 см;
- **субоптимальная операция** – циторедуктивная операция с остаточной опухолью 1–2 см;
- **неоптимальная операция** – операция с остаточной опухолью более 2 см;

По срокам их выполнения:

- **первичная циторедуктивная операция** – предусматривает удаление максимально возможного объема опухоли и метастазов перед началом лекарственной терапии;
- **промежуточная, или интервальная циторедуктивная операция** – выполняется после короткого курса индукционной химиотерапии (обычно 2–3 курса). Выполнение операции на данном этапе является приемлемым подходом в терапии пациенток, у которых первая операция была либо пробной, либо малоуспешной;
- **операция «Second look»** – диагностическая лапаротомия, которая выполняется для оценки остаточной опухоли у больных без клинических проявлений заболевания после курсов химиотерапии. Данная тактика в настоящее время широко не используется, так как в результате не приводит к улучшению выживаемости;
- **вторичная циторедуктивная операция** – выполняется по поводу рецидива заболевания;
- **паллиативные операции** – в основном производятся для облегчения состояния больной, например, при кишечной непроходимости на фоне спаечного процесса или прогрессирования заболевания [2].

В 1992 г. исследователи Gynecologic Oncology Group study (GOG) предложили единое определение оптимальной циторедукции у больных раком яичников. К этой группе они предложили относить операции с объемом резидуальной опухоли, не превышающим 1 см. Данное определение используется в большинстве современных исследований, а использованный критерий достоверно коррелирует с выживаемостью пациенток [15,38].

Определение понятия оптимальной циторедукции продолжает активно обсуждаться в литературе. Опрос гинекологических онкологов, проведенный в 2001 году, показал, что 12% определили оптимальную циторедукцию как отсутствие остаточного заболевания, 13,7% использовали минимальный порог 5 мм, 60,8% – 1 см, а 12,6% – 1,5–2 см [42]. Само определение оптимальной циторедукции тоже имеет свои ограничения. Так, Eng K.H. et al. продемонстрировали, что у пациенток со схожими клиническими параметрами наличие «просовидных» проявлений диссеми-

нации по брюшине снижает медиану общей выживаемости на срок до 30 мес. При этом удаление «просовидных» метастазов не обязательно для выполнения оптимальной циторедукции, а их наличие невозможно определить по данным доступных рентгенологических методов обследования [22]. На основании этих исследований была сформулирована концепция оптимальной хирургической циторедукции, основным критерием которой стал размер одного самого крупного неудаленного опухолевого диссемината. Классификация циторедуктивных вмешательств в зависимости от объема остаточной опухоли была предложена Sugarbaker P.H. в 1999 г. и принята большинством онкологов [51]. По уже упомянутой классификации GOG, выделяют оптимальные и субоптимальные циторедуктивные операции. Оптимальной циторедукции соответствует оперативное вмешательство с объемом остаточной опухоли менее 10 мм, субоптимальной – более 10 мм [55].

Единого понимания термина «остаточная опухоль» не существует, под ним подразумевают максимальный размер остаточной опухоли от 3 до 0 см с явной тенденцией в сторону уменьшения, наблюдаемой в последние годы. Однако измерение остаточной опухоли по диаметру одного самого крупного диссемината неизбежно приводит к субъективной оценке оптимальности операции с точки зрения массивности остаточного процесса. Более того, при приближении к минимальным значениям размера остаточной опухоли мы неизбежно сталкиваемся с проблемой канцероматоза брюшины, когда мелкие сливные диссеминаты покрывают брюшину практически всей брюшной полости. Теоретически подсчитано, что при тотальном канцероматозе брюшины толщиной всего 0,1 см суммарный объем остаточной опухоли будет соответствовать новообразованию диаметром около 15 см [1]. Дооперационная визуализация таких очагов с помощью неинвазивных методов затруднительна, а удаление всей брюшины, особенно висцеральной, нереально независимо от мастерства хирурга. Изменение критериев оптимальности по размеру остаточной опухоли приводит к возникновению путаницы среди практикующих онкогинекологов. Так, опрос, проведенный среди американских онкогинекологов, показал, что лишь 12% респондентов считали оптимальной циторедукцию при отсутствии визуальной остаточной опухоли, 30% – при размере опухоли <0,5 см, 61% – <1 см и 13% – < 1,5 см [20]. В соответствии с рекомендациями Национальной онкологической сети (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2010) оптимальной считают циторедукцию, после которой максимальный размер каждой остаточной опухоли не превышает 1 см [46].

Angarita A.M. et al. использовали собственное определение оптимальной циторедукции – допустимый объем резидуальной опухоли 2 см. Оперативное вмешательство в таком объеме удалось выполнить у 23 из 24 пациенток, у которых отсутствовали негативные факторы по данным КТ, и

у 6 из 18 пациенток, у которых присутствовали негативные факторы при обследовании [5].

Подытоживая вышесказанное, можно заключить, что наиболее приемлемым с практической и научной точек зрения является принятое в настоящее время многими исследователями деление операций на 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.

Первичные циторедуктивные операции (тактика операция+химиотерапия)

В этом разделе настоящего обзора мы проанализировали данные многочисленных авторов – сторонников первичных циторедуктивных операций (тактика операция+химиотерапия). При распространенных процессах оперативное вмешательство на первом этапе комбинированного лечения трактуется как первичная циторедукция. Мнения о проведении первичной циторедуктивной операции больным с распространенным раком яичников IV стадии противоречивы [34]. Изучая значение последовательности лечебных воздействий при раке яичников III–IV стадий, ряд исследователей пришли к выводу о том, что использование варианта операция+химиотерапия значительно улучшает выживаемость пациенток по сравнению с теми больными, которым на первом этапе проводилась химиотерапия. В ведущих мировых клиниках тенденция в лечении рака яичников изменилась и на сегодняшний день единственным адекватным объемом хирургического лечения считается полная или оптимальная циторедукция. Это находит отражение в используемой терминологии – например, Rutten et al. в своем исследовании определили неоптимальную циторедукцию как «напрасную лапаротомию» [54].

Возможность выполнения первичной оптимальной циторедукции определяется многими факторами, которые можно условно разделить на 2 группы: связанные с общим состоянием пациента (возраст, соматический статус, ожирение и т. д.) и связанные с самим заболеванием (распространение по различным этажам брюшной полости, «панцирный» сальник, врастание в органы желудочно-кишечного тракта и т. д.). Критерии 1-й группы могут служить объективными противопоказаниями к агрессивному хирургическому подходу, 2-й – преимущественно определяются опытом конкретной клиники и хирурга. В современных работах демонстрируется возможность достижения первичной оптимальной циторедукции у большинства пациенток, даже при III–IV стадиях заболевания [33].

Минимальным объемом хирургического вмешательства у больных диссеминированным раком яичников является тотальная абдоминальная гистерэктомия с двусторонней сальпингоовариозэктомией, оментэктомия,

при наличии муцинозной опухоли – аппендэктомия. Кроме того, при выполнении первичной циторедуктивной операции обязательным этапом вмешательства является хирургическое стадирование, включающее биопсию диафрагмальной поверхности брюшины, боковых каналов, тазовой брюшины, тотальную или селективную лимфаденэктомию тазовых и парааортальных лимфоузлов, 4 смыва из брюшной полости (диафрагмы, правого и левого боковых каналов, малого таза) [15,36,48]. По предварительным результатам рандомизированного исследования III фазы JCOG0302, в котором приняла участие 301 пациентка с диссеминированным раком яичников. Больные рандомизировались в группу первичной циторедукции с последующим проведением химиотерапии (n=149) или в группу неоадьювантной химиотерапии (n=152) с последующей интервальной циторедукцией. Медиана выживаемости была достоверно выше в группе первичной циторедукции ($p<0,001$), частота достижения оптимальной циторедукции составила 82% и 37% соответственно [44]. Chi D.S. et al., используя те же критерии включения пациенток, что и авторы исследования EORTC, провели ретроспективное исследование, посвященное изучению отдаленных результатов лечения пациенток с ПС – IV стадией рака яичников после первичной циторедукции. В анализ было включено 285 пациенток. Оптимальная циторедукция была выполнена у 71% пациенток, медиана составила 17 мес. [14]. Ретроспективный анализ отдаленных результатов применения первичной циторедукции и предоперационной химиотерапии на первом этапе лечения больных III – IV стадий рака яичника, проведенный Тюляндиной А.С. с соавт. (2018), показал, что увеличение числа оптимальных интервальных операций не приводит к улучшению отдаленных результатов лечения в группе больных после предоперационной химиотерапии. Проведенный анализ за последние 20 лет продемонстрировал, что улучшение результатов лечения отмечается только в группе первичных циторедукций и обусловлено увеличением числа полных оптимальных циторедуктивных вмешательств [3]. Анализ опыта ряда ведущих европейских клиник также показал преимущества тактики лечения операция+ химиотерапия по сравнению с группой больных с неоадьювантной химиотерапией и интервальной циторедукцией. Так, например, опыт таких клиник, как Catholic University of the Sacred Heart (CUSH), MD Anderson Cancer Center, Leuven, показал преимущества первичной циторедукции перед неоадьювантной химиотерапией [23,42,53].

В то же время при лечении распространенных форм рака яичников (III-IV стадии) 5-летняя выживаемость большинства больных остается невысокой, и относительно длительного безрецидивного промежутка удается добиться лишь при выполнении хирургической циторедукции в оптимальном объеме. В настоящее время таковой может считаться только операция, сопровождающаяся резекцией всех макроскопических очагов

заболевания [28]. При этом хирургическое лечение распространенного рака яичников представляет собой серьезную проблему. Помимо стандартной операции в объеме экстирпации матки с придатками и оментэктомии, в сочетании с тазовой и парааортальной лимфодиссекцией, зачастую требуется выполнение сложных расширенных хирургических вмешательств, сопровождающихся перитонеальным стриппингом, резекцией тонкой кишки, диафрагмы, а также спленэктомией [40]. Безусловно, возможность выполнения хирургических вмешательств таких объемов не поддается стандартизации и определяется в первую очередь опытом отдельных хирургов и отдельных клиник.

Безусловно, качество хирургического лечения имеет важнейшее значение. Контроль качества оперативного пособия и его стандартизация становятся самостоятельным предметом клинических исследований, а выживаемость больных может различаться более чем на 20 % в клиниках, работающих в одинаковых системах здравоохранения, имеющих схожее техническое обеспечение и следующих общим стандартам комбинированного лечения [11]. Ряд исследований демонстрируют, что ключевыми прогностическими параметрами могут являться не факторы, связанные с пациентом, а опыт хирурга и количество выполняемых им в год операций [7,10,18].

Значимость фактора хирурга подчеркивается и работами Axtell A. et al. [7]. При обзоре результатов хирургического лечения выявлены значительные различия в частоте выполнения оптимальных циторедукций в зависимости от специализации стационара. В случае проведения операций общими хирургами вмешательство получается оптимальным в 25% случаев, в то время как в специализированных центрах, где оперируют квалифицированные онкогинекологи, этот показатель гораздо выше – до 92% [19, 50]. Европейское Общество Онкогинекологов (ESGO) в 2016 г. представило свои рекомендации по оценке качества хирургического лечения в онкогинекологических центрах, занимающихся лечением поздних стадий рака яичников. 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. [45].

В последние годы возрос интерес к проведению «агрессивных» комбинированных оперативных вмешательств у больных раком яичников III–IV стадий с целью максимального удаления опухолевых масс и увеличения эффективности последующих методов лечения.

Понимание того факта, что от размеров остаточной опухоли зависит продолжительность жизни пациентки, заставило хирургов разрабатывать и внедрять комбинированные и агрессивные операции. Ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что выполнение агрессивных хирур-

гических вмешательств способствует существенному улучшению выживаемости больных распространенным раком яичников, даже имеющих IV стадию заболевания. Chi D.S. et al. из Memorial Sloan Kettering Cancer Center сравнили результаты лечения больных раком яичников до и после внедрения в практику гинекологического отделения расширенных хирургических вмешательств на верхнем этаже брюшной полости. Объемы операций включали резекцию диафрагмы, желудка, печени, поджелудочной железы и др. Авторам удалось продемонстрировать повышение медианы выживаемости с 43 до 54 мес. ($p = 0,03$) [13].

Salani R. et al. провели ретроспективную оценку результатов агрессивного хирургического лечения, в ходе которой было отмечено, что только 22% пациенток с диссеминированным раком яичников были прооперированы без визуальной остаточной опухоли [50]. Основным результатом (до 70% всех больных с III и IV стадиями) сводился к оптимальной циторедукции с измеряемой остаточной опухолью размером <1 см. Аналогичные сведения были получены в 2008 г. Eisenhauer E.L. et al. [19].

В 2011 г. Harter P. et al. опубликовали результаты анализа последовательного внедрения расширенных хирургических вмешательств при раке яичников, в который было включено 396 пациенток, проходивших лечение в период с 1997 по 2008 гг. Было отмечено последовательное увеличение частоты оптимальных и полных циторедукций, вместе с которой улучшались и отдаленные результаты 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 [30].

В настоящее время ведется множество дискуссий о роли системной лимфаденэктомии в достижении оптимальной циторедукции и проведении адекватного хирургического стадирования заболевания. Показано, что даже при локализации процесса в малом тазу практически в 20 % наблюдается метастатическое поражение тазовых или парааортальных лимфоузлов, в то время как при III стадии процесса уже более чем в 81 % отмечаются вторичные изменения в регионарных лимфатических узлах, в том числе и при отсутствии их увеличения при пальпаторном исследовании во время операционной ревизии [29,43]. В 2007 г. Chan J.K. et al. завершили исследование, в котором проведен анализ отдаленных результатов лечения 13 918 больных раком яичников III–IV стадий в зависимости от объема выполненной лимфаденэктомии. Отмечено, что 5-летняя общая выживаемость коррелирует с количеством удаленных лимфоузлов [12]. В 2010 г. были представлены результаты статистического анализа трех проспективных рандомизированных клинических исследований Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR 3, 5, 7), рассматривающих эффективность лимфаден-

эктомии при лечении диссеминированного рака яичников. На основании результатов лечения 1 924 больных было сделано заключение, что лимфаденэктомия значительно повышала выживаемость при отсутствии макроскопических остаточных опухолей во время хирургического вмешательства [18,20,30]. В то же время результаты исследования Panici P.V. et al. (2005) продемонстрировали, что у больных раком яичников III стадии осуществление тотальной лимфаденэктомии приводит к отдалению прогрессирования заболевания на 7 мес., однако даже в случае оптимального удаления опухоли не способствует улучшению общей выживаемости [47]. Аналогичные данные получены и некоторыми другими авторами. Так, при анализе уровня 5-летней общей выживаемости и медианы выживаемости Hacker N.F. et al. (2008) статистически значимых различий у больных, которым производилась системная лимфаденэктомия, получено не было. Уровень 5-летней общей выживаемости в основной и контрольной группах составил 48,5 и 47 %, медиана выживаемости – 58,7 и 56,3 мес. соответственно [28].

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.

Споры в отношении целесообразности обширных комбинированных операций ведутся давно и не прекратились по сей день. Отмечается, что выполнение комбинированных и сверхрасширенных операций, вплоть до тотальной экзентерации таза, требует не только высокой хирургической техники, но и адекватного анестезиологического и технического обеспечения. Значительное расширение объема хирургического вмешательства требует одновременного совершенствования хирургического инструментария, анестезиологического и реанимационного сопровождения больных, а также методик лечения интра- и послеоперационных осложнений [44, 47]. 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 [6,35,41]. Кроме того, критики агрессивной хирургии утверждают, что исход лечения определяют именно биологические особенности злокачественного новообразования, а не выполнение хирургического вмешательства. В соответствии с этой точкой зрения прогноз заболевания определяется не радикальностью хирургического лечения, а свойствами самой опухоли.

Аргументы в пользу особенностей биологии опухоли основываются на двух клинически значимых моментах. Во-первых, значительная часть больных, оперированных оптимально, исходно, еще до операции имела меньшую распространенность опухоли. Во-вторых, менее агрессивные опухоли лучше поддаются резекции в связи с меньшей склонностью их к инвазии и метастазированию и/или высокочувствительны к химиотерапии [16].

Horowitz N.S. et al. опубликовали результаты исследования, посвященного оценке влияния полной циторедукции на пятилетнюю выживаемость пациенток в зависимости от исходной распространенности опухолевого процесса, а также от сложности оперативного вмешательства [31]. Суммарно в исследовании приняло участие 4312 пациенток с III—IV стадиями. 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 (опухолевый 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. 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 [8].

В 2005 г. Crawford S.C. et al. 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. 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 [17].

Наиболее значимым аргументом противников агрессивных хирургических вмешательств является высокая частота осложнений, часто очень тяжелых, которые наблюдаются после подобного рода операций. Стремление к минимизации остаточной опухоли и использование агрессивных хирургических методов неизбежно связаны с ростом числа осложнений и

летальности. Частота возникновения послеоперационных осложнений, по данным различных авторов, варьирует от 11 до 67%. Столь широкий разброс может быть связан как с существованием неодинаковых подходов к отбору больных для хирургического лечения, так и с вариативностью степени развития и агрессивности хирургии в различных стационарах. С целью изучения послеоперационной летальности, определенной как смерть от любой причины в течение 30 дней, Gerestein C.G. et al. (2009) провели систематический обзор литературы, включающей данные об осложнениях и смерти, возникших после выполнения первичных циторедуктивных операций у больных с поздними стадиями рака яичников [24]. Сделан вывод о том, что послеоперационные осложнения и смертность зависят не только от возраста, общего состояния больной и наличия сопутствующих заболеваний, а в основном от агрессивности и длительности хирургического вмешательства. Анализ летальных исходов продемонстрировал, что причины возникновения смерти крайне неоднородны. Отмечено, что хирургические осложнения составляли лишь около 23%, а преобладали общие осложнения – тромбоэмболия легочной артерии (11%), легочная (18%) и сердечная (13%) недостаточность. Наиболее часто смертельные осложнения развивались у пожилых пациенток и после продолжительных оперативных вмешательств [4,25].

В исследованиях Marszalek A. et al. проанализированы результаты лечения 340 больных раком яичников III–IV стадий [38]. С 2001 г. стандартной практикой хирургического лечения в Memorial Sloan Kettering Cancer Center стали расширенные хирургические вмешательства при раке яичников, включающие выполнение резекций диафрагмы, спленэктомии, дистальной панкреатэктомии, резекций печени и т. д. При этом расширение объема оперативного вмешательства сопровождалось значимым повышением интраоперационной кровопотери, частоты развития инфекционных осложнений, а также времени проведения оперативного вмешательства [9]. Анализ осложнений проводился с использованием шкалы The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center surgical secondary events grading system. В одном случае оперативное вмешательство осложнилось пневмотораксом, в 3 наблюдениях возникли послеоперационные осложнения. Двум больным потребовались повторные операции (в одном случае в связи с послеоперационным кровотечением, в другом – по поводу абсцесса брюшной полости), одна пациентка умерла на 18-е сутки после циторедукции от полиорганной недостаточности на фоне двустороннего плеврита и паренхимальных метастазов в печень [38].

При анализе результатов лечения 305 больных распространенным раком яичников в условиях 9 крупных онкологических центров Франции, которым выполнялась задняя эвисцерация малого таза, из них 273 (89,5 %) пациенткам – по поводу первичного диссеминированного рака яичников, 32 (10,5 %) – по поводу рецидива процесса, было установлено, что у 82

(26,9 %) больных наблюдались послеоперационные осложнения, что в 27 (8,8 %) случаях потребовало выполнения повторных вмешательств [32]. В исследовании, проведенном Mandato V.D. et al., оценивались результаты лечения и объемы оперативных вмешательств у 52 больных раком яичников с вовлечением в процесс тонкой и/или толстой кишки [37]. Анализ течения послеоперационного периода показал, что 6 пациенткам потребовались повторные вмешательства в связи с развившимися тяжелыми осложнениями. У 2 пациенток была выявлена перфорация толстой кишки, вне зоны анастомоза, обусловленная аблацией имплантационных метастазов толстой кишки. В 2 случаях показанием к повторному вмешательству явилось послеоперационное кровотечение, в одном – перфорация тонкой кишки, обусловленная панкреатитом, в одном случае – эвентрация. У одной пациентки на 6-е сутки после операции был диагностирован острый инфаркт миокарда, в 2 случаях – тромбоэмболия легочной артерии.

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что высокий уровень осложнений требует более тщательного отбора пациенток для выполнения подобного рода хирургических вмешательств при распространенном раке яичников [37]. Aletti G. et al. предложили систему оценки сложности хирургического вмешательства в зависимости от набора необходимых этапов и степени распространенности опухолевого процесса. Каждому этапу присваивался рейтинг от 1 до 3 баллов. Один балл начислялся за выполнение каждого из следующих этапов: экстирпации матки с придатками, удаления большого сальника, тазовой лимфодиссекции, парааортальной лимфодиссекции, тазовой перитонеумэктомии, абдоминальной перитонеумэктомии, резекции тонкой кишки; 2 балла – за выполнение резекции диафрагмы, спленэктомии, резекции печени; 3 балла – за выполнение резекции прямой кишки. Если суммарно сложность планируемого вмешательства составляет 8 баллов и более – оно считается неоправданным, 3 балла и менее – обязательным к выполнению. Остальные случаи рассматриваются индивидуально [4]. По мнению ряда авторов, необходимость резекции двух и более органов брюшной полости является основанием для отказа от операции и проведения таким больным предоперационной химиотерапии [26,37,39].

В то же время многие авторы считают, что 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 привле-

чением специалистов смежных специальностей, например сосудистых хирургов и т. д. [9,21,25].

Таким образом, 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 рака яичников. С другой стороны, технические трудности, зачастую не позволяющие выполнить циторедуктивную операцию в оптимальном объеме, высокая доля пациенток, находящихся в тяжелом состоянии на момент постановки диагноза, а также высокая морбидность и летальность больных после расширенных резекций органов брюшной полости обусловили интерес к внедрению неоадьювантной химиотерапии в практику лечения распространенного рака яичников [24,49].

Поступила 27.12.22

Ցիտոռեդուկտիվ վիրահատությունները ձվարանների տարածված քաղցկեղի համակցված բուժման մեջ

Ար.Գ.Ջիլավյան, Գ.Ա. Ջիլավյան

Ցիտոռեդուկտիվ վիրաբուժության նպատակն է հասնել առավելագույն ցիտոռեդուկցիայի (առանց մնացորդային ուռուցքի): Վիրահատությունների բաժանումն ամբողջական ցիտոռեդուկտիվ վիրահատությունների, օպտիմալ ցիտոռեդուկտիվ վիրահատությունների և ոչ օպտիմալ վիրահատությունների ներկայումս ամենաընդունելին է բազմաթիվ հետազոտողների կողմից: Այսպիսով, անցկացված փորձարկումներում հիվանդների բուժման արդյունքների համեմատությունն առաջատար ուռուցքաբանական կլինիկաների փորձի հետ համոզիչ ցույց է տալիս, որ առաջնային ցիտոռեդուկցիան պետք է լինի զարգացած ձվարանների քաղցկեղով հիվանդների խնամքի ստանդարտը:

Cytoreductive Surgery in Combined Treatment of Disseminated Ovarian Cancer

Ar. G. Jilavyan, G. A. Jilavyan

The goal of cytoreductive surgery is to achieve maximum cytoreduction (no residual tumor). The division of surgeries into complete cytoreductive surgeries, optimal cytoreductive surgeries, and non-optimal surgeries is currently the most acceptable by many researchers. Thus, a comparison of the results of treatment of patients in the conducted randomized trials with the experience of leading oncological clinics convincingly indicates that it is primary cytoreduction that should be the standard of care for patients with advanced ovarian cancer.

Литература

1. *Кормоиш Н.Г.* Геометрия остаточной опухоли у диссеминированных больных раком яичников. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ. Материалы съезда. М., 2010; абстр 1126.
2. *Максимов С.Я. и др.* Практическая онкология, 2016, т. 17, 3, с.184 -199.
3. *Тюляндина А. С., Румянцев А. А., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М., Тюляндин С. А.* Ретроспективный анализ отдаленных результатов применения первичной циторедукции и предоперационной химиотерапии на первом этапе лечения больных III - IV стадий рака яичника. Злокачественные опухоли, 2018, 3, с.86-94
4. *Aletti G. D., Santillan A., Eisenhauer E. L., Hu J., Aletti G., Podratz K. C. et al.* A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol. Oncol.*, 2007, 107(1): 99–106.
5. *Angarita A. M., Stone R., Temkin S. M., Levinson K., Fader A. N., Tanner E. J.* The Use of "Optimal Cytoreduction" Nomenclature in Ovarian Cancer Literature: Can We Move Toward a More Optimal Classification System? *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2016, 26(8): 1421–7. doi: 10.1097/IGC.0000000000000796.
6. *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.
7. *Axtell A. E., Lee M. H., Bristow R. E., Dowdy S. C., Cliby W. A., Raman S. 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, 25(4): 384–389.
8. *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.
9. *Bristow R. E., Chang J., Ziogas A. et al.* High-volume ovarian cancer care: survival impact and disparities in access for advanced-stage disease. *Gynecol. Oncol.*, 2014, 132(2):403–10.
10. *Bristow R. E., Chang J., Ziogas A. et al.* Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. *J. Am. Coll. Surg.*, 2015, 220(5): 940–50.
11. *Bristow R. E., Tomacruz R. S., Armstrong D. K., Trimble E. L., Montz F. J.* Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2002, 20(5): 1248–59.
12. *Chan J. K., Urban R., Hu J.M., Shin J. Y., Husain A., Teng N. N., Berek J. S., Osann K., Kapp D. S.* The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13 918 patients. *Br. J. Cancer.*, 2007, vol. 96, pp. 1817–1822.
13. *Chi D. S., Eisenhauer E. L., Zivanovic O. et al.* Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol. Oncol.*, 2009, 114(1):26–31.
14. *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.
15. *Colombo N., Peiretti M., Parma G., Lapresa M., Mancari R., Carinelli S., Sessa C., Castiglione M.* Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2010, vol. 21, Suppl. 5, pp. 23–30. doi: 10.1093/annonc/mdq244.

16. *Covens A. L.* A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2000, 78:269–74.
17. *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.
18. *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: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*, 2009, 115(6): 1234–44.
19. *Eisenhauer E. L., Abu-Rustum N. R., Sonoda Y. et al.* The effect of maximum surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2008, 108:276–81.
20. *Eisenkop S. M., Friedman R. L., Wang H. J.* Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol. Oncol.*, 1998, 69(2): 103–8. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al., *CA Cancer J. Clin.*, 2006, 56: pp. 106–130.
21. *Eisenkop S. M., Spirtos N. M.* What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol. Oncol.*, 2001, 82(3):489–97.
22. *Eng K. H., Morrell K., Starbuck K., Spring-Robinson C., Khan A., Cleason D. et al.* Prognostic value of miliary versus non-miliary sub-staging in advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2017, 146(1): 52–7.
23. *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.
24. *Gerestein C. G., Damhuis R. A. M., Burger C. W., Kooia G. S.* Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol. Oncol.* 2009, 114(3):523–7.
25. *Gerestein C. G., Nieuwenhuijzen-de Boer G. M., Eijkemans M. J. et al.* Prediction of 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. *Eur. J. Cancer*, 2010, 46(1):102–9.
26. *Giannopoulos T., Butler-Manuel S., Taylor A.* Clinical outcomes of neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2006, vol. 27, N 1, pp. 25–28.
27. *Giorgio A., Cardi M., Biacchi D., Sibio S., Accarpio F., Ciardi A., Cornali T., Framarino M., Sammartino P.* Depth of colorectal-wall invasion and lymph-node involvement as major outcome factors in uencing surgical strategy in patients with advanced and recurrent ovarian cancer with diffuse peritoneal metastases. *World J. Surg. Oncol.*, 2013, vol. 11, p 64–72. doi: 10.1186/1477-7819-11-64.
28. *Hacker N. F., Valmadre S., Robertson G.* Management of retroperitoneal lymph nodes in advanced ovarian cancer. *J. Gynecol. Cancer*, 2008, 18(1):7–10.
29. *Harter P., Gnauert K., Hils R., Lehmann T. G., Fisseler-Eckhoff A., Traut A., du Bois A.* Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2007, vol. 17, pp. 1238–1244.
30. *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.
31. *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.

32. Houvenaeghel G., Gutowski M., Buttarelli M., Cuisenier J., Nar-ducci F., Dalle C., Ferron G., Morice P., Meeus P., Stockle E., Bannier M., Lambaudie E., Rouanet P., Fraisse J., Leblanc E., Dauplat J., Querleu D., Martel P., Castaigne D. Modified Posterior Pelvic Exenteration for Ovarian Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.*, 2009, vol. 19, issue 5, pp. 968–973. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a7f38b.
33. Kang S., Jong Y. H., Hwang J. H. *et al.* Is neo-adjuvant chemotherapy a “waiver” of extensive upper abdominal surgery in advanced epithelial ovarian cancer? *Ann. Surg. Oncol.*, 2011, 18(13):3824–7.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Mandato V. D., Abrate M., De Iaco P., Pirillo D., Ciarlini G., Leoni M., Commerci G., Ventura A., Lenzi B., Amadori A., Rosati F., Martinello R., De Palma R., Ventura C., Belotti L. M., Formisano D., La Sala G. B. Clinical governance network for clinical audit to improve quality in epithelial ovarian cancer management. *J. Ovarian Res.* 2013, vol. 6, pp. 19–26. doi: 10.1186/1757-2215-6-19.
38. Marszalek A., Alran S., Scholl S. *et al.* Outcome in Advanced Ovarian Cancer Following an Appropriate and Comprehensive Effort at Up- front Cytoreduction: A Twenty-Year Experience in a Single Cancer Institute. *Int. J. Surg. Oncol.*, 2010, 2010: 214919. doi: 10.1155/2010/214919.
39. Morice P., Dubernard G., Rey A. *et al.* Results of interval debulking surgery in advanced ovarian carcinoma. *J. Am. Coll. Surg.*, 2003, vol. 197, N 6, pp. 955–963.
40. Morrison J., Haldar K., Kehoe S., Lawrie T. A Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer (Review). *The Cochrane Collaboration*. Published by JohnWiley& Sons, Ltd, 2012.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Onda T., Yoshikawa H. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2011, vol. 11, pp. 1053–1067. doi: 10.1586/era.11.24. Review.
45. 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.
46. *Ovarian cancer*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2010. vol. 2, www.nccn.org.
47. Panici P. B., Maggioni A., Hacker N. *et al.* Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced

- ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005, vol. 97, pp. 560–566.
48. *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.
49. *Shah M. M., Estes J. M., Alvarez R. D.* No Residual Disease: The New Definition for Optimal Cytoreduction in Ovarian Cancer? *Clin. Ovarian & Other Gynecol. Cancer*, 2012, 5(2): 45–7.
50. *Salani R., Axtell A., Gerard M. et al.* Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2008, 108:271–5.
51. *Sugarbaker P. H., Chang D.* Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann. Surg. Oncol.*, 1999, vol. 6, pp. 727–731.
52. *Vergote I., De Wever I., Tjalma W., Van Gramberen M., Decloedt J., van Dam P.* Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol. Oncol.*, 1998, 71(3): 431–6.
53. *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.
54. *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.
55. *Whitney C. W., Spirtos N.* Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. 2010 January.