

*И.В. Берлев<sup>1,2</sup>, А.М. Карачун<sup>1,2</sup>, Т.В. Городнова, А.А. Доманский, Ю.В. Пелипась, К.Д. Гусейнов, З.Н. Ибрагимов, А.П. Соколенко, М.Г. Яковлева, А.О. Иванцов, И.Е. Мешкова, Е.А. Некрасова, А.А. Сидорук<sup>1,2</sup>, О.А. Смирнова, Н.Э. Бондарев, О.Е. Лавринович, Н.С. Матвеева, Н.А. Микая, Е.А. Ульрих<sup>1,2</sup>, А.Ф. Урманчеева<sup>1,2</sup>, А.М. Беляев<sup>1,2</sup>*

## Циторедуктивные операции с перитонэктомией у больных раком яичников: технические аспекты и непосредственные результаты

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

**Результаты многочисленных ретроспективных исследований подтвердили, что степень циторедукции и величина остаточной опухоли после первичной операции являются наиболее важными факторами, влияющими на общую продолжительность жизни, а также время до прогрессирования у больных раком яичников (РЯ).**

**В статье представлены непосредственные результаты первых 16 обширных циторедуктивных операций при распространенном РЯ, выполненных на онкогинекологическом отделении НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова.**

**Ключевые слова:** рак яичников, циторедуктивные операции, непосредственные результаты

### Введение

Несмотря на успехи современной онкологии 75% эпителиального рака яичников (РЯ) диагностируется на III-IV стадии [6]. Основой лечения распространенного РЯ остается комбинация хирургического и химиотерапевтического этапа.

Главная особенность метастазирования РЯ — это обширное поражение брюшины малого таза и брюшной полости [10]. Пол Шугабейкер (Paul Sugarbaker) подошёл к перитонеальному канцероматозу как к местнораспространённому интраперитонеальному заболеванию, а не метастатическому процессу. Работы Пола Шугабейкера стали своего рода революцией в хирургии распространённого опухолевого процесса, где стандартные и комбинированные операции стали дополняться полным удалением париетальной брюшины [11-13].

Результаты многочисленных ретроспективных исследований подтвердили, что степень циторедукции и величина остаточной опухоли после первичной операции являются наиболее важными факторами, влияющими на общую продолжительность жизни, а также время до прогрессирования у больных РЯ [3,5,9].

Стремление к минимизации остаточной опухоли и использование агрессивных хирургических методов неизбежно связано с ростом числа осложнений и летальности, а осложнения могут задерживать проведение химиотерапевтического этапа комбинированного лечения. Многие исследования демонстрируют прогностическую значимость интервала между циторедуктивной операцией и началом послеоперационной химиотерапии [4, 7, 14, 15].

Кроме того, при обсуждении достоинств и недостатков выполнения агрессивных циторедуктивных операций необходимо учитывать и качество жизни пациенток [3].

### Материалы и методы

В проспективное нерандомизированное исследование вошли 16 больных распространенным РЯ, которые лечились в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова с августа по декабрь 2017 года. Подробная характеристика пациенток представлена в табл. 1.

**Таблица 1. Характеристика пациенток, вошедших в исследование**

Клиническая характеристика	Больные РЯ (n=16)
Возраст, медиана, лет	60
Первичная циторедукция Клиническая стадия (FIGO): IIIС IVА-В	6 (37,5%) 3 (50%) 3 (950%)
Интервальная циторедукция Клиническая стадия (FIGO): IIIС IVА-В	10 (62,5%) 6 (60%) 4 (40%)
Гистологические типы опухоли: Серозный рак Муцинозный рак	15 (94%) 1 (6%)
Уровень СА 125, Ед/мл 0-500 500-5000 >5000	2 (12%) 11 (69%) 3 (19%)
Асцит, мл < 1000 > 1000	3 (19%) 13 (81%)
Индекс перитонеального канцероматоза (PCI) по данным диагностической лапароскопии ≤10 11-15 Медиана	9 (56%) 7 (44%) 10

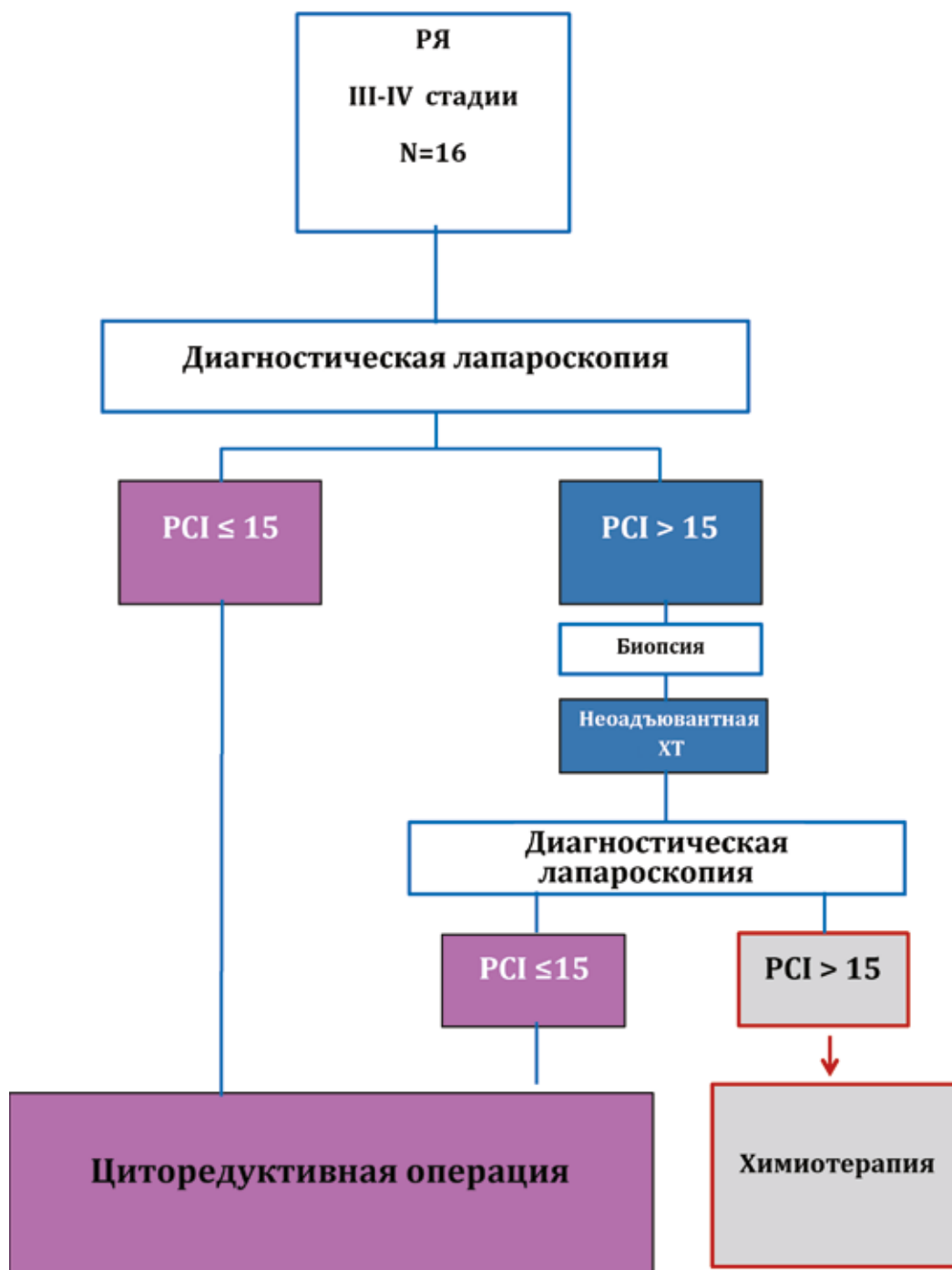


Рис. 1. Дизайн исследования

У всех пациенток выполняли оценку вероятности выполнения оптимальной циторедукции при помощи диагностической лапароскопии, когда оценивали индекс перитонеального канцероматоза (PCI). Для этого брюшная полость разделялась на 13 зон и степень распространенности оценивается по каждой зоне в интервале от 0 до 3 (в зависимости от размера опухолевых имплантов). При сумме баллов PCI ≤ 15 конверсировались в лапаротомию, с последующим выполнением циторедуктивной операции. В этом случае добивались полного удаления опухолевой ткани. При наличии висцерального канцероматоза и суммарного количества баллов 15 ограничивались выполнением биопсии опухоли, и пациентка в дальнейшем проходила 3-4 курса неoadъювантной химиотерапии. В таком случае,

после окончания неoadъювантной химиотерапии выполнялась сначала клиническая оценка ответа на проведенное лечение, а затем также выполнялась диагностическая лапароскопия с оценкой индекса PCI. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Ведение больных в послеоперационном периоде вне зависимости от объема хирургического лечения осуществлялось в соответствии с принятым в клинике единым протоколом. Любые отклонения от нормального течения послеоперационного периода в сроки до 30 суток документировались, систематизировались и анализировались в соответствии с классификацией послеоперационных осложнений клиники Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, опубликованной ранее в других исследованиях [1, 2, 8].

В табл. 2 приведен русифицированный вариант классификации хирургических осложнений.

**Таблица 2. Классификация хирургических осложнений клиники Memorial Sloan-Kettering Cancer Center**

Степень	Определение
0	Нет осложнений в течение 30 дней послеоперационного периода
1	Коррекция требует использования пероральных препаратов и/или манипуляций в кровати больного. Сюда же относится лечение раневой инфекции
2	Коррекция требует использования гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания
3	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство
4	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС), требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа, длительной реабилитации
5	Смерть больного

С целью оценки влияния проводимого лечения на качество жизни (КЖ), больные РЯ отвечали на русскоязычные опросники Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment Cancer (EORTC)) — общий опросник EQ-5D и специальный опросник EORTC QLQ-C30. Каждая из анкет была разделена на функциональную и симптоматическую шкалы, результаты ответов отражались в баллах. При оценке функционального статуса большее количество баллов соответствовало лучшему качеству жизни, в симптоматической шкале — наоборот. Первый раз комбинацию анкет пациентки заполняли за сутки до операции, далее на 3, 7 и 30 сутки после операции. Все данные, полученные при заполнении опросников, были проанализированы в соответствии с рекомендациями для обработки данных EORTC Group.

Оценивали время старта послеоперационной химиотерапии, используя критерии, представленные в исследовании I. Vergote, где критическим значением выбран интервал в 28 дней [14].

### Результаты

Средняя продолжительность оперативных вмешательств составила 376,8±6,4 минут. При

этом минимальное время операции равнялось 210 минутам, максимальное — 610 минутам. Важно отметить, что в процессе получения опыта выполнения операций наблюдался тренд снижения времени их проведения (рис. 2).

Средний объем интраоперационной кровопотери, как один из косвенных показателей травматичности операции, в общей группе больных составил 820,5±80 мл. Минимальный объемом кровопотери составил 550 мл, максимальный — 1500 мл. Наши результаты сопоставимы с данными зарубежных авторов, где средний объем кровопотери составил 950 мл [12, 13].

При проведении циторедуктивных операции выполняли комбинированные хирургические вмешательства: экстирпацию матки с придатками, оментэктомия дополняли резекцией толстого и тонкого кишечника, тотальной перитонэктомией, парциальной резекцией диафрагмы, удалением/резекцией смежных органов (табл. 3).

**Таблица 3. Объем хирургического лечения у 16 больных РЯ**

Объем	Первичная циторедукция	Интервальная циторедукция
Экстирпация матки с придатками. Оментэктомия. Перитонэктомия малого таза.	-	2
Дополненная Забрюшинной лимфаденэктомией	-	1
Комбинированная задняя супралаваторная экцентерация малого таза с перитонэктомией	2	4
Дополненные: Резекция тонкой кишки Резекция мочевого пузыря Резекция печени Спленэктомия Холецистэктомия Забрюшинная лимфаденэктомия Парциальная резекция диафрагмы	4	3
Всего	6	10
Гипертермическая химиоперфузия	2	2

### Время (минуты) выполнения циторедуктивных операций

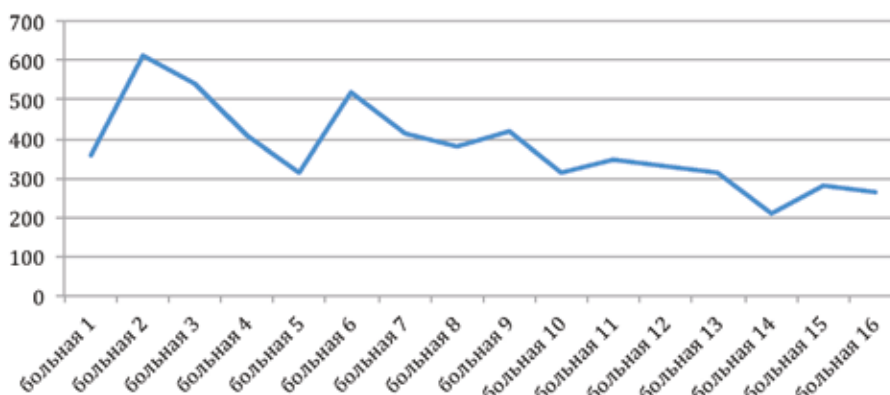


Рис. 2. Время выполнения циторедуктивных операций у больных РЯ

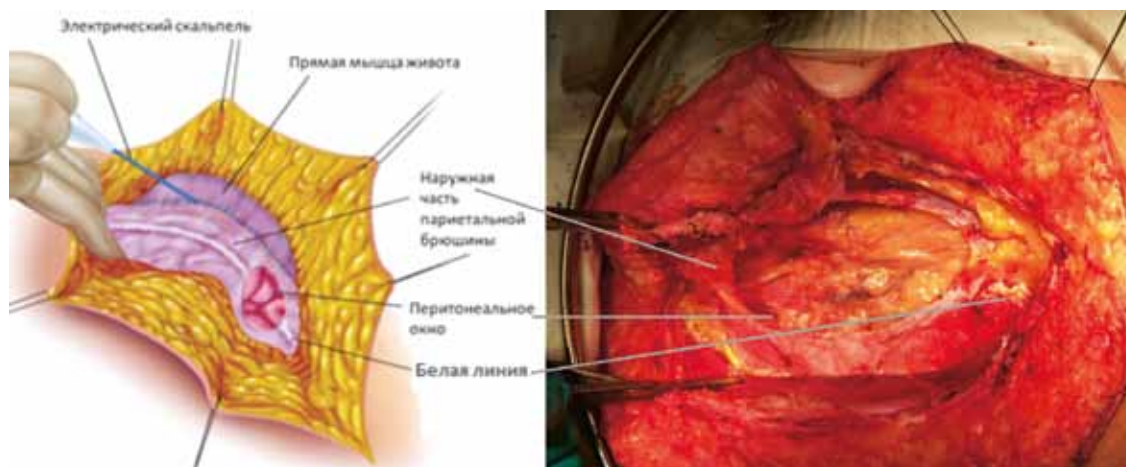


Рис. 3. Начало перитонэктомии. Формирование перитонеального окна: а- схема (Sugarbaker P) б- в ходе операции

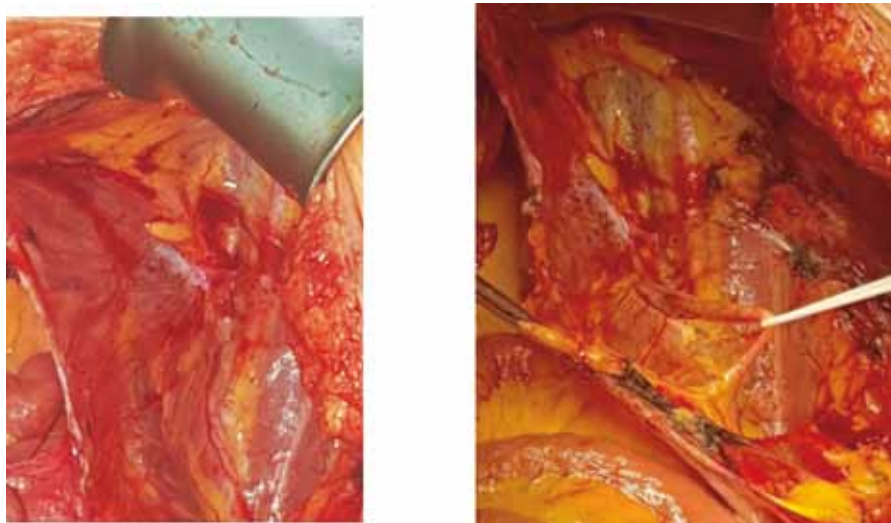


Рис. 4. Перитонэктомия правого фланга брюшной полости и малого таза — выделение мочеточников

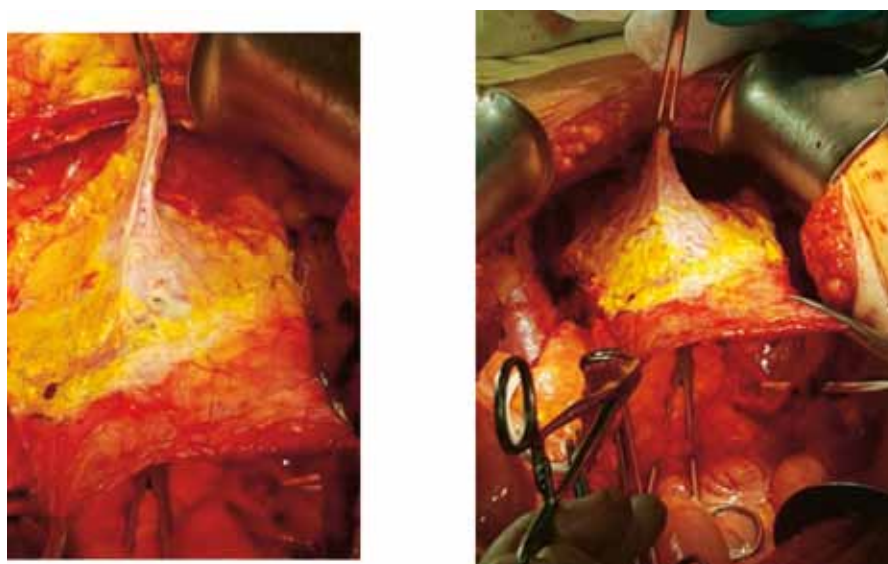


Рис. 5. Перитонэктомия малого таза — выделение мочевого пузыря. Зажим Аллиса наложен на мочевой проток, чтобы поднять мочевой пузырь, для выполнения перитонеумэктомии таза



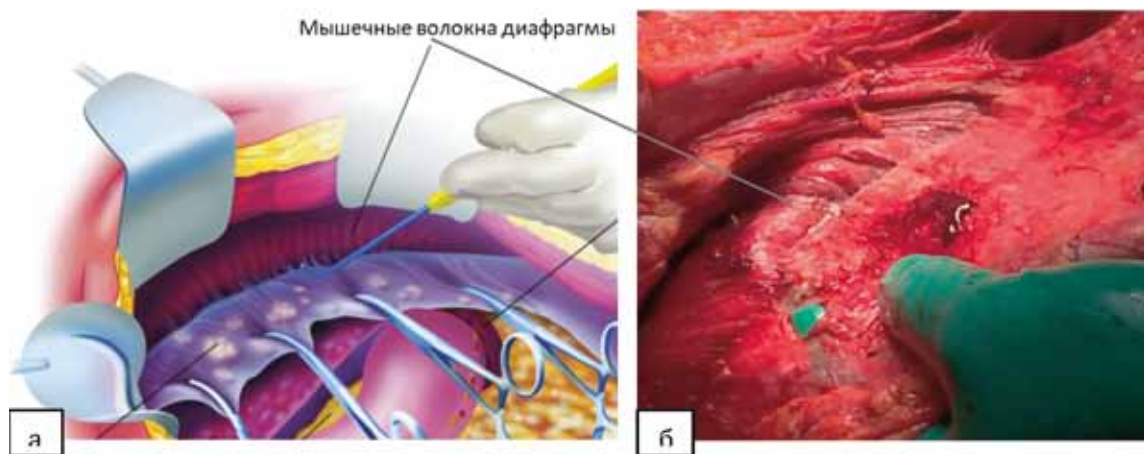


Рис. 6. Диссекция правого поддиафрагмального пространства: а-схема (Sugarbaker P.) б-диссекция правого поддиафрагмального пространства в медиальном направлении: пространство между переднебоковыми ножками нижних поддиафрагмальных сосудов и правой печеночной вены

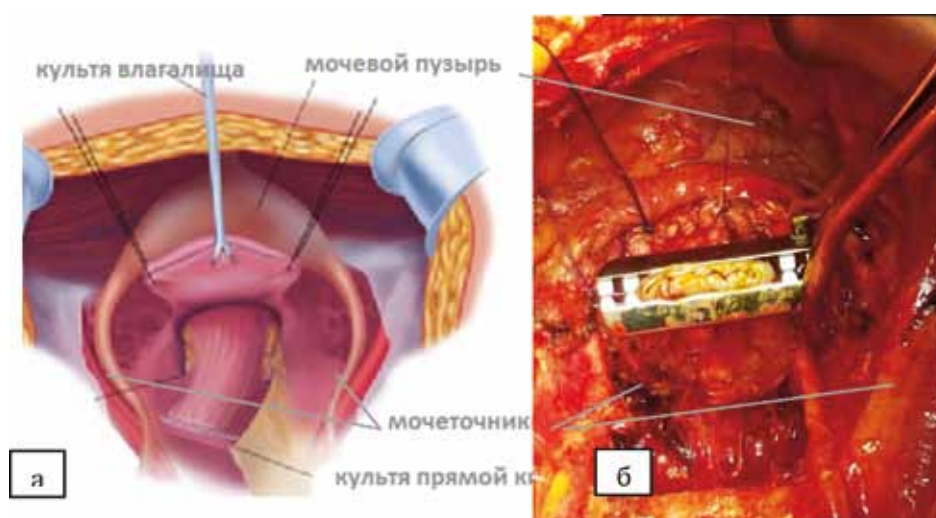


Рис. 7. Малый таз после удаления препарата: а — схема (Sugarbaker P.) б- культия влагалища ушита непрерывным швом, сформированная культия прямой кишки

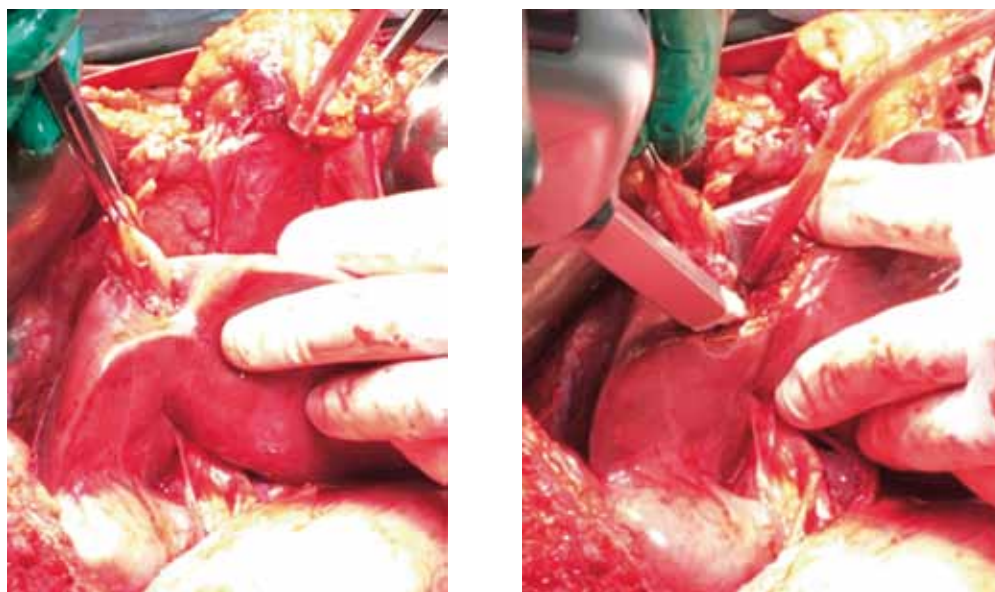


Рис. 8. Разделение печеночного моста

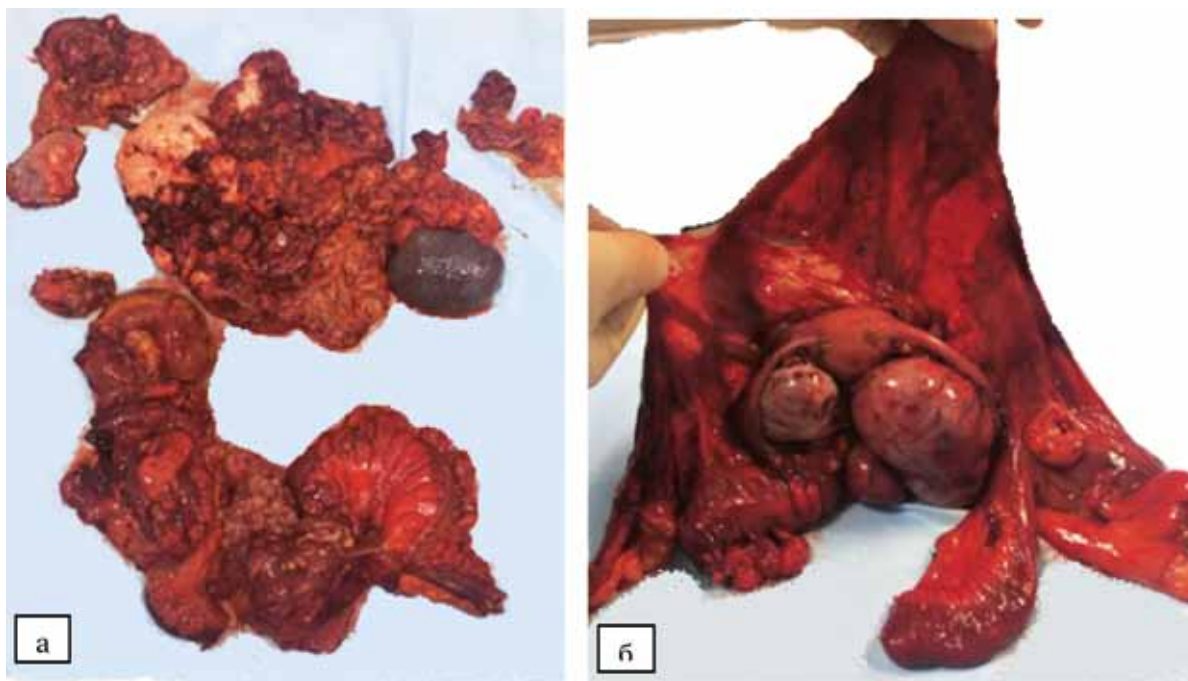


Рис. 9. Препараты: а- «en blok» (единым блоком): матка с придатками, прямая кишка, сигмовидная кишка, нисходящий отдел поперечно-ободочной кишки, париетальная брюшина брюшной полости, малого таза и диафрагмы, большой и малый сальник, желчный пузырь, круглая и серповидная связки печени, селезенка б- матка с придатками, ректосигмоидный отдел прямой кишки, паритальная брюшина малого таза

Процедура перитонэктомии представляет последовательную переднюю, тазовую, мезентериальную, поддиафрагмальную диссекцию париетальных листков брюшины. Первым важным этапом операции является тракция кожных лоскутов с формированием окна в брюшине (рис. 3). Значительно облегчает перитонэктомию выделение начальных 5–10 см брюшины передней брюшной стенки.

Важным этапом операции является разделение перинеального туннеля вокруг круглой печеночной связки, чтобы удалить метастазы пространства под круглой связкой печени (печеночный мост) (рис. 8). В послеоперационном периоде у 16 пациенток после циторедуктивных операций были диагностированы осложнения разной степени тяжести. В группе первичных циторедукций осложнения возникли у 3/6 (50%) пациентов, в то время как в группе интервальных — у 4/10 (40%). Все послеоперационные осложнения больных представлены в соответствии с классификацией клиники Memorial Sloan-Kettering Cancer Center в табл. 4. В структуре послеоперационных осложнений удельный вес тяжелых осложнений (3-4 степени) составил 19%. Наиболее часто встречались осложнения 1 степени (любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических вмешательств (допустимыми

терапевтическими режимами являются: противорвотные препараты, антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты)). Эта степень также включает раневую инфекцию, купированную «у постели больного».

Таблица 4. Структура послеоперационных осложнений в соответствии с классификацией клиники Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Больные РЯ	Степень осложнений				Всего
	1	2	3	4	
Первичная циторедукция (n=6)	1 (33%)	-	2 (67%)	-	3
Интервальная циторедукция (n=10)	3 (75%)	-	-	1 (25%)	4

Безусловно, в первую очередь хирургов во всем мире интересует частота несостоятельности швов анастомозов, как наиболее грозного осложнения. В нашем исследовании из 16 больных РЯ и 12 случаев с формированием анастомоза только в 1 случае зафиксирована несостоятельность аппаратного шва. Данное осложнение потребовало релапаротомии, разобщения анастомоза и санаций брюшной полости с наложением системы контролируемого отрицательного давления. Все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии, летальных исходов не было.

Анализ интервала между операцией и началом химиотерапии показал, что 7/16 (44%) пациенток начинали послеоперационную системную

**Таблица 5. Непосредственные результаты хирургического лечения больных РЯ (n=16)**

Критерии оценки	Количество пациенток
Остаточная опухоль (Классификация остаточных опухолей (CC) (Completeness of Cytoreduction Score, CC) CC 0 (Макроскопически остаточная опухоль не определяется) CC 1 (Остаточная опухоль общим размером менее 25 мм) CC 2-CC 3 (Остаточная опухоль общим размером более 25 мм)	14 (87,5%) 2 (12,5%) 0 (0%)
Кровопотеря, мл 500-1000 1000-1500 >1500	5 (31%) 11 (69%) 0 (0%)
Время операции, мин 210-360 360-480 >480	9 (56%) 4 (25%) 3 (19%)
Послеоперационные осложнения, баллы 0 1,2 3,4 5	9 (56%) 4 (25%) 3 (19%) 0 (0%)
Продолжительность госпитализации, дни* <14 14-20 20-30 >30	1 (6%) 7 (44%) 5 (31%) 3 (19%)
Начало послеоперационной химиотерапии, день На 14-21 день На 21-28 день >28 дня	6 (37%) 3 (19%) 7 (44%)

\*дни после операции

терапию позднее 28 дней, при этом диапазон составил от 31-45 дней. В то же время, большинство пациенток 9/16 (56%) начинали химиотерапию до 28 дня (табл. 5).

Если говорить об оценке КЖ, то только в начале наблюдения (3 и 7 сутки) зафиксировано снижение показателей качества жизни (по опроснику EORTC — QLQ — C 30) до среднего значения  $77,34 \pm 0,67$  %. Отмечалось нарастание общей слабости, ограничение в выполнении повседневных дел и значительных физических нагрузок, выраженность болевого синдрома. Общие данные непосредственных результатов хирургического лечения больных распространенным РЯ представлены в табл. 5.

*Работа поддержана грантом РФФИ 14-25-00111.*

#### ЛИТЕРАТУРА

- Chi D., Franklin C.C., Levine D.A. et al. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 94. — P. 650–654.
- Gerestein C., Nieuwenhuysende 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. — Vol. 46(1). — P. 102–129.
- Guidozzi F., Ball J.H.S. Extensive primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 1994. — Vol. 53. — P. 326–330.
- Hofstetter G., Concin N, Braicu I. et al. The time interval from surgery to start of chemotherapy significantly impacts prognosis in patients with advanced serous ovarian carcinoma — Analysis of patient data in the prospective OVCAD study // *Gynecol. Oncol.* — 2013. — Vol. 131(1). — P. 15–20.
- Hoskins W., Bundy B.N., Thigpen J.T. et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* — 1992. — Vol. 47. — P. 159–166.
- Karlsen M., Fagö-Olsen C., Høgdal E. et al. A novel index for preoperative, non-invasive prediction of macro-radical primary surgery in patients with stage IIIC-IV ovarian cancer—a part of the Danish prospective pelvic mass study // *Tumour Biol.* — 2016. — Vol. 37(9). — P. 12619-12626.
- Mahner S., Eulenburg C., Staehle A. et al. Prognostic impact of the time interval between primary surgery and chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer: analysis of prospective randomized phase III trials // *Eur. J. Cancer.* — 2013. — Vol. 49. — P. 142–149.
- Martin R., Brennan M.F., Jaques D.P. Quality of complication reporting in the surgical literature // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 235. — P. 803–813.
- Piver M., Lele S.B., Marchetti D.L. et al. The impact of aggressive debulking surgery and cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in stage III and IV ovarian carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 1988. — Vol. 6. — P. 983–989.
- Salani R., Axtell A., Gerardi M. et al. Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2008. — Vol. 108(2). — P. 271-275.
- Sugarbaker P. A perspective on clinical research strategies in carcinoma of the large bowel // *World J. Surg.* — 1991. — Vol. 15. — P. 609-616.
- Sugarbaker P., Jablonski K.A. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive sur-

- gery and intraperitoneal chemotherapy // *Ann. Surg.* — 1995. — Vol. 221. — P. 124-132.
13. Sugarbaker P. Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon // *Ann. Surg.* — 1994. — Vol. 219. — P. 109-111.
  14. Wright J., Doan T., McBride R. et al. Variability in chemotherapy delivery for elderly women with advanced stage ovarian cancer and its impact on survival // *Br. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 98. — P. 1197-1203.
  15. Wright J., Herzog T.J., Neugut A.I. et al. Effect of radical cytoreductive surgery on omission and delay of chemotherapy for advance-stage ovarian cancer // *Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 120. — P. 871-881.

Поступила в редакцию 15.02.2018 г.

*I.V. Berlev<sup>1,2</sup>, A.M. Karachun<sup>1,2</sup>, T.V. Gorodnova<sup>1</sup>,  
A.A. Domansky<sup>1</sup>, Yu.V. Pelipas<sup>1</sup>, K.D. Guseinov<sup>1</sup>,  
Z.N. Ibragimov<sup>1</sup>, A.P. Sokolenko<sup>1</sup>, M.G. Yakovleva<sup>1</sup>,  
A.O. Ivantso<sup>1</sup>, I.E. Meshkova<sup>1</sup>, E.A. Nekrasova<sup>1</sup>,  
A.A. Sidoruk<sup>1,2</sup>, O.A. Smirnova<sup>1</sup>, N.E. Bondarev<sup>1</sup>,  
O.E. Lavrinovich<sup>1</sup>, N.S. Matveeva<sup>1,2</sup>, N.A. Mikaya<sup>1</sup>,  
E.A. Ulrikh<sup>1,2</sup>, A.F. Urmancheeva<sup>1,2</sup>, A.M. Belyaev<sup>1,2</sup>*

### **Cytoreductive surgery with peritonectomy in patients with ovarian cancer: technical aspects and immediate results**

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-West State Medical University St. Petersburg

Results of numerous retrospective studies have confirmed that the degree of cytoreduction and the size of the residual tumor after the primary surgery are the most important factors affecting overall life expectancy as well as the time to progression in patients with ovarian cancer (OC). The article presents the immediate results of the first 16 extensive cytoreductive surgeries in advanced OC performed at the Oncogynecology Department of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology.

Key words: ovarian cancer, immediate results, cytoreductive surgery