



Е. В. Харченко, В. В. Бойко

Киевский городской
клинический онкологический
центр, г. Киев

Национальный медицинский
университет имени
А. А. Богомольца

ГУ «Институт общей
и неотложной хирургии имени
В. Т. Зайцева НАМН Украины»,
г. Харьков

© Харченко Е. В., Бойко В. В.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВОМ РАКА ЯИЧНИКА

Резюме. Выполнен ретроспективный анализ данных амбулаторных карт и историй болезни пациентов с рецидивом эпителиального рака яичника (n=55), которым было выполнено вторичное циторедуктивное хирургическое вмешательство. Цель исследования – определить прогностические факторы, которые влияют на выживаемость данной категории больных. Медиана общей выживаемости после вторичной циторедукции составила 30 мес. (6-93 мес.), медиана безрецидивного периода – 16 мес. (2-51 мес.). В 21 случае (38%) были выполнены комбинированные или расширенные хирургические вмешательства. Объем вторичной циторедукции R0 был у 45 (82%) больных, R1 – у 6 (11%), R2 – у 4 (7%). Согласно результатам многофакторного анализа, на выживаемость пациентов влияли степень дифференцировки опухоли, объем вторичной циторедукции, ответ на проведенные курсы полихимиотерапии.

Ключевые слова: рецидив, рак яичника, хирургическое лечение, циторедукция, прогностические факторы.

Введение

Эпителиальный рак яичников (ЭРЯ) — одна из ведущих причин онкогинекологической смертности. В течении 3-5 лет после первичного лечения, не смотря на проведенное лечение, рецидив заболевания будет диагностирован у 40-60 % всех пациентов с ЭРЯ. При местнораспространенным ЭРЯ этот показатель будет достигать 75 % [3, 8, 9, 12].

Активные исследования в области диагностики и лечения ЭРЯ дают очевидные положительные результаты. Несмотря на прирост заболеваемости, в течение последних десятилетий отмечается увеличение показателей выживаемости, особенно выраженное при III и IV стадиях заболевания [7].

Положительный эффект хирургической циторедукции доказан при первичных вмешательствах, при вторичных ее место остается менее определенным. Циторедуктивное хирургическое лечение в комбинации с полихимиотерапией (препараты платины + таксаны) является стандартом терапии при первичном ЭРЯ [1, 2]. Оптимальная тактика лечения рецидива ЭРЯ и определение прогностических факторов у данной категории больных изучены недостаточно, что определяет актуальность и цель данной работы.

Материалы и методы исследования

Нами выполнен ретроспективный анализ данных амбулаторных карт и историй болезни пациентов с рецидивом ЭРЯ (n=55), которым было произведено вторичное циторедуктивное хирургическое вмешательство. Пациенты про-

ходили лечение в Киевском городском клиническом онкологическом центре и ГУ «Институт общей и неотложной хирургии НАМН Украины имени В. Т. Зайцева» за период с 2007 по 2013 г. Диагноз ЭРЯ был выставлен в соответствии с критериями Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO).

В исследовании учитывались следующие параметры: общая информация (возраст, сопутствующая патология), анамнез заболевания (дата постановки диагноза, стадия ЭРЯ, гистологический тип опухоли, степень дифференцировки, характер проведенного первичного хирургического лечения, количество курсов полихимиотерапии, длительность безрецидивного периода), данные о лечении рецидива ЭРЯ (дата диагностики, ответ на системную терапию согласно критериям RECIST 1.1, дата и тип вторичной хирургической циторедукции, наличие асцита, безрецидивная и общая выживаемость). Изучены факторы, влияющие на выживаемость при рецидиве ЭРЯ.

Отбор пациентов после диагностики рецидива ЭРЯ для проведения вторичного циторедуктивного хирургического лечения осуществлялся с учетом длительности безрецидивного интервала (больше 6 месяцев после окончания курсов полихимиотерапии), распространенности опухолевого процесса (оценка резектабельности по данным физикального осмотра и инструментальных исследований). После вторичной циторедуктивной операции все пациентки получали адьювантные курсы полихимиотерапии (препараты платины + таксаны), суммарно до 8 курсов.



Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS Statistics 17.0. Общая выживаемость определялась как интервал между датой вторичного циторедуктивного хирургического вмешательства и датой последнего наблюдения или смерти. Кривые и уровни выживаемости были рассчитаны с использованием метода Каплана-Майера. Зависимость между клиническими и патологическими переменными и выживаемостью исследовалась с помощью однофакторного анализа с использованием χ^2 и критерия вероятности Фишера. Факторы со статистически значимыми различиями в однофакторном анализе были включены в множественную логистическую регрессию. Многофакторный пропорциональный регрессионный анализ Кокса проводили для каждой из переменных, представляющих интерес. Статистические значения критерия p рассчитывались для каждой модели, статистически значимым принят $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Клинические характеристики включенных в исследование пациенток приведены в табл. 1. Средний возраст на момент диагностики рецидива ЭРЯ составил (58±8,31) лет (38-75 лет). Медиана безрецидивного периода составила 21 мес (7-48 мес.). Стадия опухолевого процесса распределялась следующим образом: II стадия – 2 (4 %) пациентки, III стадия – 9 (16 %), IV стадия – 44 (80 %). Пациенты с V стадией заболевания в данное исследование включены не были. В 38 случаях (69 %) гистологическая форма была представлена серозной аденокарциномой, в 6 (11 %) – муцинозной карциномой, в 6 (11 %) – эндометриоидным раком яичников, в 5 (9 %) – светлоклеточным раком. Степень дифференцировки опухоли G I имели 7 пациентов (13 %), G II – 16 (29 %), G III – 22 (40 %), G IV – 10 (18 %). Первичная хирургическая циторедукция была выполнена в оптимальном объеме во всех случаях.

Таблица 1.

Клиническая характеристика больных с рецидивом ЭРЯ (n=55)

Клиническая характеристика	Количество случаев	
	Абс.	Отн., %
Стадия (FIGO)		
I	2	4
II	9	16
III	44	80
Морфологический тип опухоли		
Серозная карцинома	38	69
Муцинозная карцинома	6	11
Эндометриоидная карцинома	6	11
Светлоклеточная карцинома	5	9
Степень дифференцировки опухоли		
G I	7	13
G II	16	29
G III	22	40
G IV	10	18

Перед вторичным циторедуктивным хирургическим вмешательством все пациентки получили 2–4 курса полихимиотерапии (таксаны + препарат платины). Ответ на системную терапию оценивался согласно критериям RECIST 1.1. У 18 (32 %) пациенток было недостаточно данных для соответствующей оценки (отсутствие данных компьютерной томографии перед началом проведения полихимиотерапии или после нее перед вторичным хирургическим вмешательством). В 7 случаях (13 %) был отмечен полный ответ (CR), в 15 (27 %) – частичный (PR), в 13 (24 %) – стабилизация заболевания (SD), в 2 (4 %) – прогрессирование (PD). Предоперационно по предварительным оценкам клинических данных у 5 пациенток (9 %) достижение оптимальной хирургической резекции было сомнительным.

В 11 (20 %) случаях распространение рецидива ЭРЯ было ограничено полостью малого таза. У 44 (80 %) пациенток определялись резектабельные опухолевые очаги за пределами малого таза. Асцитическая жидкость не определялась у 16 больных (29 %), определялась в минимальном объеме у 29 (53 %), в объеме < 500 мл – у 6 больных (11 %). У 13 пациенток (24 %) концентрация в сыворотке крови СА-125 \geq 200 Ед/мл, у 42 пациенток (76 %) соответствующий показатель был < 200 Ед/мл.

В 21 случае (38 %) были выполнены комбинированные или расширенные хирургические вмешательства в объеме оптимальной (размер остаточной опухоли < 1 см) или полной циторедукции (макроскопически остаточная опухоль не определяется). Соответствующие объемы вторичных циторедукций были выполнены у 45 (82 %) и 6 (11 %) больных. У 4 пациенток (7 %) циторедукция была неоптимальной (остаточная опухоль > 2 см). У 2 из этих больных интраоперационно была выявлена опухоль малого таза, расположенная частично забрюшинно с инвазией стенки наружной подвздошной артерии протяженностью до 4 см. Еще в 2 случаях рецидивная опухоль располагалась в параметрии и доходила до стенки таза в виде инфильтрата, который был расценен как нерезектабельный.

В 25 случаях (46 %) выполнено удаление рецидива ЭРЯ в полости малого таза, из них в 13 случаях (24 %) – с культей шейки матки. У 22 больных (40 %) выполнена резекция толстой кишки с формированием первичного толстотолстокишечного анастомоза. Атипичская резекция печени выполнена 7 пациентам (13 %), стриппинг диафрагмы – 5 (9 %). У 12 больных (22 %) было выполнено удаление рецидива ЭРЯ в культе большого сальника; при локализации рецидива в воротах селе-

зенки виконувалась спленектомія (n=4; 7%). Лимфаденектомія тазових и/или поясничних лимфатических вузлов була виконана в 18 випадках (33%). Перитонектомія очагов рецидива ЭРЯ произведена 28 пацієнткам (51%).

В послеоперационном периоде у 6 больних (11%) отмечены осложнения в виде кишечной непроходимости (n=3; 6%) (в 1 случае потребовалось повторное хирургическое вмешательство, причина непроходимости – спаечная болезнь), послеоперационного внутрибрюшного кровотечения (n=2; 4%) (в обоих случаях при релапаротомии и ревизии внутренних органов источник кровотечения выявлен не был, отмечалась диффузная кровоточивость тканей брюшной полости и малого таза, связанная, вероятно, с коагулопатией после проведенных курсов полихимиотерапии), частичная несостоятельность толстокишечного анастомоза (n=1; 2%) (так как зона толстокишечного анастомоза была экстраперитонизирована интраоперационно, повторная операция в этом случае не понадобилась; несостоятельность была купирована в ходе консервативного медикаментозного лечения).

Результаты статистического анализа показали, что с выживаемостью коррелируют следующие факторы (p<0,05): степень дифференцировки опухоли, объем вторичной циторедукции, распространенность опухолевого процесса при рецидиве, объем асцитической жидкости, концентрация СА-125 в сыворотке крови, ответ на проведенные курсы полихимиотерапии.

При многофакторном анализе показано, что степень дифференцировки опухоли, объем вторичной циторедукции, ответ на проведенные курсы полихимиотерапии значительно коррелируют с выживаемостью пациентов при рецидиве ЭРЯ (p<0,05). Онкологические результаты лечения в зависимости от них суммированы в табл. 2-4 и приведены на рис. 1-3.

Медиана общей выживаемости после вторичной циторедукции составила 30 мес. (6-93 мес.), медиана безрецидивного периода – 16 мес. (2-51 мес.).

Таблица 2.

Результаты лечения в зависимости от степени дифференцировки опухоли

	G I (n=7)	G II (n=16)	G III (n=22)	G IV (n=10)	Σ (n=55)
Медиана общей выживаемости, мес.	67	47	26,5	11	30
Медиана безрецидивного периода, мес.	38	26	14	3	16
Уровень догодичной выживаемости, %	86	81	73	40	71
Уровень 5-летней выживаемости, %	71	50	27	10	36

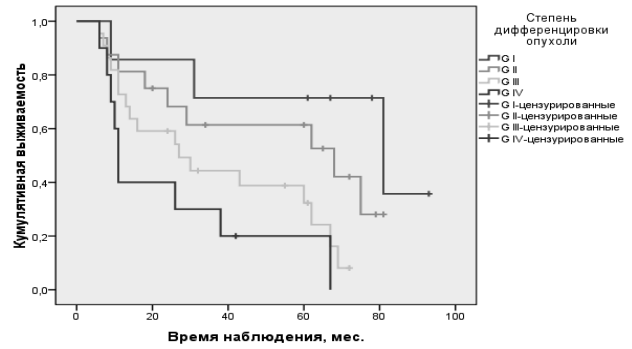


Рис. 1. Общая выживаемость в зависимости от степени дифференцировки опухоли (p<0,05)

Таблица 3

Результаты лечения в зависимости от объема вторичной циторедукции

	Полная циторедукция (n=6)	Оптимальная циторедукция (n=45)	Неоптимальная циторедукция (n=4)	Σ (n=55)
Медиана общей выживаемости, мес.	69,5	30	13,5	30
Медиана безрецидивного периода, мес.	28	16	2	16
Уровень догодичной выживаемости, %	100	69	50	71
Уровень 5-летней выживаемости, %	67	36	0	36

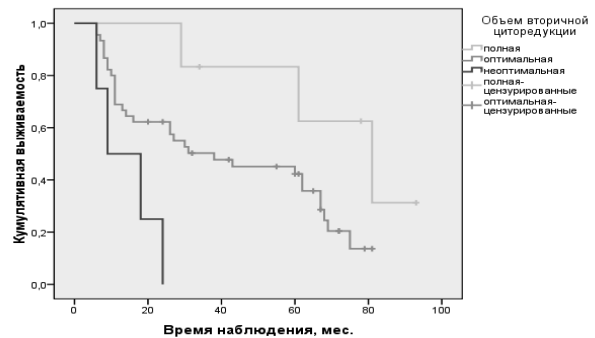


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от объема вторичной циторедукции (p<0,05).

Таблица 4

Результаты лечения в зависимости от ответа на полихимиотерапию

	CR (n=7)	PR (n=15)	SD (n=13)	PD (n=2)	Σ (n=37)
Медиана общей выживаемости, мес.	61	32	24	7	31
Медиана безрецидивного периода, мес.	19	15	9	2	16
Уровень догодичной выживаемости, %	86	80	69	0	73
Уровень 5-летней выживаемости, %	57	40	31	0	38

Рецидив ЭРЯ часто предполагает плохой прогноз течения болезни. Основными принципами при лечении данных больных явля-

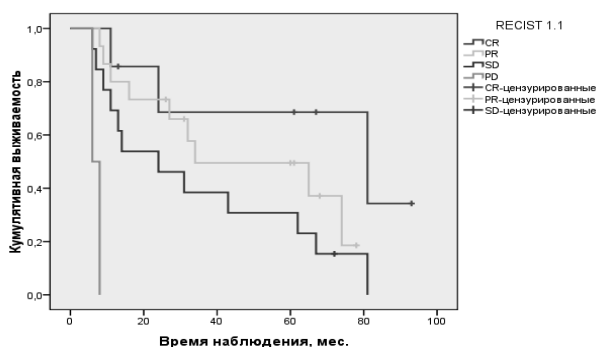


Рис. 3. Общая выживаемость в зависимости от чувствительности рецидива ЭРЯ к химиотерапевтическому лечению. Оценка согласно критериям RECIST 1.1 ($p < 0,05$).

ются увеличение времени выживаемости, облегчение симптомов пролонгация онкологического процесса и улучшение качества жизни. Выполнение вторичной циторедукции продемонстрировало эффективность при лечении больных с рецидивами рака яичников по данным ряда авторов. На основании существующих ретроспективных исследований Al Rawahi T. et al. выполнен Кохрановский обзор. По его результатам, оптимальная циторедукция (отсутствие видимых опухолевых очагов) у пациенток с платиновичувствительным рецидивом ЭРЯ ассоциирована со значительным улучшением общей выживаемости. Риски циторедуктивного вмешательства должны быть тщательно взвешены с потенциальными преимуществами в каждом отдельном случае [5]. Существенные отличия в уровнях послеопе-

рационных осложнений (от 8 до 52 %) и смертности (от 0 до 3 %) могут отражать отличия в тактике выбора пациентов для вторичной хирургической циторедукции [4, 6, 10, 11].

Эффект от проведенного лечения при рецидиве ЭРЯ зависит не только от профессионализма хирургов, выполняющих вторичную циторедукцию, но и от эффективности адъювантных методов, в данном случае — химиотерапии. Существенна разница в выживаемости пациентов, чувствительных к препаратам платины. Выбор схемы химиотерапии должен быть персонифицированным и основываться на оценке предыдущего ответа опухоли на проводимую химиотерапию.

Выводы

Выживаемость при рецидиве ЭРЯ яичников тесно связана со степенью дифференцировки опухоли, эффективностью химиотерапии и оптимальным объемом вторичной циторедукции. На сегодняшний день нет стандарта для отбора пациентов для вторичного циторедуктивного лечения. Резектабельность опухоли, наличия асцита, эффективности проводимой полихимиотерапии, концентрация СА-125 в сыворотке крови, длительности безрецидивного периода возможно разработать систему отбора пациентов для проведения вторичной циторедукции. Это позволит определить контингенты больных, которые получают максимальный положительный эффект от вторичной циторедукции, а так же тех, для кого данная тактика не оправдана и имеет противоположный результат.

ЛИТЕРАТУРА

1. NCCN Guidelines Version 1.2016 Ovarian cancer. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology / J. M. Morgan, D. K. Armstrong, R. D. Alvarez [et al.] // Available at www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
2. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / J. A. Ledermann, F. A. Raja, C. Fotopoulou [et al.] // *Ann Oncol.* — 2013. — №24. — Suppl.6. — vi24-vi32.
3. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected Stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study / RF Ozols, BN Bundy, BE Greer [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — № 21. — P. 3194-3200.
4. Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma: who benefits? / RY Zang, ZT Li, J. Tang [et al.] // *Cancer.* — 2004. — № 100. — P. 1152-1161.
5. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer / A. I. Rawahi T, A. D. Lopes, R. E. Bristow [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — №2. — CD008765.
6. Surgical treatment of recurrent ovarian cancer: report of 21 cases and a review of the literature / G. Cormio, G. di Vagno, A. Cazzolla [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1999. — № 86. — P. 185-188.
7. Survival of ovarian cancer patients in Denmark: Results from the Danish gynaecological cancer group (DGCG) database, 1995-2012 / HM Edwards, MC Noer, CD Sperling [et al.] // *Acta Oncol.* — 2016. — № 55ю — Suppl.2. — P. 36-43.
8. Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings / SC Rubin, TC Randall, KA Armstrong [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1999. — № 93. — P. 21-4.
9. The follow-up of ovarian cancer / A. P. Vaidya, J. P. Curtin // *Semin. Oncol.* — 2003. — № 30. — P. 401-12.
10. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma / SM Eisenkop, RL Friedman, NM Spirtos // *Cancer.* — 2000. — № 88. — P. 144-153.
11. The role of surgery in ovarian cancer with special emphasis on cytoreductive surgery for recurrence / Harter P, du Bois A. // *Curr. Opin. Oncol.* — 2005. — № 17. — P. 505-514.
12. Trends in incidence and survival outcome of epithelial ovarian cancer: 30-year national population-based registry in Taiwan / YC Chiang, CA Chen, CJ Chiang [et al.] // *J. Gynecol. Oncol.* — 2013. — № 24. — P. 342-51.

ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ
ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО
ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ
З РЕЦИДИВОМ РАКУ
ЯЄЧНИКА

К. В. Харченко, В. В. Бойко

Резюме. Виконано ретроспективний аналіз даних амбулаторних карт та історій хвороби пацієнтів з рецидивом епітеліального раку яєчника (n = 55), яким було виконано вторинне циторедуктивне хірургічне втручання. Мета дослідження – визначити прогностичні фактори, які впливають на виживаність даної категорії хворих. Медіана загальної виживаності після вторинної циторедукції склала 30 міс. (6-93 міс.), медіана безрецидивного періоду – 16 міс. (2-51 міс.). У 21 випадку (38 %) були виконані комбіновані або розширені хірургічні втручання. Обсяг вторинної циторедукції R0 був у 45 (82 %) хворих, R1 – у 6 (11 %), R2 – у 4 (7 %). Згідно з результатами багатофакторного аналізу, на виживаність пацієнтів впливали ступінь диференціації пухлини, обсяг вторинної циторедукції, відповідь на проведені курси поліхіміотерапії.

Ключові слова: рецидив, рак яєчника, хірургічне лікування, циторедукція, прогностичні фактори.

PROGNOSTIC FACTORS
AFTER SURGICAL
TREATMENT IN PATIENTS
WITH RECURRENT
OVARIAN CANCER

E. V. Kharchenko, V. V. Boyko

Summary. Retrospective analysis of data of patients with recurrent epithelial ovarian cancer (n = 55) was performed. All patients received secondary cytoreductive surgery. This study was performed to identify prognostic factors that affect the survival of such patients. The median overall survival after secondary cytoreduction was 30 months (6-93 months), median disease free survival was 16 months (2-51 months). Combined or extended surgical procedures were in 21 cases (38 %). Secondary cytoreduction volume R0 was in 45 (82 %) patients, R1 – in 6 (11 %), R2 – in 4 (7 %). According to multivariate analysis, survival of patients was affected by the tumor differentiation degree, volume of secondary cytoreduction, response to chemotherapy.

Key words: recurrence, ovarian cancer, surgical treatment, cytoreduction, prognostic factors.