

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ РАКА ЯИЧНИКОВ

**Л.О. Николаенко¹, С.Б. Петерсон¹, М.И. Нечушкин², А.В. Егорова¹,
С.В. Чулкова^{1,2}, К.Ю. Морхов², В.М. Нечушкина^{1,2}**

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

² ФГБУ «НМНЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Цель исследования. Анализ публикаций, посвященных хирургическому лечению больных с рецидивами рака яичников.

Материал и методы. В обзоре проанализированы наиболее значимые публикации по данной проблеме за последние 30 лет.

Результаты. В статье обсуждаются показания к выполнению повторных циторедуктивных операций и их результаты, прогностические модели, позволяющие оценить возможность выполнения полной повторной циторедукции.

Заключение. По данным ретроспективных исследований, повторные циторедуктивные операции увеличивают продолжительность жизни ряда больных с рецидивами рака яичников. Критериями отбора кандидатов для этих вмешательств являются платиночувствительный рецидив, наличие перспектив для дальнейшей химиотерапии, наличие одной или нескольких рецидивных опухолей. Повторная циторедуктивная операция целесообразна только при удалении всех макроскопически определяемых опухолей.

Ключевые слова: рак яичников, рецидив, хирургическое лечение, повторные циторедуктивные операции.

SURGICAL TREATMENT OF RECURRENT OVARIAN CANCER

**L.O. Nikolaenko¹, S.B. Peterson¹, M.I. Nechushkin², A.V. Egorova¹,
S.V. Chulkova^{1,2}, K.Yu. Morkhov², V.M. Nechushkina^{1,2}**

¹ State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Healthcare of Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Ministry of Healthcare of Russian Federation

Objective of the study. Review of studies of surgical treatment for recurrent ovarian cancer.

Materials and Methods. The results of the most significant publications over the past 30 years are analyzed.

Results. The article discusses indications for secondary cytoreductive surgery and its results, and prognostic models, assessing the possibility of complete secondary cytoreduction.

Conclusion. According to the retrospective data, secondary cytoreductive surgery increases overall survival in selected patients with recurrent ovarian cancer. Selection criteria include platinum-sensitive recurrence, the prospects for further chemotherapy, the presence of one or several recurrent tumors. Secondary cytoreductive surgery is rational when all macroscopic tumor is removed.

Keywords: ovarian cancer, recurrence, surgical treatment, secondary cytoreductive surgery.

Рак яичников (РЯ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. В 2013 г. в России в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями и смертности от них РЯ занимал 8-е (4,6%) и 7-е (5,7%) места соответ-

ственно. С 2008 по 2013 г. заболеваемость РЯ и смертность от него в России практически не изменились. Среди впервые выявленных больных РЯ преобладают больные с III–IV стадиями заболевания (в 2013 г. этот показатель составил 61,4%) [1].

Оптимальным методом лечения РЯ на сегодняшний день считается первичная полная (без макроскопически определяемой остаточной опухоли) циторедуктивная операция с последующей химиотерапией таксанами и препаратами платины. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования больных РЯ III–IV стадий при этом составляет 31% [2]. К сожалению, несмотря на увеличение агрессивности первичных циторедуктивных вмешательств, внедрение внутрибрюшинной и дозоинтенсивной химиотерапии, а также таргетной терапии, у большей части больных РЯ поздних стадий возникает прогрессирование. На сегодняшний день основным методом лечения рецидивов РЯ является химиотерапия 2-й линии. Роль повторных хирургических вмешательств и их влияние на продолжительность жизни больных остаются предметом дискуссий.

Прогрессирование РЯ в подавляющем большинстве случаев означает смерть от этого заболевания. В связи с этим основными задачами лечения больных с рецидивами РЯ являются продление жизни и улучшение ее качества.

Одной из первых работ, посвященных изучению роли повторных хирургических вмешательств при РЯ, была работа Jänicke F. et al. (1992) [3]. В исследование включены 30 больных с рецидивами РЯ. Медиана времени от окончания первичного лечения составила 16 мес. После повторной циторедукции остаточная опухоль не определялась у 47% пациенток, еще у 40% пациенток максимальный размер остаточной опухоли был менее 2 см. По данным однофакторного анализа, общую выживаемость больных после повторной циторедукции статистически значимо увеличивали отсутствие макроскопически определяемой остаточной опухоли, время от окончания первичного лечения более 12 мес. и проведение терапии 2-й линии. Наличие остаточной опухоли после первичной операции, степень дифференцировки опухоли, возраст больных и стадия по классификации FIGO не влияли на общую выживаемость больных. По данным многофакторного анализа, независимым прогностическим признаком, статистически значимо влиявшим на общую выживаемость больных, оказался только размер остаточной опухоли после повторной циторедукции (относительный риск

4,7; 95% доверительный интервал 1,5–14,8). Авторы пришли к заключению, что повторные циторедуктивные вмешательства могут увеличивать продолжительность жизни больных РЯ. Наибольшую пользу они приносят, если выполнены без остаточной опухоли, а время от окончания первичного лечения более 12 мес. При этом за повторным циторедуктивным вмешательством должно следовать дополнительное противоопухолевое лечение [3].

Несмотря на ограниченность данных, довольно быстро стало понятно, что хирургическое лечение не улучшает общую выживаемость больных с платинорефрактерными и платинорезистентными рецидивами РЯ. В 1989 г. опубликованы результаты исследования Morris M. et al. В него включены 33 больные с рецидивами РЯ. У 55% пациенток выполнена оптимальная циторедукция (размер остаточной опухоли менее 2 см). Послеоперационные осложнения наблюдались у 24% пациенток. Если между первичной и повторной циторедуктивной операцией прошло менее 12 месяцев (платинорефрактерные и платинорезистентные рецидивы), медиана продолжительности жизни составляла только 7,3 мес. [4]. Сходные данные были получены другими авторами [5].

В 2006 г. опубликованы результаты ретроспективного исследования лечения рецидивов РЯ, проведенного в Мемориальном онкологическом центре Слоуна и Кеттеринга [6]. В анализ включены 157 больных, которым проводили лечение в 1987–2001 гг. Время от окончания первичного лечения у всех больных было более 6 мес. Полная повторная циторедукция выполнена 41% больных. У 11% больных размер наибольшей остаточной опухоли составил 0,1–0,5 см, у 14% — 0,6–1,0 см, у 7% — 1,1–2,0 см, еще у 27% превышал 2 см. По данным многофакторного анализа, на общую выживаемость больных после повторной циторедуктивной операции статистически значимо влияли время от окончания первичного лечения ($p = 0,004$), количество рецидивных опухолей ($p = 0,01$) и размер остаточной опухоли после повторной циторедукции ($p < 0,001$). Если время от окончания первичного лечения составляло 6–12 мес., то медиана продолжительности жизни больных после повторной

циторедуктивной операции была 30 мес., если 13–30 мес. и более 30 мес., то 39 и 51 мес. соответственно. Если на момент повторной циторедуктивной операции у больной была одна рецидивная опухоль, то медиана продолжительности жизни после повторной циторедукции составляла 60 мес., если несколько рецидивных опухолей, то 42 мес., при наличии канцероматоза (20 рецидивных опухолей и более) — медиана продолжительности жизни составляла лишь 28 мес. Если размер остаточной опухоли после повторной циторедукции был менее 0,5 см, то медиана продолжительности жизни больных была 56 мес, если более 0,5 см, то вдвое меньше — только 27 мес. Авторы исследования пришли к заключению, что при наличии одной рецидивной опухоли повторная циторедукция целесообразна в любые сроки спустя 6 мес. после окончания первичного лечения, при наличии нескольких рецидивных опухолей — в любые сроки спустя 12 мес. после окончания первичного лечения и при наличии канцероматоза (20 рецидивных опухолей и более) — только в том случае, если с момента окончания первичного лечения прошло более 30 мес. [6].

Целая серия исследований повторных циторедуктивных операций при РЯ проведена Онкогинекологической ассоциацией AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie). Первое из них — DESKTOP OVAR — было опубликовано Harter P. et al в 2006 г. [7]. В дальнейшем это исследование стали называть DESKTOP I. В ретроспективный анализ включены результаты наблюдения за 267 пациентками, лечившимися в 25 немецких и швейцарских клиниках в 2000–2003 гг. У 13,5% больных время от окончания первичного лечения не превышало 6 мес., у 23,6% составило 6–12 мес., у 62,9% превышало 12 мес. По данным многофакторного анализа, на общую выживаемость больных после повторной циторедуктивной операции статистически значимо влияли наличие асцита на момент рецидива РЯ ($p = 0,004$), наличие остаточной опухоли после повторной циторедукции ($p < 0,001$), проведение после повторной циторедукции химиотерапии с включением препаратов платины ($p = 0,015$). Принципиальным фактором, влиявшим на общую выживаемость больных, была полная

повторная циторедукция (медиана продолжительности жизни при этом составляла 45,2 мес.). Если рецидивная опухоль была удалена не полностью, то размер остаточной опухоли не влиял на медиану продолжительности жизни, которая была равна 19,6 мес. при размере остаточной опухоли 1–10 мм и 19,7 мес. при размере остаточной опухоли более 10 мм. С помощью многофакторного анализа авторы разработали прогностическую модель выполнения полной повторной циторедукции (AGO-Score). Согласно этой модели, независимыми факторами, определяющими возможность ее выполнения, являются минимальный асцит на момент рецидива РЯ (500 мл; $p < 0,001$), отсутствие остаточной опухоли после первой операции или I–II стадия РЯ, если нет данных об остаточной опухоли ($p < 0,001$), оценка по шкале ECOG 0 баллов ($p < 0,001$) [7].

Эта модель была валидирована в проспективном исследовании DESKTOP II, проведенном той же группой исследователей [8]. В исследовании участвовали 516 больных с первым или вторым платиновичувствительным рецидивом РЯ. Вероятность полных повторных циторедукций при наличии всех трех критериев модели «AGO score» составила 76%. Таким образом, модель «AGO score» стала первой моделью прогнозирования результатов повторных циторедукций, которая была оценена проспективно [8].

Модель «AGO score» — не единственная модель, разработанная для прогнозирования результатов повторных циторедукций. Tian W.J. et al включили в свою модель шесть факторов: стадию по классификации FIGO (I–II или III–IV), наличие остаточной опухоли после первой операции (есть или нет), время до прогрессирования (менее 16 мес. и 16 мес. и более), оценку по шкале ECOG (0–1 или 2–3), уровень СА-125 на момент рецидива (не более 105 Ед/мл или более 105 Ед/мл) и наличие асцита на момент рецидива (есть или нет). Этим переменным были присвоены баллы от 0 до 3. Если сумма баллов была равна 0–4,7, то вероятность полной повторной циторедукции составляла 53,4%, если была более 4,7, то лишь 20,1%. Чувствительность и специфичность модели составили 83,3 и 57,6% соответственно [9].

В 2013 г. был опубликован кокрановский обзор, посвященный хирургическому лечению рецидивов РЯ [10]. В него были включены девять нерандомизированных исследований и данные о 1194 больных с рецидивами РЯ. Авторы пришли к заключению, что при платиночувствительных рецидивах РЯ выполнение полной циторедукции связано со статистически значимым повышением общей выживаемости больных. Однако в отсутствие данных рандомизированных исследований неясно, является ли это исключительно следствием хирургического лечения или обусловлено биологией опухоли. Авторы подчеркнули, что косвенные доказательства подтверждают целесообразность хирургических вмешательств с целью выполнения полной циторедукции у отобранных больных с рецидивами РЯ. При этом следует тщательно взвешивать и индивидуально оценивать риск осложнений повторных хирургических вмешательств при РЯ [10].

В 2016 г. опубликованы результаты ретроспективного анализа повторных циторедуктивных операций, выполненных в Нидерландах в 2000–2013 гг. [11]. В анализ включены 408 больных. Этот анализ еще раз подтвердил значимость полной циторедукции при рецидивах РЯ. Полная циторедукция достигнута у 72,3% пациенток. Медиана продолжительности жизни больных составила при этом 57 мес., в то время как при наличии любой макроскопически определяемой остаточной опухоли после повторной циторедуктивной операции она была вдвое меньше и составила лишь 28 мес. Крайне важным с практической точки зрения является то, что, по данным однофакторного анализа, на общую выживаемость больных после повторной циторедукции помимо серозного гистологического типа опухоли, времени до прогрессирования менее 6 мес., оценки по шкале ECOG более 0 баллов, наличия остаточной опухоли после повторной циторедукции неблагоприятно влияло проведение химиотерапии перед повторной циторедуктивной операцией [11].

Наконец, в 2017 г. на ежегодном конгрессе ASCO были представлены предварительные результаты единственного на сегодняшний день завершенного рандомизированного исследования повторных циторедуктивных вмешательств при платиночувствительных рециди-

вах РЯ — DESKTOP III [12]. В исследование включены 409 больных с первым платиночувствительным рецидивом РЯ (бесплатиновый интервал более 6 мес), имевших все три критерия модели «AGO-Score». После рандомизации половине больных на первом этапе проводили полихимиотерапию на основе препаратов платины, а второй половине выполняли повторную циторедуктивную операцию с последующей химиотерапией комбинациями на основе препаратов платины. Частота полной циторедукции в хирургической группе составила 72,5%. Предварительный анализ продемонстрировал статистически значимое увеличение медианы времени до прогрессирования в группе больных, которым выполнено повторное циторедуктивное вмешательство (19,6 по сравнению с 14,0 мес., $p < 0,001$). При этом прирост времени до прогрессирования наблюдался только при выполнении полной циторедукции: медиана времени до прогрессирования в группе неоперированных больных составила 14,0 мес., в группе оперированных больных, которым не удалось выполнить полную повторную циторедукцию, — 13,7 мес., в группе больных, которым выполнена полная повторная циторедукция, — 21,2 мес. (прирост времени до прогрессирования на 7,2 мес.; $p < 0,0001$). Кроме того, выполнение повторной циторедуктивной операции статистически значимо (на 7,1 мес.) увеличивало время до начала химиотерапии 3-й линии [12].

Таким образом, по данным опубликованных ретроспективных исследований, повторные циторедуктивные операции увеличивают продолжительность жизни ряда больных с рецидивами РЯ. Критериями отбора кандидатов для этих вмешательств являются бесплатиновый интервал более 6 мес. (платиночувствительный рецидив), наличие перспектив для дальнейшей химиотерапии, наличие одной или нескольких рецидивных опухолей, особенно метастазов в лимфатических узлах, отсутствие канцероматоза. Повторная циторедуктивная операция целесообразна только при удалении всех макроскопически определяемых опухолей. Для прогнозирования возможности выполнения полной циторедукции можно использовать одну из прогностических моделей, например модель «AGO-Score». Повторное циторедуктивное

вмешательство следует выполнять до проведения химиотерапии 2-й линии. Окончательно место повторных циторедуктивных вмешательств в лечении больных с рецидивами РЯ будет определено после проведения окончательного анализа результатов исследования DESKTOP III, а также еще двух рандомизированных исследований — GOG 0213 и SOC 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. (ред.). Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2015 г. — М.: Издательская группа РОНЦ, 2015. — 230 с.
2. 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: 26–31
3. Jänicke F., Hölscher M., Kuhn W. et al. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer // *Cancer.* — 1992; 70: 2129–36.
4. Morris M., Gershenson D.M., Wharton J.T. Secondary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: nonresponders to first-line therapy // *Gynecol Oncol.* — 198; 33: 1–5.
5. Segna R.A., Dottino P.R., Mandeli J.P. et al. Secondary cytoreduction for ovarian cancer following cisplatin therapy // *J Clin Oncol.* — 1993; 11: 434–9.
6. Chi D.S., McCaughey K., Diaz J.P. et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma // *Cancer.* — 2006; 106: 1933–39.
7. Harter P., du Bois A., Hahmann M. et al. Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR Trial // *Ann Surg Oncol.* — 2006; 13: 1702–10.
8. Harter P., Sehouli J., Reuss A. et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO // *Int J Gynecol Cancer.* — 2011; 21: 289–95.
9. Tian W.J., Chi D.S., Sehouli J. et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection // *Ann Surg Oncol.* — 2012; 19: 597–604.
10. Al Rawahi T., Lopes A.D., Bristow R.E. et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2013; 2.
11. van de Laar R., Kruitwagen R.F., Int'Hout J. et al. Surgery for recurrent epithelial ovarian cancer in the Netherlands: a population-based cohort study // *Int J Gynecol Cancer.* — 2016; 26: 268–75.
12. Du Bois A., Vergote I., Ferron G. et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20 // *J Clin Oncol.* — 2017; 35: 5501.

АВТОРЫ

Николаенко Лилия Олеговна, аспирант, кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, 117997, ул. Островитянова, д. 1

Nikolaenko Liliya Olegovna, MD, Postgraduate Student, Department of Oncology and Radiation Therapy, Medical Faculty, State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, 117997, Ostrovityanov street, 1

Петерсон Сергей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, 117997, ул. Островитянова, д. 1

Peterson Sergey Borisovich, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Medical Faculty, State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, 117997, Ostrovityanov street, 1

Нечушкин Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения радиохимирургии, НИИ клинической онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 115478, Каширское шоссе, д. 24

Nechushkin Mikhail Ivanovich, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Clinical Researcher, Department of Radiosurgery, Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24

Егорова Ангелина Владимировна, кандидат медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, 117997, ул. Островитянова, д. 1

Egorova Angelina Vladimirovna, MD, PhD, Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Medical Faculty, State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, 117997, Ostrovityanov street, 1

Чулкова Светлана Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, 117997, ул. Островитянова, д. 1; старший научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза отдела клинической иммунологии, НИИ клинической онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 115478, Каширское шоссе, д. 24

Chulkova Svetlana Vasilyevna, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Medical Faculty, State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, 117997, Ostrovityanov street, 1; Senior Clinical Researcher, Laboratory of Immunology of Hemopoiesis, Clinical Immunology Division, Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24

Морхов Константин Юрьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник гинекологического отделения, НИИ клинической онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 115478, Каширское шоссе, д. 24

Morkhov Konstantin Yurievich, MD, PhD, Senior Clinical Researcher, Department of Gynecology, Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24

Нечушкина Валентина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, 117997, ул. Островитянова, д. 1; старший научный сотрудник гинекологического отделения, НИИ клинической онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 115478, Каширское шоссе, д. 24

Nechushkina Valentina Mikhailovna, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Medical Faculty, State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, 117997, Ostrovityanov street, 1; Senior Clinical Researcher, Department of Gynecology, Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24