

*Т.В. Городнова<sup>1</sup>, Х.Б. Котив<sup>1</sup>, С.В. Петрик<sup>1</sup>, А.П. Соколенко<sup>1</sup>, А.О. Иванцов<sup>1</sup>,  
К.Д. Гусейнов<sup>1</sup>, З.Н. Ибрагимов<sup>1</sup>, И.Е. Мешикова<sup>1</sup>, Е.А. Некрасова<sup>1</sup>, А.А. Сидорук<sup>1,2</sup>,  
О.А. Смирнова<sup>1</sup>, Н.Э. Бондарев<sup>1</sup>, О.Е. Лавринович<sup>1</sup>, Н.А. Микая<sup>1</sup>, Е.А. Ульрих<sup>1,2</sup>,  
А.Ф. Урманчеева<sup>1,2</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,2</sup>, А.М. Карачун<sup>1,2</sup>, А.М. Беляев<sup>1,2</sup>, И.В. Берлея<sup>1,2</sup>*

## Циторедуктивные операции при раке яичников: обзор литературы и анализ опыта клиники за тринадцать лет

<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

В статье представлен мировой опыт циторедуктивных операций при раке яичников по литературным данным, а также оценен тринадцатилетний опыт онкогинекологического отделения НМИЦ Н.Н. Петрова в лечении больных раком яичников (РЯ).

**Материалы и методы:** анализ результатов лечения за тринадцать лет предполагал сравнительную оценку результатов первичных и интервальных циторедуктивных операций у 213 больных РЯ. Для этого все пациенты, в зависимости от старта лечения, были разделены на две группы — группа больных распространенным РЯ, где лечение начиналось с неoadъювантной химиотерапии (ХТ) и группа больных распространенным РЯ, где на старте лечения выполнялась первичная циторедуктивная операция. В сформированных группах больных изучали отдаленные результаты лечения: бесплатиновый интервал (БПИ) и общую продолжительность жизни (ОПЖ).

**Результаты:** при изучении влияния количества курсов неoadъювантной ХТ на отдаленные результаты лечения установили, что наилучшие результаты по БПИ были получены в группе 3-х курсов неoadъювантной ХТ — БПИ составил 9,6 месяцев, в сравнении с 6,9 и 4,7 месяцев в группах 4-х и >5-ти курсов, хотя различия по группам не достигли статистически значимых различий ( $p=0,337$ ). Увеличение количества курсов послеоперационной ХТ, в нашем исследовании, так же статистически недостоверно оказывало негативное влияние на выживаемость: больных из группы неoadъювантной ХТ с >3 курсами послеоперационной ХТ БПИ составил 9,6 месяцев, против 11,7 месяцев у больных с проведенными 3 курсами ( $p=0,787$ ); ОПЖ составила 35,6 месяцев против 30,9 месяцев, соответственно ( $p=0,968$ ). Та же тенденция прослеживалась и у больных из группы первичной циторедукции: в группе больных с >3 курсами послеоперационной ХТ

БПИ составил 10,2 месяцев против 16,3 месяцев у больных с проведенными 3 курсами ( $p=0,312$ ); ОПЖ составила 54,4 месяца против 48,7 месяцев, соответственно ( $p=0,435$ ).

Оценка выживаемости по методу Каплана-Мейера выявила статистически значимое улучшение показателей ОПЖ для больных из группы первичной циторедукции (медиана продолжительности жизни 53,7 месяцев; 95% ДИ 41,9–73,6 месяцев) по сравнению с больными из группы неoadъювантной ХТ (медиана продолжительности жизни 33,0 месяцев; 95% ДИ 20,6–42,0 месяцев;  $p<0,000001$ ).

**Ключевые слова:** рак яичников, циторедуктивные операции, бесплатиновый интервал, продолжительность жизни, неoadъювантная химиотерапия

Объем остаточной опухоли после циторедуктивной операции при распространенном раке яичников (РЯ) остается основным прогностическим фактором. Однако изменение критериев оптимального размера остаточной опухоли на протяжении последних трех десятилетий от 2 см до микроскопического приводит порой к заблуждениям среди практикующих онкогинекологов (рис. 1).

Впервые принципы циторедуктивных операций при РЯ описал Джозеф Винсент Мейгс (Joseph Vincent Meigs) и первоначально понятие циторедукции подразумевало заведомо неполное удаление опухоли в силу технического несовершенства [1]. Затем, в 1975 году Томас Гриффитс (Tomas Griffiths), анализируя ретроспективные данные, продемонстрировал связь между размером остаточных опухолевых масс после первичной циторедуктивной операции и прогнозом и установил, что обширные резекции опухолевой массы более 1,5 см не повлияли на общую выживаемость [2]. Но, в 1992 году исследовательская группа под руководством Вильяма Хоскинса (W.J. Hoskins) опровергла сведения Гриффитса, разделив группы больных на наличие микроскопической опухоли, остаточной



Рис. 1. Эволюция понятия оптимальной циторедуктивной операции

Таблица 1. Классификации циторедуктивных операций по остаточной опухоли

Классификация остаточных опухолей (CC) (Completeness of Cytoreduction Score, CC)	Классификация остаточных опухолей (R)
CC-0 _____ Макроскопически остаточная опухоль не определяется	Rx: _____ Недостаточно данных для определения остаточной опухоли;
CC-1 _____ Остаточная опухоль общим размером менее 25 мм	R0: _____ Макроскопически остаточная опухоль не определяется, негативная цитология или не определяется микроскопически
CC-2 _____ Остаточная опухоль общим размером от 25 до 50 мм	R1: _____ Макроскопически остаточная опухоль не определяется, позитивная цитология или опухоль определяется микроскопически
CC-3 _____ Остаточная опухоль общим размером более 50 мм	R2a: _____ Остаточная опухоль общим размером ≤ 0.5 см
	R2b: _____ Остаточная опухоль общим размером > 0.5 см, но ≤ 2 см
	R2c: _____ Остаточная опухоль общим размером > 2 см

опухоли менее 2 см и более 2 см. Было установлено, что только объем остаточной опухоли менее 2 см коррелировал с общей выживаемостью. В течение долгого времени именно этот размер остаточной опухоли оставался главным критерием [3–5].

Позднее, в 2009 году, в самом крупном исследовании III фазы GOG 182 (4312 женщин) было показано, что наличие остаточной опухоли менее 1 см и остаточная опухоль более 1 см имеют достоверные отличия и в выживаемости без прогрессирования (16 и 13 месяцев соответственно) и в продолжительности жизни (44 и 30 месяцев соответственно) [6]. Многие другие исследователи подтверждали эти данные [7-9]. Тогда в 2010 году в соответствии с рекомендациями Национальной онкологической сети (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology), а также Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO) оптимальной считали циторедукцию, после выполнения которой максимальный размер остаточной опухоли не превышает 1 см [10, 11].

Однако, на сегодняшний день, Du Bios с соавторами, суммируя результаты 3-х проспективных исследований AGO–OVAR 3,5,7 заключили, что только полная циторедукция (размер оставшейся опухоли 0 см), вне зависимости от стадии заболевания, является основным фактором прогноза [12, 13]. Этому исследованию вторит метаанализ Роберта Бристова (Robert Bristow), который изучил 81 исследование и подтвердил, что в группе больных, с макроскопическим отсутствием остаточной опухоли общая выживаемость составила 33,9 месяцев против больных, тогда как в тех случаях, где оставались макроскопические очаги, выживаемость не превышала 22,7 мес. [14].

Применительно к циторедуктивным операциям используется R- классификация, как раздел TNM-классификации, где оценивается размер резидуальной опухоли. После хирургического лечения R-классификация требует тесного сотрудничества хирурга и морфолога. Случаи с макроскопически определяемой остаточной

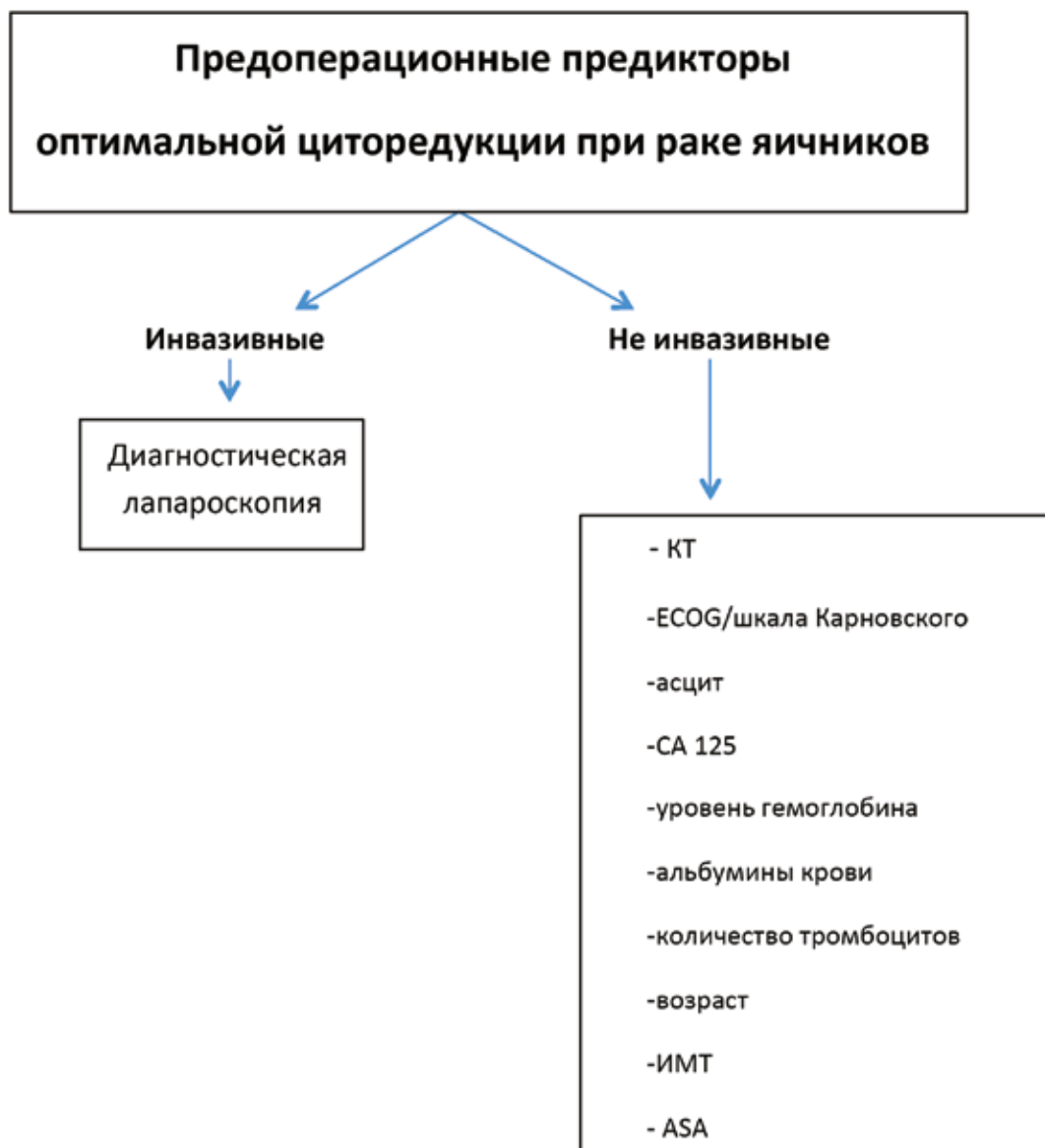


Рис. 2. Варианты предикторов выполнения оптимальной циторедукции

опухолью (R2) могут подразделяться на R2a (без микроскопического подтверждения) и R2b (микроскопически подтвержденные). R0 группа может включать больных как с M0, так и с M1. В последнем случае отдаленные метастазы, как и первичная опухоль, должны быть полностью удалены. Трудности с R-классификацией могут возникнуть при удалении опухоли по частям, а не «en bloc» (единым блоком). В таких случаях уместна категория Rx. Наличие микроскопически определяемой инвазивной опухоли по линии резекции классифицируется как R1, а в случае неинвазивной карциномы — R1(is). R-классификация тесно перекликается с классификацией CC, определенной Полом Шугабейкером в 1992 году (Paul H. Sugarbaker) (табл. 1).

По данным литературы, частота выполнения оптимальной циторедукции в ведущих клиниках мира колеблется от 20 до 80% [15-19]. На-

пример, по данным исследовательской группы под руководством Robert Bristow, основной результат (до 70% всех оперированных больных с III и IV стадиями) сводился к оптимальной циторедукции с измеряемой остаточной опухолью размером до 1 см [20]. Кроме того, они ретроспективно оценили результаты агрессивного хирургического лечения у больных РЯ и установили, что только 22% пациенток с диссеминированным РЯ удастся прооперировать без визуальной остаточной опухоли [20]. Поэтому, само по себе применение агрессивной хирургии не приводит к увеличению частоты выполнения операций с полным удалением визуально-определяемой опухоли у больных диссеминированным РЯ. Таким образом, из подавляющего числа публикаций на тему циторедуктивной хирургии, при распространенном РЯ очевиден самый важный вывод — во время проведения операции

**Таблица 2. Модель, предложенная Memorial Sloan Kettering Cancer Center и MD Anderson Cancer Center**

Предикторы	Относительный риск	Баллы
Возраст ≥ 60 лет	1,32	1
СА-125 ≥ 500 Ед/мл	1,47	1
Оценка по шкале American Society of Anesthesiologists 3–4 балла	3,23	3
Поражение забрюшинных лимфатических узлов над почечной ножкой > 1 см	1,59	1
Диффузное поражение тонкой кишки	1,87	1
Очаги в околоселезеночной области > 1 см	2,27	2
Очаги в брыжейке тонкой кишки > 1 см	2,28	2
Очаги в области корня верхней брыжеечной артерии > 1 см	2,4	2
Поражение малого сальника > 1 см	4,61	4
Кол-во баллов	Вероятность выполнения неоптимальной операции	
0	5 %	
1-2	10 %	
3-4	17 %	
5-6	34 %	
7-8	52 %	
≥9	74 %	

$$\text{CONATS} = -8.512 + 0.428 \times \text{возраст} / 10 = 0,648 \times \log 2(\text{HE4}) + \text{ECOG}$$

CONATS индекс	Вероятность выполнения неоптимальной операции
≤0,63	71 %
0,63-0,92	22 %
≥0,92	7 %

Рис. 3. Индекс CONATS — предиктор оптимальной циторедукции

необходимо добиться полного удаления видимой опухоли, что, конечно же, достигается путем тщательного отбора кандидатов на выполнение подобных хирургических вмешательств. Остается открытым вопрос, как осуществлять выбор пациентов для первичной или интервальной циторедукции и планировать лечение на до госпитального этапа.

Многие исследователи в настоящее время заняты поиском предоперационных предикторов выполнения циторедуктивных операций (рис. 2).

Прежде всего, необходимо выделить предоперационные критерии, на основании которых можно было бы идентифицировать пациенток, у которых вероятность выполнения оптимальной циторедукции минимальна. Хорошим примером может служить исследование Suidan с соавторами из Memorial Sloan Kettering Cancer Center и MD Anderson Cancer Center [21]. В работе предложена прогностическая модель, разработанная на основании изучения результатов лечения 669 пациенток, среди которых частота выполнения оптимальной циторедукции составила 75 % (табл. 2).

Другая предоперационная прогностическая оценка вероятности выполнения неоптимальной

циторедуктивной операции у больных распространенным РЯ предложена исследовательским коллективом Копенгагенского университета [22]. Это математическая модель CONATS (Cancer Ovarian Non-invasive Assessment of Treatment Strategy) учитывает всего 3 основных показателя и весьма удобна для использования в повседневной клинической практике (рис. 3).

Однако разработанные критерии при попытке применения их в других стационарах теряли свою значимость [23]. Поэтому из всех имеющихся методов прогнозирования диагностическая лапароскопия с подсчетом индекса перитонеального канцероматоза, вероятно, является наиболее надежным и точным. Индекс перитонеального канцероматоза (PCI) — полуколичественный показатель степени распространения поражений брюшины [24-27]. Для оценки брюшная полость разделяется на 13 зон и степень распространенности оценивается по каждой зоне в интервале от 0 до 3 (в зависимости от размера опухолевых имплантов). PCI суммируется с учетом всех коэффициентов (от 0 до 39). По мнению многих авторов, PCI, кроме оценки поражения брюшины, характеризуется еще и прогностической значимостью.

По результатам выживаемости и частоты осложнений, многие центры выбирают PCI, выше которого попытка циторедукции прекращается, тогда как в других центрах хирургии больше ориентируются на свой хирургический опыт. Но кроме количества и размера очагов, важен и регион распространения этого процесса. В недавней статье 2018 года M. Rosendahl et al. продемонстрировали предиктивное значение определенных регионов распространения перитонеального канцероматоза при РЯ: поражение брыжейки тонкой кишки (регионы 9-12), а также гепатодуоденальной связки (регион 2) ассоциировалось с худшей выживаемостью больных и низкой вероятностью выполнения полной циторедукции [28].

Действительно, все те больные, у которых вероятность выполнения оптимальной циторедукции низка, подлежат проведению интервальной циторедукции и стартуют с неоадьювантной химиотерапии (ХТ).

По мере накопления опыта проведения интервальных циторедуктивных операций стало ясно, что такой подход у ряда пациенток имеет преимущества перед выполнением заведомо неоптимальной первичной циторедукции.

Первым исследованием, положившим начало дискуссии о сроках проведения циторедукции, стало EORTC 55971 (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer). В исследовании, в котором сравнивались результаты первичной и интервальной циторедукции, вошли



Рис. 4. Исследование CHORUS. Дизайн исследования

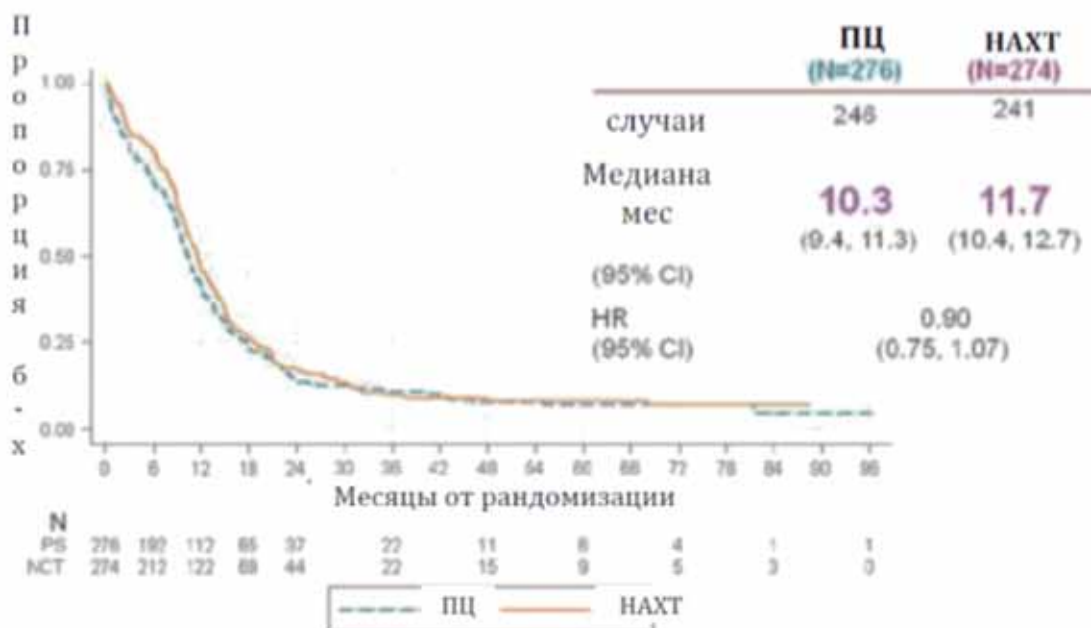


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость больных РЯ III-IV стадии в зависимости от варианта начала лечения: первичной циторедукции (ПЦ) или неоадьювантной химиотерапии (НАХТ). Исследование CHORUS [31]

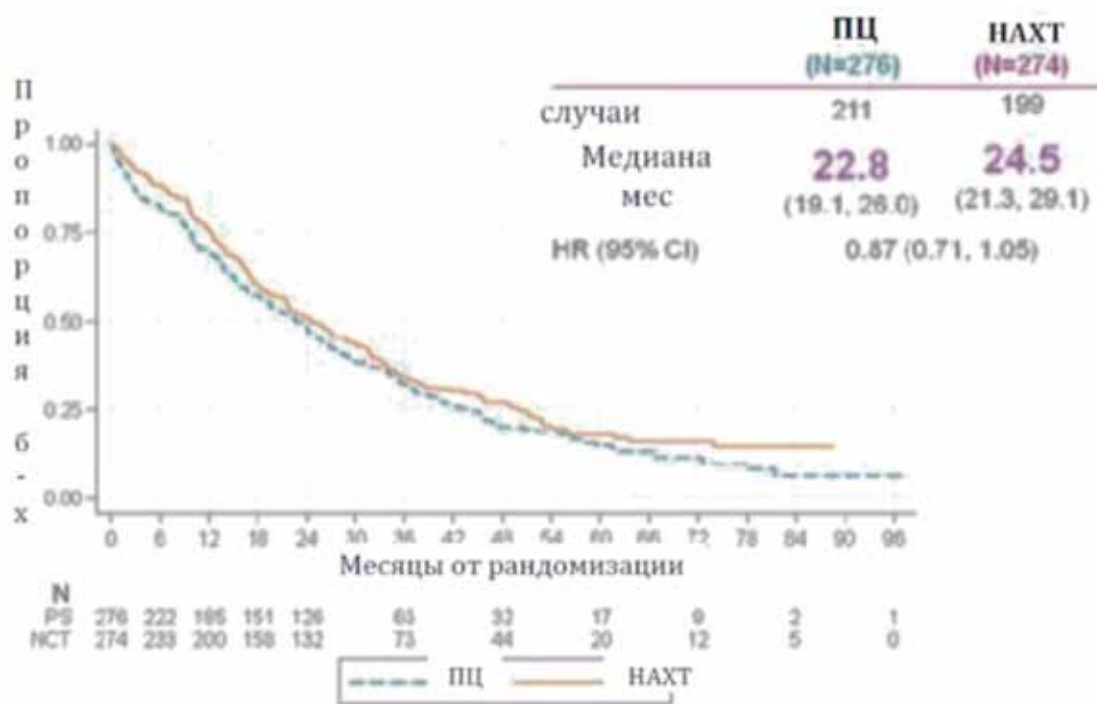


Рис. 6. Общая выживаемость больных РЯ III-IV стадии в зависимости от варианта начала лечения: первичной циторедукции (ПЦ) или неoadъювантной химиотерапии (НАХТ). Исследование CHORUS [31]

670 больных РЯ с III-IV стадией. Пациентки были рандомизированы либо в группу с неoadъювантной ХТ и последующей интервальной циторедукцией, или в группу с первичной циторедуктивной операцией с последующей ХТ. При оценке отдаленных результатов продолжительность жизни больных в группе первичной циторедукции составила 29 мес., а при интервальной — 30 мес. с достоверно статистической разницей  $p=0,01$ . Существенно, что в группе больных с первичной циторедукцией при остаточной опухоли 0 см продолжительность жизни составила 45 мес. против 38 мес. в группе интервальной циторедукции [29, 30].

В 2014 году было опубликовано исследование CHORUS, которое также изучало роль интервальной циторедукции у больных распространенным РЯ (рис. 4).

При оценке отдаленных результатов лечения в группе больных с первичной циторедукцией безрецидивная выживаемость составила 10,3 мес. (рис. 5), а при интервальной — 11,7 мес., общая продолжительность 22,8 мес. против 24,5 мес., соответственно (рис. 6) [31, 32].

### Материалы и методы

Оценивая 13-ти летний опыт нашей клиники, в архиве НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова были отобраны 333 истории болезней пациенток с распространенным РЯ, проходивших комбинированное лечение с января 2000 по январь 2014 года. Из них полная клиническая информация о пациентках, дате рецидива, а также ин-

формация о продолжительности жизни была доступна у 214 больных. В зависимости от старта лечения были сформированы две группы — группа больных распространенным РЯ, где лечение начиналось с неoadъювантной ХТ, и группа больных распространенным РЯ, где на старте лечения выполнялась первичная циторедуктивная операция (рис. 7). В сформированных группах больных изучали отдаленные результаты лечения: бесплатный интервал (БПИ), который вычисляли как период времени с момента окончания первой линии терапии до регистрации рецидива, и общую продолжительность жизни (ОПЖ), которую вычисляли с момента начала лечения по методу Каплана—Мейера с момента постановки диагноза [33]. Различия между медианами БПИ и ОПЖ устанавливали с использованием U-критерия Манна—Уитни. Все тесты были двусторонними с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Все больные в качестве первичной химиотерапии получали препараты платины. Дату рецидива заболевания определяли по первому признаку прогрессирования заболевания на основании данных КТ и МРТ, оцениваемых по шкале RECIST, или по повышению уровня маркера СА-125 после завершения первой линии терапии в соответствии с критериями, описанными [34]. Медиана времени наблюдения за пациентками составила 4,3 года с момента начала лечения. Данные по отдаленным результатам лечения больных получали из базы данных Информационной Системы «САМСОН», у районных онкологов по месту жительства больных, а также из архивных историй болезни.

У всех 214 больных, вошедших в исследование, были изучены протоколы операции, где для оценки объема циторедуктивных операций, в соответствии с рекомендациями Национальной онкологической сети (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2010) оптимальной считали циторедукцию, после выполнения которой максимальный размер каждой остаточной опухоли не превышает 1 см [9]. Корреляции между категориальными показателями устанавливали путем использования критерия  $\chi^2$ .

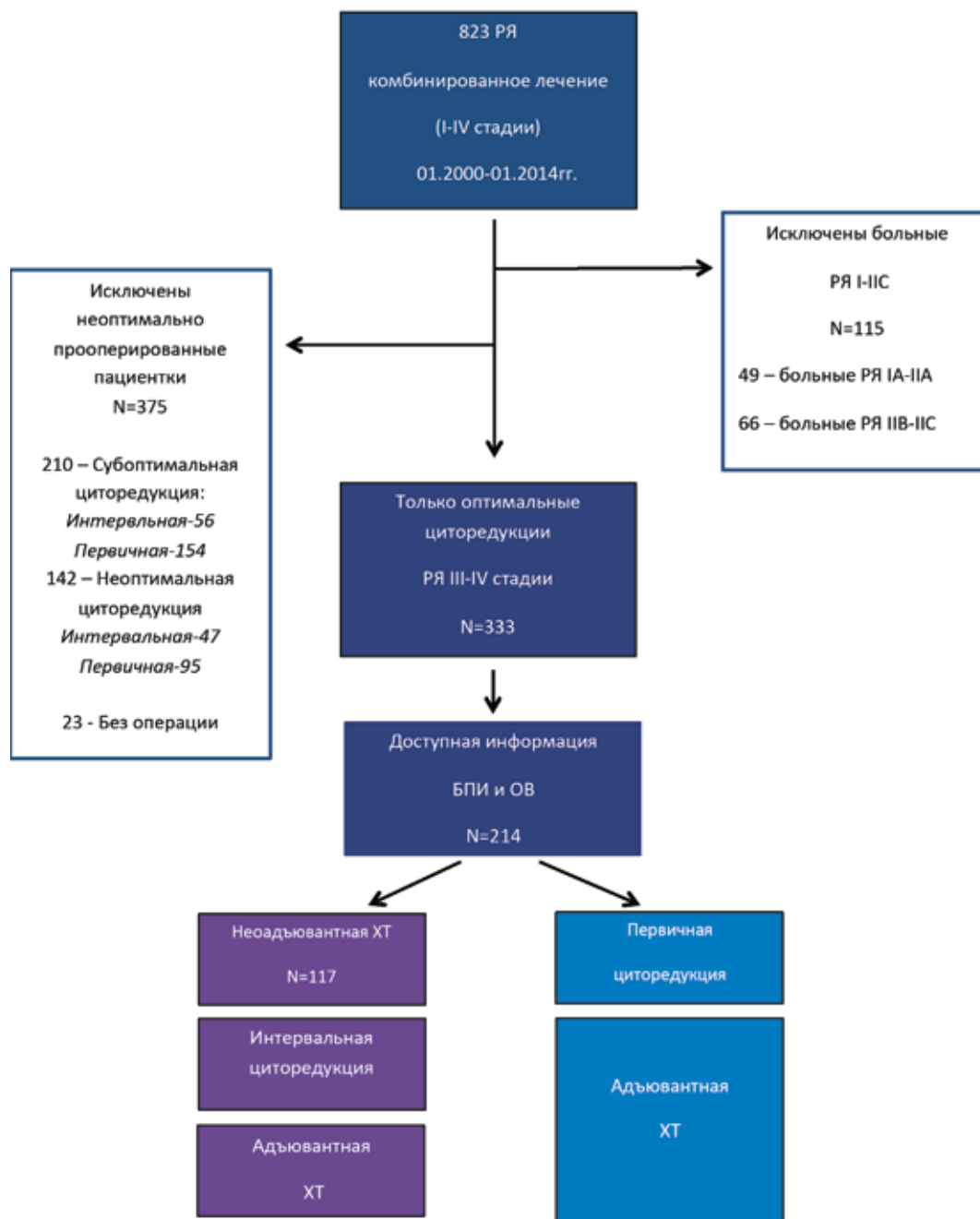


Рис. 7. Дизайн ретроспективного исследования

## Результаты

При ретроспективном анализе было установлено, что отбор пациенток на первый этап комбинированного лечения осуществлялся на основе многих клинических данных. Обращает на себя внимание крайне низкий процент выполнения диагностических лапароскопических операций на этапе постановки диагноза — в нашем исследовании в группе неoadъювантной ХТ таких операций было всего 4/117 (3%) (табл. 3). Примечательно, что в группе пациенток с неoadъювантной ХТ наблюдалось сравнительное преобладание IV A-B стадии заболевания: 41/117 (35%)

против 10/97 (10%) в группе пациенток с первичной циторедукцией, при «обеднении» IIIA1-B стадий: в группе пациенток с неoadъювантной ХТ количество IIIA1-B стадий составило 5/117 (4%), в то время как в группе первичной циторедукции 20/97 (20%) ( $p=0,000001$ ) (табл. 3). Таким образом, можно предположить, что именно стадия заболевания определяла тактику лечения: при наличии данных за плевральный выпот и метастатическое поражение за пределами брюшной полости лечение начиналось с неoadъювантной ХТ, тогда как при наличии внутрибрюшинных метастазов за пределами таза размером до 2 см начинали лечение с первичной циторедукции.

Всего за период с 2000 по 2014 год из 708 больных IIIA-IV стадии оптимально прооперировано 333/708 (47%) (NCCN, ESMO 2010), 210/708 (30%) субоптимально, 142/708 (20%) неоптимально (категорию циторедукции оценивал лечащий врач и хирург) (рис. 7). Важно отметить, что полная информация о объеме остаточной опухоли в протоколах операции после выполненной циторедуктивной операции — как первичной, так и интервальной в архиве историй болезни была только у 214 больных III-IV стадий РЯ. Кроме того, ни у одной пациентки не было оценки PCI, что значительно затрудняло анализ. Действительно, ретроспективно проводя обсчет, мы сталкивались с проблемой канцероматоза брюшины, когда мелкие сливные диссеминаты покрывают брюшину практически всей брюшной полости. Подсчитано, что при тотальном канцероматозе брюшины толщиной всего 0,1 см суммарный объем остаточной опухоли будет соответствовать новообразованию диаметром около 15 см [35]. Для оценки объема циторедукции использовали классификацию CC (Completeness of Cytorreduction Score) [36]. По результатам пересчета по протоколам операции ретроспективного материала установлено, что в группе первичной циторедукции превалирова-

ли больные с макроскопически неопределяемой остаточной опухолью, в сравнении с больными из группы интервальной циторедукции: 45/97 (46,5%) против 21/117 (18%) (p=0,009) (табл. 3).

Наиболее частой схемой неoadъювантной химиотерапии была схема цисплатин+циклофосфан (CP) 74/177 (63%), затем 23/117 (20%) — схема цисплатин+циклофосфан+доксорубин (CAP) и 14/117 (12%) — схема паклитаксел+карбоплатин (табл. 4).

Большое значение имеет также вопрос о числе курсов неoadъювантной ХТ. По данным метаанализа, выполненного Bristow с соавторами (2006), увеличение числа предоперационных циклов ХТ (> 3) оказывает отрицательное влияние на выживаемость. Назначение каждого дополнительного курса, по данным R. Bristow, в интервале от 3 до 6 циклов предоперационной ХТ приводит к снижению медианы выживаемости когорты на 4,1 мес. [37]. В нашей выборке среднее количество циклов предоперационной химиотерапии равно 4, а диапазон составляет от 1 до 9 циклов (табл. 4).

При изучении влияния количества курсов неoadъювантной терапии на отдаленные результаты лечения (БПИ, ОПЖ) установили, что наилучшие результаты по БПИ были получены в группе 3-х

Таблица 3. Клиническая характеристика больных распространенным РЯ с оптимальной циторедуктивной операцией

Клинические характеристики	Неoadъювантная химиотерапия (n=117)	Первичная циторедукция (n=97)	P (с2)
Возраст Медиана (годы)	53	50	0,23
Клиническая стадия (FIGO)*			0,000001
IIIA1-IIIB	5 (4%)	20 (21%)	
III C	71 (61%)	67 (69%)	
IVA-B	41 (35%)	10 (10%)	
Гистологический тип			0,51
Серозный	109 (%)	88 (91%)	
Несерозный (эндометриодная, светлоклеточная)	8 (7%)	9 (9%)	
Объем операции			0,267
Стандартная (экстирпация матки с придатками, субтотальная резекция большого сальника)	111 (95%)	92 (95%)	
Комбинированная (с передней резекцией прямой кишки и/или резекцией мочевого пузыря, резекция тонкой кишки)	6 (5%)	5 (5%)	
Гипертермическая химиоперфузия	0/117 (0%)	1/97 (1%)	0,052
Диагностические операции	4/117 (3%)	0/97 (0%)	0,0123
Размер остаточной опухоли (по протоколам операций)**			0,009
Макроскопически остаточная опухоль не определяется	36 (31%)	45 (46,5%)	
Остаточная опухоль общим размером менее 25 мм	33 (28%)	31 (32%)	
Остаточная опухоль общим размером от 25 до 50 мм	19 (16%)	12 (12,5%)	
Остаточная опухоль общим размером более 50 мм	29 (25%)	9 (9%)	
* TNM и FIGO (2014 г.)			
** Классификация остаточных опухолей (CC)(Completeness of Cytorreduction Score)			



**Таблица 4. Схемы предоперационной и послеоперационной ХТ**

Клинические характеристики	Неoadьювантная химиотерапия (n=117)	Первичная циторедукция (n=97)	P (с2)
Схемы неoadьювантной химиотерапии			
СР	74 (63%)	-	-
ТСьР	14 (12%)	-	
САР	23 (20%)	-	
Р	5 (4%)	-	
Другие (CAF)	1 (1%)	-	
Количество курсов неoadьювантной химиотерапии			
Диапазон	1-9	-	-
Среднее кол-во курсов	4	-	
Схемы послеоперационной химиотерапии			
СР	60 (51%)	49 (50%)	0,89
ТСьР	26 (22%)	20 (21%)	
САР	24 (21%)	23 (24%)	
Р	5 (4%)	2 (2%)	
Другие	1 (1%)	2 (2%)	
Нет	1 (1%)	1 (1%)	
Количество курсов послеоперационной химиотерапии			
Диапазон	1-10	1-13	-
Среднее кол-во курсов	4	6	
Смена химиотерапии			
Смена схемы химиотерапии	20 (17%)	6 (6%)	0,015
Без смены химиотерапии	97 (83%)	91 (94%)	

**Таблица 5. Отдаленные результаты лечения (БПИ, ОПЖ) больных РЯ в зависимости от количества курсов неoadьювантной ХТ**

Кол-во курсов ХТ	Кол-во больных	БПИ, медиана	p (U-критерий Манна-Уитни)	ОПЖ, медиана	p (U-критерий Манна-Уитни)
3 курса	40	9,6 месяцев	0,337	30,9 месяцев	0,956
4 курса	28	6,9 месяцев		30,9 месяцев	
>5 курсов	20	4,7 месяцев		31,4 месяцев	
Все больные (1-9 курсов)	117	8,2 месяцев		34,0 месяцев	

курсов неoadьювантной терапии — БПИ составил 9,6 мес., в сравнении с 6,9 и 4,7 мес. в группах 4-х и >5-ти курсов, хотя различия по группам не достигли статистически значимых различий (p=0,337) (табл. 5). При этом на ОПЖ количество курсов неoadьювантной терапии, в нашем исследовании, не отразилось: и в группе больных с 3 курсами, и в группе с 4 курсами ОПЖ составила 30, 9 мес., в группе >5 курсов — 31, 4 мес. (табл. 5).

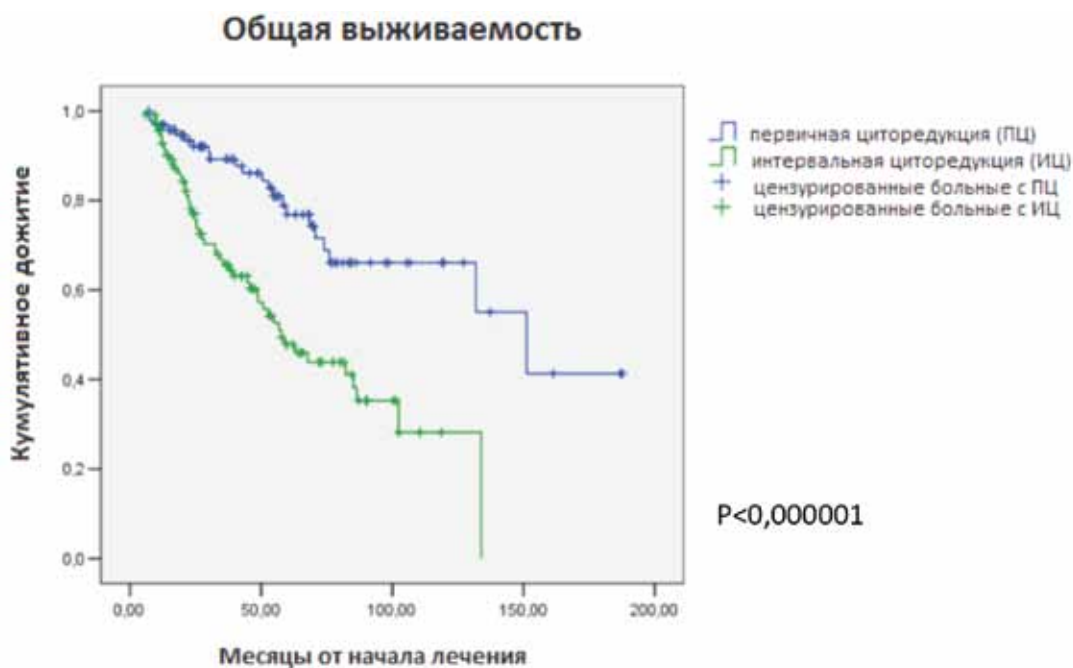
Увеличение количества курсов послеоперационной ХТ в нашем исследовании также статистически недостоверно оказывало негативное влияние на выживаемость (БПИ и ОПЖ) (табл. 6). У больных из группы неoadьювантной ХТ с >3 курсами послеоперационной ХТ БПИ составил 9,6 мес., против 11,7 месяцев у больных с проведенными 3 курсами (p=0,787); ОПЖ соста-

вила 35,6 мес. против 30,9 мес., соответственно (p=0,968). Та же тенденция прослеживалась и у больных из группы первичной циторедукции. В группе больных с >3 курсами послеоперационной ХТ БПИ составил 10,2 мес. против 16,3 мес. у больных с проведенными 3 курсами (p=0,312); ОПЖ составила 54,4 мес. против 48,7 мес., соответственно (p=0,435) (табл. 6).

Оценка выживаемости по методу Каплана—Мейера выявила статистически значимое улучшение показателей ОПЖ для больных из группы первичной циторедукции (медиана продолжительности жизни 53,7 мес.; 95% ДИ 41,9–73,6 мес.) по сравнению с больными из группы неoadьювантной химиотерапии (медиана продолжительности жизни 33,0 мес.; 95% ДИ 20,6–42,0 мес.; p<0.000001) (рис. 8).

**Таблица 6. Отдаленные результаты лечения (БПИ, ОПЖ) больных РЯ в зависимости от количества курсов послеоперационной ХТ**

	Кол-во больных	БПИ, медиана	р (U-критерий Манна-Уитни)	ОПЖ, медиана	р (U-критерий Манна-Уитни)
Группа неoadьювантной ХТ					
3+Операция+3	23	11,7 месяцев	0,787	35,6 месяцев	0,968
3+Операция>3	40	9,6 месяцев		30,9 месяцев	
Группа первичной циторедукции					
Операция+6	68	16,3 месяцев	0,312	54,4 месяцев	0,435
Операция>6	23	10,2 месяцев		48,7 месяцев	



Группы	N	Умерли	Остальные	
			N	%
Первичная циторедукция	97	22	75	77,3 %
Интервальная циторедукция	117	53	64	54,7 %
Все	214	75	139	65,0 %

Рис. 8. Общая выживаемость больных РЯ III-IV стадии в зависимости от варианта начала лечения: первичной циторедукции или неoadьювантной химиотерапии

**Таблица 7. БПИ в группе первичной циторедукции и группе неoadьювантной ХТ**

Время возникновения рецидива	Кол-во пациентов с рецидивом		P (с2)
	Пациентки с первичной циторедукцией абс. кол-во (%)	Пациентки с неoadьювантной ХТ абс. кол-во (%)	
<6 мес	25/84 (30%)	52/106 (50%)	0,04
6-12 мес	20/84 (24%)	22/106 (21%)	
12-24 мес	18/84 (21%)	17/106 (16%)	
>24 мес	21/84 (25%)	15/106 (14%)	

В исследуемой выборке ремиссия зафиксирована у 24/214 (11%) пациентки: 11 больных из группы неoadъювантной ХТ и 13 из группы первичной циторедукции. При анализе временного интервала возникновения рецидива заболевания число больных с рецидивом заболевания сроком менее 6 мес. (платинорезистентный рецидив) был достоверно выше в группе пациенток с первичной циторедукцией 52/106 (50%) против 25/84 (30%) ( $p=0,04$ ) в группе с мутацией в гене BRCA1 (табл. 7). При этом медиана БПИ в группе неoadъювантной ХТ оказалась достоверно ниже и составила 8,0 мес. против 14,2 мес. в группе первичной циторедукции ( $p=0,0096$ ).

### Выводы и обсуждение

В нашем исследовании нельзя полностью исключить артефакты, связанные с оценкой отдаленных результатов лечения. Лучшие показатели выживаемости в группах сравнения, вероятно, связаны с тем, что не все пациентки, прошедшие лечение, были анализированы, а только те, кто возвращался в нашу клинику, либо к районным онкологам, либо были доступны для телефонного патронажа. Кроме того, лучшие результаты в выживаемости в группе первичных циторедукций связаны с особенностями принципов отбора больных.

Хирургическое лечение с полным удалением опухоли должно оставаться стандартным подходом в РЯ. Однако в тех случаях, где вероятность выполнения успешной циторедуктивной операции низка из-за распространения опухоли, лечение должно начинаться с проведения неoadъювантной ХТ. Тщательный анализ важных прогностических факторов, таких как распространенность опухоли, возраст, общий функциональный статус, наличие сопутствующей патологии, поможет решить, что лучше для пациентки на данном этапе лечения — первичная циторедукция или ХТ. Но в то же время, нужно полностью исключать ситуации, где недостаточно квалифицированные хирурги могут злоупотреблять разрешительной концепцией неoadъювантной терапии как оправдание для «плохой» хирургии.

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

### ЛИТЕРАТУРА

- Meigs J.V. Tumors of the Female Pelvic Organs. — New York: Macmillan, 1934.
- Griffiths C.T. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma // Natl. Cancer Inst. Monogr. — 1975. — Vol. 42. — P. 101–104.
- Hoskins W.J., 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.
- Hoskins W.J., McGuire W.P., Brady M.F. et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 170. — P. 974–979.
- Polterauer S., Vergote I., Concin N. et al. Intra-abdominal tumor dissemination pattern and surgical outcome in 214 patients with primary ovarian cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2012. — Vol. 22. — P. 380–385.
- Bookman M.A., Brady M.F., McGuire W.P. 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. 27(9). — P. 1419–1425.
- Sehouli J., Senyuva F., Fotopoulou C. et al. Prognostic value of residual tumor size in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stages IIA-IV: analysis of the OVCAD data // J. Surg. Oncol. — 2009. — Vol. 99. — P. 424–427.
- Ataseven B., Grimm C., Harter P. et al. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV // Gynecol. Oncol. — 2016. — Vol. 140. — P. 215–220.
- Fotopoulou C., Richter R., Braicu E.I. et al. Can complete tumor resection be predicted in advanced primary epithelial ovarian cancer? A systematic evaluation of 360 consecutive patients // Eur. J. Surg. Oncol. — 2010. — Vol. 36. — P. 1202–1210.
- Ovarian cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2010://www.nccn.org
- European Society for Medical Oncology (ESMO) Committees Annals of Oncology, October 2010://www.esmo.org.
- 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. — Vol. 115(6). — P. 1234–1244.
- du Bois A., Kristensen G., Ray-Coquard I. et al. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet Oncol. — 2016. — Vol. 17(1). — P. 78–89.
- Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K. et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 20(5). — P. 1248–1259.
- Vergote I., DeWever I., Tjalma W. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients // Gynecol. Oncol. — 1998. — Vol. 71. — P. 431–436.
- Hunter R.W., Alexander N.D., Soutter W.P. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery and independent determinant of prognosis? // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 166. — P. 504–511.

17. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K. et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 1248–1259.
18. Aletti G.D., Gostout B.S., Podratz K.C., Cliby W.A. Ovarian cancer surgical respectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 100. — P. 33–37.
19. Huober J., Meyer A., Wagner U., Wallwiener D. The role of neoadjuvant chemotherapy and interval laparotomy in advanced ovarian cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 128. — P. 153–160.
20. 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. — Vol. 108. — P. 271–275.
21. Suidan R.S., Ramirez P.T., Sarasohn D.M. et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2014. — Vol. 134(3). — P. 455–461.
22. Karlsen M.A., Fagö-Olsen C., Høgdall 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.
23. 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.
24. Portilla A.G., Shigeki K., Dario B. et al. The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy // *J. Surg. Oncol.* — 2008. — Vol. 98. — P. 228–231.
25. Sugarbaker P.H. A perspective on clinical research strategies in carcinoma of the large bowel // *World J. Surg.* — 1991. — Vol. 15. — P. 609–616.
26. Sugarbaker P.H. Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon // *Ann. Surg.* — 1994. — Vol. 219. — P. 109–111.
27. Sugarbaker P.H., Jablonski K.A. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy // *Ann. Surg.* — 1995. — Vol. 221. — P. 124–132.
28. Rosendahl M., Harter P., Bjørn S.F., Høgdall C. Specific Regions, Rather than the Entire Peritoneal Carcinosis Index, are Predictive of Complete Resection and Survival in Advanced Epithelial Ovarian Cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2018. — P. 256–260.
29. Vergote I., Tropé C.G., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 943–953.
30. Vergote I., Trope C., Amant F. et al. EORTC-GCG/NCIC-CTG randomised trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC-IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer (OVCA). Presented at the 12th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, 2008. — Bangkok. Abstr 1767.
31. Kehoe S., Hook J., Nankivell M. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial // *Lancet.* — 2015. — Vol. 386. — P. 249–257.
32. Kehoe S., Hook J., Nankivell M. et al. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: results from the MRC CHORUS trial // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31(suppl). — abstr 5500.
33. Recurrent Ovarian Cancer Ovarian Cancer National Alliance Conference Sarah Adams, MD July 25, 2015.
34. Friedlander M., Trimble E., Tinker A. et al. Gynecologic Cancer Inter Group. Clinical trials in recurrent ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2011. — Vol. 21. — P. 771–775.
35. Кормош Н.Г. Геометрия остаточной опухоли у диссеминированных больных раком яичников / VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ. Материалы съезда. — М., 2010.
36. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. Sugarbaker PH // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2001. — Vol. 27(3). — P. 239–243.
37. Bristow R.E., Chi D.S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 103(3). — P. 1070–1076.

Поступила в редакцию 15.02.2018 г.

*T.V. Gorodnova<sup>1</sup>, Kh.B. Kotiv<sup>1</sup>, S.V. Petrik<sup>1</sup>, A.P. Sokolenko<sup>1</sup>, A.O. Ivantsov<sup>1</sup>, K.D. Guseinov<sup>1</sup>, Z.N. Ibragimov<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.A. Mikaya<sup>1</sup>, E.A. Ulrikh<sup>1,2</sup>, A.F. Urmancheeva<sup>1,2</sup>, E.N. Imyanitov<sup>1,2</sup>, A.M. Karachun, A.M. Belyaev, I.V. Berlev<sup>1,2</sup>*

**Cytoreductive surgery for ovarian cancer: a review of literature and analysis of the experience of the clinic for thirteen years**

<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

The article presents the world experience of cytoreductive surgery for ovarian cancer (OC) according to literature data and also estimates the thirteen-year experience of the Oncogynecology Department of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology in the treatment of OC patients.

Materials and methods: In order to analyze the results of treatment for thirteen years it is proposed a comparative evaluation of results of primary and interval cytoreductive operations in 213 patients with OC. For this purpose all patients depending on the start of treatment were divided into two groups: a group of patients with an advanced OC where treatment started with neoadjuvant chemotherapy and a group of

patients with an advanced OC where primary cytoreductive surgery was performed at the start of treatment. In these groups the long-term results of treatment were studied: platinum-free interval and life expectancy.

Results: When studying the effect of a number of neoadjuvant chemotherapy courses on long-term results of treatment it was established that the best results for platinum-free interval were obtained in a 3-course group of neoadjuvant chemotherapy — platinum-free interval was 9.6 months compared to 6.9 and 4.7 months in groups of 4 and > 5 courses although the differences in the groups did not reach statistically significant rates ( $p = 0.337$ ). The increase in a number of postoperative chemotherapy courses in our study also statistically was unreliable and had a negative effect on survival: patients from the neoadjuvant chemotherapy group with > 3 courses of postoperative chemotherapy had 9.6 months versus 11.7 months in patients with 3 courses ( $p = 0.787$ ); life expectancy was 35.6 months compared to 30.9 months respectively ( $p = 0.968$ ). The same tendency was also observed in patients from the primary cytoreduction group: in the group of patients with > 3 courses of postoperative chemotherapy platinum-free interval was 10.2 months compared to 16.3 months in patients with 3 courses ( $p = 0.312$ ); life expectancy was 54.4 months compared with 48.7 months respectively ( $p = 0.435$ ). The Kaplan-Meier survival estimation revealed a statistically significant improvement in life expectancy index for patients from the primary cytoreduction group (median survival time 53.7 months, 95% CI 41.9-73.6 months) compared to patients in the neoadjuvant chemotherapy group (median life expectancy 33.0 months, 95% CI 20.6-42.0 months,  $p < 0.000001$ ).

Key words: ovarian cancer, platinum-free interval, life expectancy, neoadjuvant chemotherapy