

На правах рукописи

СЕКЕРСКАЯ МАРИЯ НИКОЛАЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ В ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ**

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Никогосян Седа Овиковна

Официальные оппоненты:

Красильников Сергей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий онкологическим отделением №4 государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кедрова Анна Генриховна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования; заведующая онкологическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «4» июня 2020 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.и на сайте www.gonc.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Среди всех онкологических заболеваний у женщин рак яичников (РЯ) занимает шестое место в структуре общей онкологической заболеваемости и первое место в структуре онкологической смертности (Каприн, А.Д., 2018). Несмотря на достигнутые успехи диагностики, по данным международной системы Globocan 2018 г. примерно в 70% наблюдений РЯ диагностируются на поздней стадии (III-IV) (Ашрафян, Л.А., 2014; Bray, F., 2018). Лечение больных распространенным раком яичников является одним из трудных разделов онкогинекологии и предполагает два важных метода: хирургическое вмешательство и химиотерапию.

Главной задачей хирургического лечения является достижение оптимальной циторедукции. Этот постулат продиктован многочисленными исследованиями, которые показали, что размеры остаточной опухоли после первичной циторедукции являются самым важным прогностическим критерием для больных распространенным раком яичников. В настоящее время согласно классификация GOG (Gynecologic Oncology Group) выделяют оптимальные и субоптимальные циторедуктивные операции. Оптимальной циторедукцией считаются операции с объемом остаточной опухоли менее 10 мм, субоптимальной – более 10 мм (Whitney, C.W., 2010). Большинство авторов установлено, что продолжительность жизни оперированных больных диссеминированным РЯ обратно пропорциональна размеру остаточной опухоли (Новикова, Е.Г., 2000, Suidan, R. S., 2014).

Таким образом, хирургическое вмешательство имеет важное стратегическое значение и преследует две цели: первая – интраоперационная диагностика распространения опухоли, вторая – выполнение оптимальной циторедукции. Стандартным объемом операции по рекомендации AOP и ESMO–ESGO 2019 г. признана экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника и удаление всех видимых метастазов опухоли. Эти операции успешно выполняются у больных с начальной стадией РЯ. Хирургическое лечение распространенного рака яичников, когда опухоль поражает другие органы малого таза и выходит за его пределы, образуя единый конгломерат, за счет которого возникают значительные топические нарушения, является трудной задачей (Peiretti, M., 2010).

Согласно данным разных авторов четверти больным не всегда удается выполнить даже стандартный объем операции, а в некоторых случаях для достижения оптимальной циторедукции возникает необходимость выполнения комбинированных вмешательств (Colombo, N., 2019). За последние 10 лет хирургия распространенного РЯ претерпела новый уровень развития. Для достижения оптимальной циторедукции помимо основного объема операции все чаще выполняются комбинированные операции, которые включают

аппендэктомии, резекцию толстой и/или тонкой кишки, печени, тазовую и поясничную лимфаденэктомию, спленэктомию, цистэктомию и др. Показано, что частота выполнения оптимальных хирургических вмешательств возросла с 24,3% (до 2007 г.) до 41,2% (после 2010 г.). Частота наблюдений с полной циторедукцией возросла с 32,7% до 54,3%, а частота операций с неоптимальным объемом снизилась с 20,3% до 7,3% (Wallace, S., 2017).

Комбинированные и расширенные операции выполняются в основном в крупных лечебных учреждениях, высококвалифицированными хирургами, поскольку высока частота осложнений.

Предпринимаются новые шаги для оптимизации хирургического лечения РЯ в частности, когда опухоль представлена конгломератом в малом тазу. В доступной нам литературе имеются единичные сообщения о новых подходах к хирургии РЯ.

В 2014 г., одним из первых было опубликовано сообщение Yildirim Y. и Ertas I.E. , которыми было проведено ретроспективное обследование 22 пациентов раком яичников стадии IВ–IV FIGO. Всем больным было выполнено удаление опухоли яичников в едином блоке с маткой, тазовой брюшиной и ректосигмоидным отделом толстой кишки. Оптимальная циторедукция была достигнута у 18 пациентов (81,8%), из которых 13 (59,1%) выполнена полная циторедукция. В послеоперационном периоде у 7 (31,8%) больных наблюдались осложнения, у одной больной (4,5%) несостоятельность сигморектоанастомоза. Медиана безрецидивной выживаемости составила 43,6 месяцев, общая выживаемость 50,5 месяцев. Больные с полной циторедукцией имели лучшие показатели безрецидивной ($p = 0,006$) и общей выживаемости ($p = 0,003$), чем пациенты, которым была выполнена оптимальная циторедукция.

В 2015 г. Suk–Joon Chang и Robert E. Bristow опубликовали сообщение в журнале *General Oncology* о технике операции с максимальной циторедукцией у больных первичным РЯ с обширным вовлечением органов малого таза. Авторы указывают, что опухоли яичников удаляют в едином блоке с маткой, тазовой брюшиной, ректосигмоидным отделом толстой кишки, при этом нет сведений о количестве больных, описания клинических параметров, о ходе операции, интра– и послеоперационных осложнениях и отдаленных результатах лечения.

В 2016 г. Sznurkowski представлен способ удаления опухоли малого таза единым блоком при распространенном РЯ, которому предшествует центральная перевязка сосудов, снабжающих опухольное ложе. У всех 20 больных была достигнута полная циторедукция. Из приведенных осложнений отмечены раневая инфекция ($n=1$) и несостоятельность межкишечного анастомоза ($n=1$), 28 дневная послеоперационная летальность составила 5%. Медиана безрецидивной выживаемости составляла 19 месяцев.

Обращает на себя внимание тот факт, что все исследования представляли собой небольшие серии клинических наблюдений из высоко специализированных центров.

Таким образом, вопрос хирургического лечения распространенного РЯ остается предметом активной дискуссии онкологов всего мира.

В онкологическом отделении хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2010 г. разработана и внедрена в клиническую практику расширенная экстирпация матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника больных распространенным раком яичников.

Цель исследования

Основной целью исследования является улучшение результатов хирургического лечения больных распространенным раком яичников (III–IV стадия) при первичной и интервальной циторедукции.

Задачи исследования

1. Разработать технические приёмы выполнения расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника у больных распространенным раком яичников.

2. Сравнить частоту оптимальных и условно-радикальных хирургических вмешательств после выполнения расширенных и комбинированных операций у больных распространенным раком яичников по предложенной методике и стандартных хирургических вмешательств на этапе первичной циторедукции.

3. Сравнить частоту оптимальных и условно-радикальных операций после выполнения расширенных и комбинированных операций у больных распространенным раком яичников по предложенной методике и стандартных хирургических вмешательств на этапе интервальной циторедукции.

4. Проанализировать непосредственные результаты расширенных и комбинированных хирургических вмешательств по предложенной методике у больных распространенным раком яичников: структуру, частоту и причины интра- и послеоперационных осложнений в сравнении со стандартными хирургическими вмешательствами на этапе первичной и интервальной циторедукции.

5. Проанализировать отдаленные результаты расширенных и комбинированных хирургических вмешательств по предложенной методике в сравнении со стандартными хирургическими вмешательствами на этапе первичной и интервальной циторедукции.

6. Разработать научно-обоснованные рекомендации и показания к выполнению расширенных и комбинированных хирургических вмешательств с применением новых

технических приемов на этапе первичной и интервальной циторедукции при распространенном раке яичников (III–IV стадия).

Методы и методология исследования

Для выполнения поставленных задач был проведен анализ 300 историй болезни женщин с распространенным раком яичников, из них 240 больным был выполнен стандартный объем операции, 60 больным были выполнены расширенные и комбинированные хирургические вмешательства по предложенной методике в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2010–2018 гг.

Способ расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника у больных III –IV стадией РЯ состоит в том, что на первом этапе рассекается париетальная брюшина подвздошной области справа на уровне здоровых тканей до мыса крестца, при необходимости до нижнего полюса почки по проекции большой поясничной мышцы на уровне неизменной брюшины.

Выделяется опухолево измененная брюшина от подлежащей жировой клетчатки и отводится к конгломерату. Широко вскрывается забрюшинное пространство, контролируется ход мочеточника и магистральных сосудов. Мочеточник выделяется от опухолево измененной широкой связки, латеральной поверхности опухоли и шейки матки. Ретроперитонеально пальпаторно и визуально выделяется круглая связка, пересекается и лигируется как можно ближе к стенке таза. То же выполняется слева. Разрез брюшины продолжается в поперечном направлении по поверхности мочевого пузыря, также на уровне неизменной брюшины. Выделяют опухолево измененную брюшину от стенки мочевого пузыря. Мобилизованная брюшина отводится к передней поверхности конгломерата. Мочевой пузырь отделяется от шейки матки и верхней трети влагалища. Обнажаются паравезикальное и параректальное («пространство Latzko») пространства с обеих сторон. Выделяется боковая стенка мочевого пузыря и латеральный параметрий. Выделяются и пересекаются вентральные пучки пузырно-маточной связки у стенки мочевого пузыря. Дистальная треть мочеточника полностью мобилизуется от латеральной поверхности конгломерата, глубоких пучков пузырно-маточной связки и латерального параметрия с обеих сторон, отводится к париетальной стенке таза. Мобилизуются, пересекаются и лигируются верхние (вентральные) пучки кардинальной связки у стенок таза с обеих сторон до нервного сплетения. Выделяются, пересекаются и перевязываются маточные артерии и вены на уровне отхождения от внутренних подвздошных сосудов. Мобилизуется гонадная артерия и вена от окружающей жировой клетчатки и брюшины с обеих сторон, пересекают и лигируют у стенки таза на уровне мыса крестца или L5 позвонка. Обнажается параректальное пространство «Okabayashi» с обеих сторон. Задний листок широкой маточной связки рассекается у стенки таза. Брюшина ректо-вагинальной

складки рассекается по периметру прямой кишки. Передняя стенка прямой кишки отделяется от верхней трети влагалища. При вовлечении в опухолевый процесс ректосигмоидного отдела толстой кишки, выполняется резекция сигмовидной кишки с чрезбрюшной резекцией прямой кишки с лигированием нижней брыжеечной артерии непосредственно под уровнем отхождения левой ободочной артерии. Опухолово измененный ректосигмоидный отдел толстой кишки удаляется в едином блоке с маткой, придатками, параметриальной клетчаткой и тазовой брюшиной. Контуринуют крестцово-маточные связки, пересекают и перевязывают ближе к стенке таза с обеих сторон. Опухолевый конгломерат удаляют в едином блоке с параметриальной клетчаткой, тазовой брюшиной, брюшиной мезогастрия и верхней третью влагалища. Культю влагалища ушивают синтетическими швами.

Лимфатические узлы выделяют вдоль общих подвздошных сосудов, начиная от уровня бифуркации аорты и нижней полой вены до уровня бифуркации подвздошных сосудов, включая пресакральную группу лимфатических узлов. Далее выделяют лимфатические узлы вдоль наружных подвздошных сосудов до бедренного канала. Крупные лимфатические сосуды пересекаются и перевязываются на 2–3 мм выше от нижней подчревной (*v. epigastrica inferior*) и глубокой вен, окружающих подвздошную кость (*v. circumflexa ilium profunda*).

Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 22), и программы Microsoft® Excel® 2010. Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. Сравнение групп больных по факторам, представленных численными переменными, проводилось в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовался *t* критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков — тест Mann-Whitney. При использовании перечисленных методов статистики применялся 95% доверительный интервал, достоверность различий оценивалась с помощью точного критерия Фишера. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Анализ кривых выживаемости проводили методом Каплана-Майера, сравнение кривых выживаемости проводилось методом log-rank.

Научная новизна

Впервые в России в отделении хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России разработан новый подход к хирургическому лечению распространенного рака яичников — расширенная экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника. По этой методике оперировано 60 больных распространенным раком яичников III-IV стадий, из них 30 больных на этапе первичной циторедукции, 30 больных на этапе интервальной циторедукции.

Впервые проанализированы непосредственные и отдаленные результаты расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника по предложенной методике. Впервые проведен сравнительный анализ полученных результатов с непосредственными и отдаленными результатами стандартных хирургических вмешательств. На основании проведенного сравнительного анализа непосредственных и отдаленных результатов предложенная в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина методика по сравнению со стандартными хирургическими вмешательствами продемонстрировала высокую степень циторедукции, что влияет на показатели общей и безрецидивной выживаемости. Полученные данные позволяют предложить метод расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника в практическое здравоохранение с целью улучшения результатов хирургического лечения больных распространенным раком яичников.

На основании полученных данных получен патент РФ от 25 марта 2019 года RU2685465C1 «Способ хирургического лечения больных распространенным раком яичников».

Теоретическая и практическая значимость

Расширенная экстирпация матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника может быть рекомендована для выполнения больным распространенным раком яичников III-IV стадий в случаях когда наблюдаются значительные нарушения анатомии органов малого таза (опухоль поражает не только яичники, маточные трубы, но также переходит на связочный аппарат, различные отделы нисходящей ободочной кишки и брюшину малого таза) при этом визуально не представляется возможным идентифицировать и определить топоику круглых и воронко-тазовых связок, мочевого пузыря, прямой кишки и без риска развития интраоперационных осложнений (в частности ранение магистральных сосудов, мочеточников, мочевого пузыря) выполнить удаление опухолевого конгломерата. Теоретическими и практическими особенностями предложенной методики является то, что разработанная техника позволяет успешно мобилизовать структуры забрюшинного пространства в области подвздошных сосудов, за счет рассечения на первом этапе париетальной брюшины стенки таза (\pm латеральных каналов) и выделить ее от подлежащих тканей. Благодаря этому визуализируется топоика подвздошных сосудов, мочеточников, также становится возможным пальпаторное определение круглых связок, их выделение, лигирование у стенок таза на участке свободном от опухолевого конгломерата. Также становится возможным идентификация *a. et v. ovarica*, которые пересекаются на уровне L5 или мыса крестца, намного выше от опухолевого конгломерата. Выделение дистальных 2/3 мочеточников от опухолево измененного заднего листка широкой связки, латеральной поверхности опухолевого конгломерата создает возможность максимально атравматичной

мобилизации последних. Широкая маточная связка пересекается у стенок таза. Выделение паравезикальных и параректальных пространств позволяет определить прослойку паравезикальной клетчатки и без повреждения мобилизовать стенку мочевого пузыря от инфильтрированной, опухолево измененной и утолщенной брюшины мочевого пузыря и пузырно-маточного пространства и, следовательно, создать условия для отделения мочевого пузыря от вовлечённых в опухолевый процесс тела матки, шейки матки и верхней трети влагалища. Выделение параректального пространства «Okabayashi» позволяет отделить опухолево измененную брюшину от поверхности инфильтрированных крестцово-маточных связок и стенок таза, создает условия для резекции крестцово-маточной связки ближе к стенке таза. Также становится возможным максимальная мобилизация опухолевых узлов, которые зачастую располагаются в параректальном пространстве. Этот этап операции позволяет также без труда обеспечить оптимальный доступ к брыжейке ректосигмоидного отдела толстой кишки в случае, когда требуется резекция последней.

Таким образом, указанные приемы позволяют выполнить расширенную экстирпацию матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов сведя к минимуму число интра- и послеоперационных осложнений. Полученные данные позволяют предложить метод расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника в практическое здравоохранение с целью улучшения результатов хирургического лечения больных распространенным раком яичников.

Личный вклад

Автор самостоятельно провел тщательный анализ научной литературы и изучил степень актуальности современных методов хирургического лечения распространенного рака яичников. На основании анализа литературных данных автором были сформулированы цель и задачи исследования, критерии отбора больных, самостоятельно создан кодификатор с 300 параметрами, отражающими практически все сведения о больной зарегистрированные в истории болезни. Для реализации поставленных задач был проведен анализ архивных карт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, непосредственных и отдаленных результатов разработанной методики в сравнении со стандартными хирургическими вмешательствами. Автор принимал непосредственное участие в обследовании и хирургическом лечении исследуемых больных в качестве первого ассистента. Автором проанализированы полученные результаты.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.12 – Онкология («Медицинские науки») и области исследования п.4. «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии».

Положения, выносимые на защиту

1. Выполнение расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника по предложенной методике увеличивает частоту выполнения полных и оптимальных хирургических вмешательств только на этапе первичной циторедукции с 30,8% до 63,6% ($p = 0,003$).

2. Выполнении расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника по предложенной методике сопровождается меньшим числом интраоперационных осложнений как при первичных (3,3% в исследуемой против 20,8% в контрольной группе $p = 0,05$), так и при интервальных циторедукциях (6,6% в исследуемой против 13,3% в контрольной группе $p = 0,05$).

3. Выполнение расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника по предложенной методике позволяет повысить трехлетнюю общую и безрецидивную выживаемость больных с адьювантной химиотерапией с 62% до 96% при первичных циторедукциях и с 43% до 79% при интервальных циторедукциях..

4. Больные распространенным раком яичников, которым была выполнена первичная циторедуктивная операция в объеме R0 имеют самые высокие показатели годичной, трехлетней и пятилетней безрецидивной выживаемости – 71%, 43%, 29% и показатели годичной, трехлетней и пятилетней общей выживаемости – 92%, 70%, 56%.

Внедрение результатов исследования

На основании полученных данных предложенная методика продемонстрировала свою эффективность и высокую степень циторедукции в сравнении со стандартным хирургическим подходом, что влияет на показатели общей и безрецидивной выживаемости. Предложенная техника внедрена в клиническую практику отделения хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация

Апробация диссертации состоялась 29 октября 2019 г. на совместной научной конференции онкологических отделений хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии), №3 (колопроктологии), №2 (диагностики опухолей), №13 (радиохирургии) НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России. Получен патент РФ RU2685465C1

«Способ хирургического лечения больных распространенным раком яичников» от 25.03.2019.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 114 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 16 отечественных и 98 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 23 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в отделении хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Исследование случай-контроль, подбор в исследуемую и контрольную группу производился в пропорции 1:4 по следующим критериям: стадия FIGO, ECOG. В наше исследование включено 300 больных раком яичников III–IV стадий, которые находились на лечении в отделении хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2010 – 2018г. Для достижения поставленной нами цели изучались и сравнивались две основные группы больных.

Группу исследования составили больные распространенным раком яичников ($n = 60$) которым была выполнена расширенная экстирпация матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов с удалением большого сальника.

Из 60 больных, 30 оперированы на первом этапе комбинированного лечения, а 30 – после 3–6 курсов неoadьювантной терапии (интервальная циторедукция).

В контрольную группу было включено 240 больных, которым были выполнены стандартные хирургические вмешательства. Из них 120 больных оперированы на первом этапе комбинированного лечения, а остальные 120 на этапе интервальной циторедукции.

Для повышения репрезентативности группы сравнения при достоверности 0,05 и мощности исследования 80% в группу сравнения подбирались пациентки в пропорции 1:4. Число больных в исследуемых группах (по 30 больных) и соотношение с количеством пациенток в контрольных группах (по 120 больных).

Для уточнения распространенности опухолевого процесса до проведения специального лечения больным выполнялось: полное физикальное обследование, бимануальное, ректовагинальное, ЭКГ, ЭХО-КГ, спирометрия, лучевые методы исследования (рентгенологическое исследование органов грудной клетки, РКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, малого таза, органов грудной клетки, УЗИ органов

брюшной полости и малого таза), эндоскопические исследования органов желудочно-кишечного тракта (эзофагогастродуоденоскопия, фиброколоноскопия); специальное лабораторное обследование: цитологическое исследование экссудатов брюшной и плевральной полостей, смывов брюшной полости и определение уровня опухолевых маркеров (для муцинозных опухолей яичников – СА 19,9 для серозных эпителиальных – СА 125, HE4. Для женщин моложе 40 лет выполнялся анализ крови на АФП и β -ХГЧ для исключения герминогенных опухолей, анализ крови на ингибин В для исключения стромальных опухолей). Клиническая стадия заболевания устанавливалась по классификации FIGO (2016 г.) на основании данных обследования. После операции стадия заболевания определялась по системе TNM. Объективное состояние больных оценивалось согласно принятым критериям ECOG.

Изучались непосредственные результаты хирургического лечения (локализация и размеры остаточной опухоли) и, следовательно, частота оптимальных и условно радикальных операций в зависимости от стратегии комбинированного лечения, объема и техники операции в соответствии с классификацией, опубликованной АОР в клинических рекомендациях по диагностике и лечению РЯ 2018 г.

Изучались длительность операции, интра- и послеоперационные осложнения, в зависимости от стратегии комбинированного лечения, объема и техники операции. Интраоперационные и послеоперационные осложнения стадировались в соответствии с классификацией хирургических осложнений Clavien-Dindo 2009 г., согласно которой выделяют 5 степеней хирургических осложнений. Оценивались непосредственные и отдаленные результаты лечения в зависимости от стратегии лечения, объема хирургического лечения и размеров остаточной опухоли. Также изучали локализацию рецидивов РЯ в зависимости от стратегии комбинированного лечения, объема и техники операции.

Для реализации поставленных нами задач был создан кодификатор с 300 параметрами, отражающими практически все сведения о больной зарегистрированные в истории болезни. Каждый параметр имел свой порядковый номер и был выражен несколькими градациями. Условно кодификатор состоит из 4 блоков. Первый блок содержит вопросы относительно паспортных и антропометрических данных, анамнеза жизни и перенесенных и сопутствующих заболеваний, шкале ECOG. Во втором блоке отражены вопросы касательно данных клинико-инструментальных исследований, морфологической структуры опухоли, оценки клинической стадии. Третий блок отражает стратегию комбинированного лечения, объема хирургического лечения, параметры, характеризующие интра- и послеоперационные осложнения и уровень циторедукции. Четвертый блок включает в себе вопросы, которые отражают отдаленные результаты лечения.

Результаты собственных исследований

Общая характеристика больных, включенных в исследование

Средний возраст больных оперированных в объеме расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника на первом этапе комбинированного лечения составил 53 года, оперированных на этапе интервальной циторедукции – 58 лет. Средний возраст больных оперированных по стандартной технике на первом этапе комбинированного лечения составил 56 лет, на этапе интервальной циторедукции – 56 лет. Анализ также показал, что независимо от стадии заболевания примерно 40,0% всех обследованных больных находились в возрасте 50–59 лет, 24,7% – в возрасте 40–49 лет, 12,3% – в возрасте 30–39 лет, 9,3% – 21–29 лет. Реже всего распространенный рак яичников встречался у женщин старше 60 лет 7,7 % и в возрасте до 20 лет 6,0%.

Исследуемые группы больных были однородными и сопоставимыми по возрасту, стадии заболевания, общему состоянию по шкале ECOG, по распространенности опухолевого процесса, а также по числу и схемам проведенных курсов химиотерапии.

Основными жалобами больных было увеличение живота в объеме, боли внизу живота, повышенная слабость и утомляемость, снижение массы тела. У большей части больных была выявлена сопутствующая патология, у небольшого числа женщин одновременно встречались заболевания нескольких систем организма. Высокую встречаемость сопутствующей патологии можно объяснить пожилым возрастом большинства заболевших. Общее состояние больных оценивалось по ECOG, все больные имели статус ECOG не ниже 2.

Уровень сывороточного маркера СА–125 в общей группе варьировался от 35 до 8534 Ед/мл. Уровень СА 19–9 в группе больных с первичной циторедукцией был в 2 раза выше чем в группе больных которым была выполнена интервальная циторедукция. Медиана сывороточного маркера НЕ4 в общей группе варьировалась от 98 Ед/мл для больных группы исследования до 107 Ед/мл. Определение вероятности развития эпителиального рака яичника у всех больных по индексу ROMA был выше 60%.

По гистологическому типу опухоли во всех группах преобладала серозная аденокарцинома, на ее долю приходилось свыше 80%. Более 75% всех опухолей имели низкую дифференцировку. Умеренно дифференцированные опухоли чаще встречались в группе интервальных циторедукций. Опухоли с высокой степенью дифференцировки встречались чаще в группе первичных циторедукций.

На втором этапе комбинированного лечения все больные из группы первичной циторедукции получили от 4 до 6 курсов химиотерапии препаратами платины и таксанами. Все больные из группы интервальной циторедукции на первом этапе получали ХТ. Всем больным 30 (100%) в группе исследования и 114 (95%) больным контрольной группы была проведена

химиотерапия препаратами платины и таксанами, 6 (5%) больным контрольной группы была проведена платиносодержащая химиотерапия другими схемами.

Непосредственные и отдаленные результаты расширенных и комбинированных хирургических вмешательств у больных распространенным раком яичников на этапе первичной циторедукции

В группу первичной циторедукции было включено 150 пациенток, из них 30 – в основной исследуемой группе. Распределение больных по возрасту в обеих группах было одинаковым, 23–78 лет ($p = 0,42$). Медиана возраста в исследуемой группе составила 53 года, в группе контроля 56 лет. Все больные подбирались в группы в соотношении 1:4 по FIGO и ECOG. На долю IIIС стадии в каждой группе приходилось 93,3% больных (28/30 и 112/120) и 6,7% (2/30 и 8/120) на долю IV стадии. Все больные имели статус ECOG не ниже 2 – ECOG 2 в группе исследования 21/30 (70,0%) и 84/120 (70,0%) соответственно.

В группе исследования 26 больных – 86,6% были прооперированы в оптимальном объеме, из них 19 (63,3%) больных в объеме полной циторедукции. В неоптимальном объеме $R > 1$ 4 (13,4%) больных. В группе контроля 75 (62,5%) больных были прооперированы в объеме оптимальной циторедукции и 45 (37,5%) в неоптимальном объеме. Достоверность различий составила $p = 0,003$. Остаточная опухоль чаще всего представляла собой сливную диссеминацию по серозной оболочке тонкой кишки, куполам диафрагмы, капсуле печени, желудку с инфильтрацией малого сальника, и в небольшом проценте была представлена тотальным канцероматозом с инфильтрацией висцеральной брюшины тонкой кишки.

При использовании стандартной хирургической техники основными локализациями остаточной опухоли являлись: просовидная диссеминация по серозной оболочке тонкой кишки у 28 (31,1%) больных, сливная диссеминация по капсуле печени, по куполам диафрагмы, по желудку с инфильтрацией малого сальника у 20 (22,2%) больных и в равных долях инфильтрация брюшины мочепузырной складки и опухолевая инфильтрация клетчатки Дугласова пространства у 15 (16,7%) и 16 (17,8%) больных соответственно. В исследуемой группе основной локализацией остаточной опухоли была сливная диссеминация по капсуле печени, по куполам диафрагмы и по желудку с инфильтрацией малого сальника 7 (63,6%). В обеих группах наличие остаточной опухоли было связано с отсутствием хирургической возможности удаления ввиду выраженной инфильтрации подлежащих тканей и высокого риска ранения крупных магистральных сосудов.

Медиана длительности операции в группе исследования составила 210 минут (120–480 минут), в группе контроля 120 минут (60–420 минут) ($p = 0,001$). Медиана кровопотери составляла 800 мл в группе исследования и 950 мл в группе контроля ($p = 0,29$). В группе исследования в 26,7% и в 17% наблюдений в группе контроля потребовалась заместительная

терапия компонентами крови.

На долю осложнений в группе исследования приходилось 30,0%(9 больных), из них интраоперационные осложнения были отмечены в 3,3% наблюдений, остальные 26,7% наблюдений приходились на послеоперационные осложнения. Все послеоперационные осложнения были I–IIIа степени тяжести и включали - тромбоз вен нижних конечностей у 6 (20,1%) больных, ишемию миокарда у 1 (3,3%) больной, купированную приемом препаратов нитроглицерина и у 1 (3,3%) больной осложнение IIIа степени – лимфокиста, дренированная под рентгенологическим контролем. Осложнения III–IVстепеней тяжести в группе исследования не встречались ($p < 0,05$). В группе контроля осложнения были отмечены у 60 (50%) больных, их них у 25 (20,8%) приходились на интраоперационные осложнения, включающие ранение селезенки, вскрытие просвета кишки, вскрытие просвета мочевого пузыря, ранение мочеточников. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien-Dindo, из них I–II степени тяжести в 27 (22,5%) наблюдениях и у 8 (6,7%) осложнения III–IVстепеней тяжести, включающие кровотечения из ложа удаленной опухоли у 3 (2,5%) больных, низкую тонкокишечную непроходимость у 4 (3,3%) больных и блок мочеточника у 1 (0,8%) больной.

Анализ выживаемости больных в группе первичных циторедукций в зависимости от способа хирургической циторедукции

Оценка эффективности хирургического лечения проведена у 150 больных, группа исследования ($n = 30$) и контрольная группа ($n = 120$). В исследуемой группе были выполнены расширенные и комбинированные хирургические вмешательства, в контрольной группе стандартные объемы. Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 39,7 мес., медиана безрецидивной выживаемости не достигнута.

В группе контроля медиана наблюдения составила 31,5 мес., медиана безрецидивной выживаемости 17,9 мес. (ДИ 95% 12,62–23,18). Безрецидивная выживаемость в группе исследования 12 мес. = 77%, 36 мес. = 58%, 60 мес. = 43%. Безрецидивная выживаемость в контрольной группе 12 мес. = 50%, 36 мес. = 33%, 60 мес. = 24% (Рисунок 1).

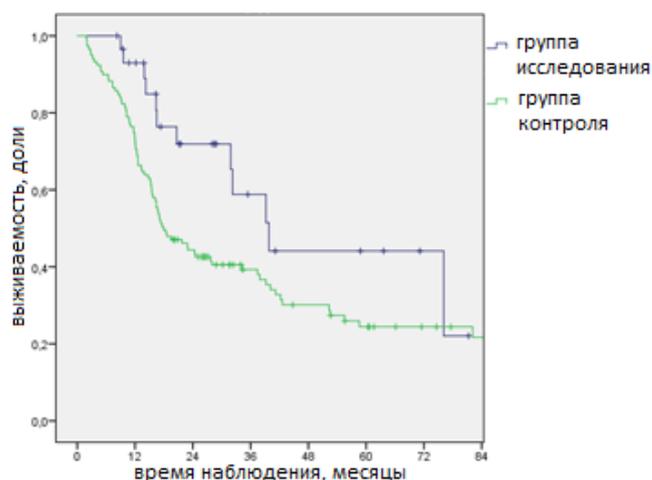


Рисунок 1 – Безрецидивная выживаемость больных раком яичников III–IV стадий, в зависимости от способа хирургической циторедукции

При медиане наблюдения 39,7 мес., медиана общей выживаемости в исследуемой группе не достигнута, в контрольной группе при медиане наблюдения 31,5 мес. медиана Общая выживаемость 60 мес. (ДИ 95% 45,25–76,205). В группе исследования общая выживаемость 12 мес. = 100%, 36 мес. = 96%, 60 мес. = 88%. Общая выживаемость в контрольной группе 12 мес. = 88%, 36 мес. = 62%, 60 мес. = 49% (Рисунок 2).

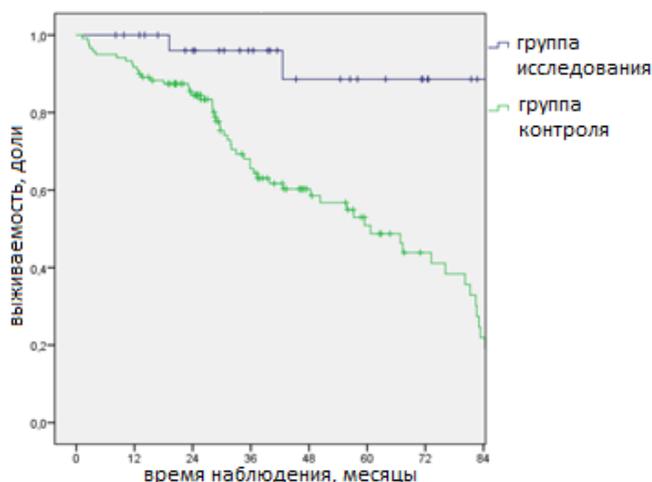


Рисунок 2 – Общая выживаемость больных раком яичников III–IV стадий, в зависимости от способа хирургической циторедукции

Непосредственные и отдаленные результаты расширенных и комбинированных хирургических вмешательств больных распространенным раком яичников на этапе интервальной циторедукции

В группу интервальной циторедукции было включено 150 пациенток, из них 30 – в исследуемой группе и 120 больных в группе контроля. Распределение больных по возрасту в обеих группах было одинаковым, 28–75 лет ($p = 0,42$). Медиана возраста в исследуемой группе составила 58 лет, в группе контроля 56 лет. Все больные подбирались в группы в соотношении 1:4 по FIGO и ECOG. На долю III стадии в каждой группе приходилось 73,3% больных (22/30

и 88/120) и 26,7% (8/30 и 32/120) на долю IV стадии. Все больные имели статус ECOG не ниже 2 – ECOG 2 в группе исследования 11/30 (36,7%) и 44/120(36,7%) соответственно.

На первом этапе всем больным было проведено 3–6 курсов неoadьювантной химиотерапии различными комбинациями, в основном препаратами платины и таксанов.

В группе исследования 17 больных из 30 (56,7%) были прооперированы в объеме полной циторедукции, 9 (30,0%) в оптимальном объеме. На долю $R > 1$ в исследуемой группе пришлось 4 (13,3%). В группе контроля 49 (40,8%) больных были прооперированы в объеме полной циторедукции, 42 (35,0%) в оптимальном и 29 (24,2%) в неоптимальном объеме. Достоверность различий составила $p = 0,15$. Остаточная опухоль чаще всего представляла собой просовидную диссеминацию по серозной оболочке тонкой кишки, куполам диафрагмы, капсуле печени, желудку с инфильтрацией малого сальника, в небольшом проценте была представлена тотальным канцероматозом с инфильтрацией висцеральной брюшины тонкой кишки.

Медиана длительности операции в группе исследования составила 220 минут (120–480 минут), в группе контроля 150 минут (60–420 минут) $p = 0,01$. Медиана кровопотери составляла 1900 мл в группе исследования и 900 мл в группе контроля $p = 0,05$. В группе исследования в 39,6% наблюдений, в группе контроля в 14,1% наблюдений потребовалась заместительная терапия компонентами крови.

На долю осложнений в группе исследования приходилось 33,3% (10 больных), из них интраоперационные осложнения были отмечены у 2 (6,7%) больных, остальные 8 (26,7%) наблюдений приходились на послеоперационные осложнения. Послеоперационные осложнения I–II степени тяжести – 6 (20,0%) наблюдений, в одном наблюдении серома передней брюшной стенки и у 5 (16,7%) больных тромбоз вен нижних конечностей. Осложнения III–IV степеней тяжести у 2 (6,7%) больных – пельвиоперитонит вследствие несостоятельности колоректального анастомоза. В группе контроля осложнения были отмечены у 45 (37,5%) больных, их них у 16 (13,3%) приходилось на интраоперационные осложнения, включающие ранение селезенки, вскрытие просвета кишки, вскрытие просвета мочевого пузыря, ранение мочеточников. Послеоперационные осложнения I–II степени тяжести 22 (18,3%) наблюдения, и 7 (5,8%) наблюдений осложнения III–IV степеней тяжести, включающие острую перфоративную язву 12 перстной кишки у 2 (1,7%) больных, кровотечение из ложа удаленной опухоли у 1 (0,8%) больной и пельвиоперитонит вследствие несостоятельности колоректального анастомоза у 4 (3,3%) больных.

Анализ выживаемости больных в группе интервальных циторедукций в зависимости от способа хирургической циторедукции

Оценка эффективности лечения произведена у 150 больных получивших хирургическое

лечение после неoadъювантной химиотерапии, 30 были выполнены расширенные и комбинированные хирургические вмешательства, 120 стандартные хирургические вмешательства. Медиана наблюдения в группе исследования 39 мес., в группе контроля 29 мес., медиана Безрецидивная выживаемость в исследуемой группе не достигнута, в контрольной группе 10,48 мес. (ДИ 95% 8,233–12,66). В группе исследования безрецидивная выживаемость годовичная = 77%, трехлетняя = 59%, пятилетняя = 59%. В контрольной группе безрецидивная выживаемость годовичная = 28%, трехлетняя = 21%, пятилетняя = 21% (Рисунок 3).

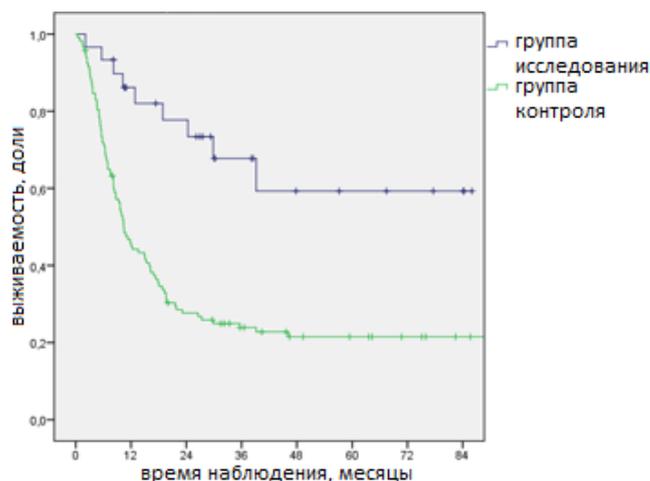


Рисунок 3 – Безрецидивная выживаемость больных раком яичников III–IV стадий, оперированных после неoadъювантной химиотерапии в зависимости от способа хирургической циторедукции

Медиана общей выживаемости в исследуемой группе не достигнута, в контрольной группе 37,3 мес. (ДИ 95% 30,51–44,07). В исследуемой группе общая выживаемость годовичная = 89%, трехлетняя = 79%, пятилетняя = 56%. В контрольной группе годовичная = 70%, трехлетняя = 43%, пятилетняя = 21% (Рисунок 4).

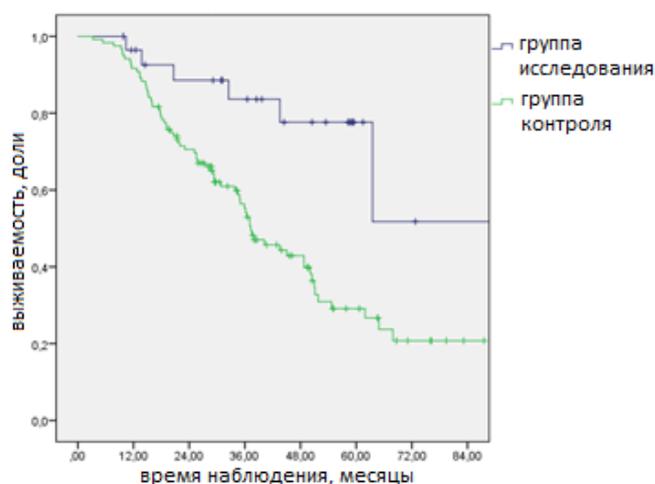


Рисунок 4 – Общая выживаемость больных раком яичников III–IV стадий, оперированных после неoadъювантной химиотерапии в зависимости от способа хирургической циторедукции

Сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов первичных и интервальных циторедукций

Нами была выполнена оценка эффективности лечения в общей группе больных ($n = 300$), 150 больных были прооперированы на первичном этапе, 150 больных были прооперированы на этапе интервальной циторедукции.

Частота достижения полной, оптимальной и неоптимальной циторедукций в обеих группах приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Частота достижения полной циторедукции у больных раком яичников ПС–IV стадий при выполнении первичных и интервальных хирургических вмешательств

| | | | Хирургические вмешательства | | Всего |
|--|-------|------------|-----------------------------|---------------------------|--------|
| | | | Первичные циторедукции | Интервальные циторедукции | |
| Радикальность выполненной циторедукции | R0 | Количество | 56 | 66 | 122 |
| | | % | 37,3% | 44,0% | 40,7% |
| | R1 | Количество | 45 | 51 | 96 |
| | | % | 30,0% | 34,0% | 32,0% |
| | R > 1 | Количество | 49 | 33 | 82 |
| | | % | 32,7% | 22,0% | 27,3% |
| Всего | | Количество | 150 | 150 | 300 |
| | | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Медиана наблюдения в общей группе составила 38 мес. Анализ исследуемого материала показал, что в группе интервальных циторедукций процент полных циторедукций выше, чем в группе первичных хирургических вмешательств 56 (37,3%) и 66 (44,0%) соответственно. Однако, медиана безрецидивной выживаемости в группе первичных циторедукций выше чем в группе больных прооперированных после неoadъювантной химиотерапии 22,932 мес. (ДИ 95% 12,205–33,659) против 15,047 мес. (ДИ 95% 9,769–20,325) ($p = 0,05$ OR = 1,324 ДИ 95% 1,001–1,755) (Рисунок 5).

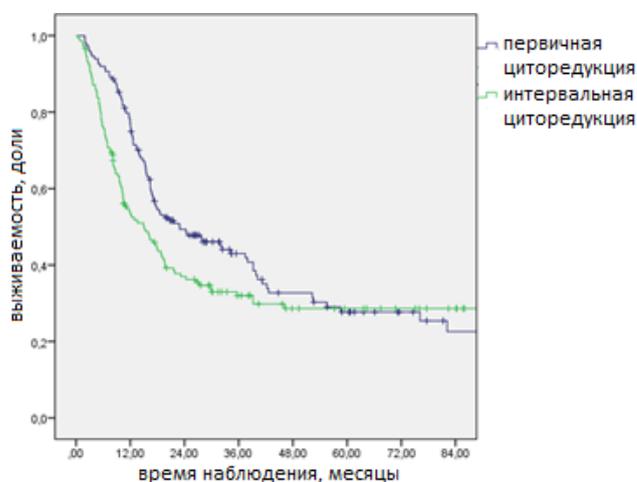


Рисунок 5 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от выполненного лечения на первом этапе

При медиане наблюдения 45,78 мес. медиана безрецидивной выживаемости в группе R0 для первичных циторедукций не достигнута, в группе интервальных циторедукций 19,647 мес. (ДИ 95% 14,079–25,214). Безрецидивная выживаемость в группе R0 для первичных циторедукций: трехлетняя = 56%, для интервальных циторедукций: трехлетняя = 32%.

Приведенные данные позволяют сделать вывод, что достижение полной циторедукций после неoadъювантной химиотерапии в истинном понимании этого определения спорно.

Безрецидивная выживаемость в общей группе для первичных циторедукций: трехлетняя = 43%, для интервальных циторедукций: трехлетняя = 27%.

Медиана общей выживаемости в группе первичных циторедукций не достигнута, в группе интервальных циторедукций 45,01 мес. (ДИ 95% 34,63–55,38), ни в одной из групп медиана R0 не достигнута. Общая выживаемость в общей группе для первичных циторедукций: трехлетняя = 70%, для интервальных циторедукций: трехлетняя = 59% (Рисунок 6).

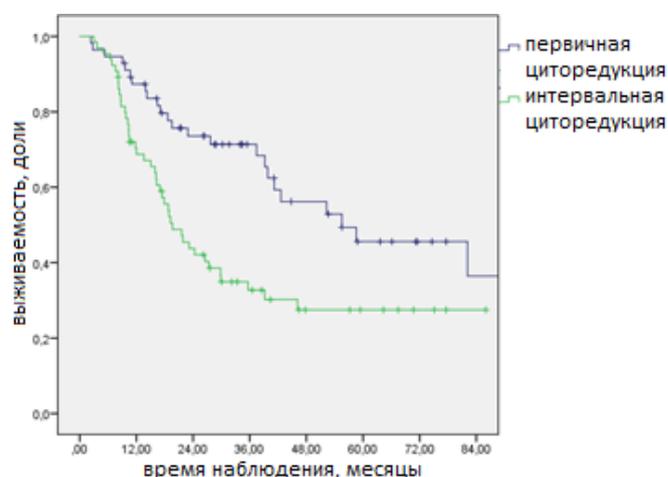


Рисунок 6 – Безрецидивная выживаемость в группе R0 после выполнения первичной и интервальной циторедукции

Результаты анализа факторов, оказывающих влияние на безрецидивную выживаемость исследуемых нами 300 больных ШС-IV стадией рака яичников

Наиболее объективным показателем, характеризующим эффективность лечения больных распространенным раком яичников ШС-IV стадий, является медиана безрецидивного периода. Необходимо оценивать многие факторы, оказывающие влияние на результаты лечения, для этого был выполнен факторный анализ.

Результаты проведенного однофакторного анализа показали, что самыми значимыми факторами, влияющими на медиану безрецидивной выживаемости, оказались: сроки и объем выполненного хирургического вмешательства – ОР 0,551 ($p < 0,001$ ДИ 95% 0,410–0,740) и ОР 0,753 ($p = 0,046$ ДИ 95% 0,569–0,996), тотальный канцероматоз брюшины малого таза по интраоперационным данным – ОР 1,810 ($p = 0,002$ ДИ 95% 1,251–2,620), наличие послеоперационных осложнений – ОР 1,468 ($p = 0,049$ ДИ 95% 1,002–2,2005), уровень СА–125

до начала лечения более 226 ЕД/мл – ОР 0,622 ($p = 0,007$ ДИ 95% 0,440–0,881). В многофакторный анализ были включены только те факторы, которые показали значимость в результате однофакторного анализа ($p < 0,05$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Влияние клинических факторов на безрецидивную выживаемость больных раком яичников III–IV стадий по данным многофакторного анализа

| Клинические факторы | В | Стд. ошибка | Вальд | Ст.с в. | p | ОР | 95% ДИ для ОР | |
|---|--------|-------------|--------|---------|--------------|-------|---------------|-------|
| | | | | | | | ниж. | верх. |
| Радикальность циторедукции (R0) | -0,526 | 0,153 | 11,871 | 1 | 0,001 | 0,591 | 0,438 | 0,797 |
| Первичная циторедукция | -0,344 | 0,145 | 5,668 | 1 | 0,017 | 0,709 | 0,534 | 0,941 |
| Тотальный канцероматоз брюшины малого таза | 0,466 | 0,193 | 5,822 | 1 | 0,016 | 1,594 | 1,091 | 2,328 |
| Уровень СА–125 ниже 225 Ед/мл до начала лечения | -0,363 | 0,178 | 4,139 | 1 | 0,042 | 0,696 | 0,490 | 0,987 |
| Послеоперационные осложнения | 0,292 | 0,203 | 2,077 | 1 | 0,150 | 1,340 | 0,900 | 1,994 |

Результаты многофакторного анализа выявили значимость четырех из пяти включенных в него факторов: радикальность выполненной циторедукции ($p = 0,001$), сроки выполнения хирургического вмешательства – первичная циторедукция ($p = 0,017$), тотальный канцероматоз брюшины малого таза ($p = 0,016$) и уровень СА–125 ниже 225 Ед/мл до начала лечения ($p = 0,042$). Значимость клинического фактора послеоперационных осложнений подтверждена не была ($p = 0,150$).

Анализ наших данных за последние восемь лет показал, что выполнение расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов позволяет увеличить процент выполнения полных циторедуктивных операций.

Сложность в достижении полной циторедукции у больных распространенным раком яичников состоит в том, что опухоль не только поражает яичники, маточные трубы, но также переходит на связочный аппарат, различные отделы нисходящей ободочной кишки и брюшину малого таза. В таких случаях наблюдаются выраженные нарушения анатомии органов малого таза, и порой визуально не представляется возможным идентифицировать и определить топоику круглых и воронко-тазовых связок, мочевого пузыря, прямой кишки и без риска развития интраоперационных осложнений (в частности ранение магистральных сосудов, мочеточников, мочевого пузыря) выполнить удаление опухолевого конгломерата.

Решающим фактором успешного выполнения операции является мобилизация структур забрюшинного пространства в области подвздошных сосудов, которая достигается путем рассечения на первом этапе париетальной брюшины стенки таза (\pm латеральных каналов) и выделение ее от подлежащих тканей. Этот прием позволяет визуализировать топику подвздошных сосудов, мочеточников, также становится возможным пальпаторное определение круглых связок, их выделение, лигирование у стенок таза на участке свободном от опухолевого конгломерата. Также становится возможным идентификация *a. et v. ovarica* которые пересекаются на уровне L5 или мыса крестца, намного дальше от опухолевого конгломерата.

Выделение дистальных 2/3 мочеточников от опухолево измененного заднего листка широкой связки, латеральной поверхности опухолевого конгломерата создает возможность максимальной мобилизации последних. Широкая маточная связка пересекается у стенок таза.

Выделение паравезикальных и параректальных пространств позволяет определить прослойку паравезикальной клетчатки и без повреждения мобилизовать стенку мочевого пузыря от инфильтрированной, опухолево измененной и утолщенной брюшины мочевого пузыря и пузырно-маточного пространства и, следовательно, создать условия для отделения мочевого пузыря от вовлечённых в опухолевый процесс матки, шейки матки, верхней трети влагалища.

Выделение параректального пространства позволяет отделить опухолево измененную брюшину от поверхности инфильтрированных крестцово-маточных связок и стенок таза, создает условия для резекции крестцово-маточной связки ближе к стенке таза. Также становится возможным максимальная мобилизация опухолевых узлов, которые зачастую располагаются в параректальном пространстве. Этот этап операции позволяет также без труда обеспечить оптимальный доступ к брыжейке ректосигмоидного отдела толстой кишки в случае, когда требуется резекция последней.

Данные нашего исследования свидетельствуют о том, что если состояние больной позволяет выполнить ей операцию, а хирургическая бригада владеет необходимыми навыками, то только хирургическое вмешательство в объеме полной циторедукции, выполненное на первом этапе значительно увеличивает безрецидивную и общую выживаемость больных распространенным раком яичников. При выполнении первичной циторедукции с остаточной опухолью менее 1 см по сравнению с остаточной опухолью более 1 см статистически значимой разницы медианы безрецидивной выживаемости нет ($p = 0,415$ OR = 0,821 ДИ 95% 0,512–1,318). Однако, медиана общей выживаемости статистически значимо выше в группе больных с выполненным оптимальным объемом циторедукции ($p = 0,01$ OR = 0,344 ДИ 95% 0,180–0,657), что весьма логично, ведь в послеоперационном периоде все больные получают химиотерапию и, в конечном итоге, общая выживаемость будет зависеть от того, как рецидивная опухоль

будет отвечать на ту или иную схему лечения.

В группе интервальных циторедукций медиана безрецидивного периода достоверно выше при выполнении полной циторедукции, чем при выполнении оптимального и неоптимального объема 19,647 (ДИ 95% 14,279–25,214) против 8,214 (ДИ 95% 4,782–11,645) ($p = 0,044$ ОР = 1,506 ДИ 95% 1,010–2,445). Статистически значимых различий при выполнении оптимального и неоптимального объема циторедукции получено не было ($p = 0,435$ ОР = 0,803 ДИ 95% 0,464–1,392). Сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов в группах первичной и интервальной циторедукций показал, что в группе интервальных циторедукций процент выполнения полных циторедукций выше. Однако, обращает на себя внимание тот факт, что медиана безрецидивного периода достоверно выше в группе первичных циторедукций с R0, чем в группе R0 оперированных после неoadъювантной химиотерапии 22,932 мес. (ДИ 95% 12,205–33,659) против 15,047 мес. (ДИ 95% 9,769–20,325) ($p = 0,05$ ОР = 1,324 ДИ 95% 1,001–1,755). Безрецидивная выживаемость в общей группе первичных циторедукций: трехлетняя = 43%, в группе интервальных циторедукций: трехлетняя = 27%. Общая выживаемость в общей группе первичных циторедукций: трехлетняя = 70%, в группе интервальных циторедукций: трехлетняя = 59%.

В заключение необходимо отметить, что принятие решения о выборе тактики лечения на первом этапе для больных распространенным раком яичников должен принимать консилиум, включающий врача онкогинеколога, врача химиотерапевта и лучевого терапевта, который будет учитывать все индивидуальные особенности конкретного клинического случая, распространенность опухолевого процесса, возможность достижения полной циторедукции на первом этапе. Выполнение неoadъювантной химиотерапии на первом этапе должно рекомендоваться лишь тем больным, которым невозможно провести агрессивное хирургическое лечение.

ВЫВОДЫ

1. Выполнение расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника у больных распространенным раком яичников по предложенной методике позволяет повысить радикальность циторедукции за счет выполнения перитонэктомии малого таза и удаления параметриальной клетчатки в едином блоке с 30,8% в группе контроля до 63,3% в исследуемой группе ($p = 0,003$).

2. Выполнение первичной циторедукции в объеме расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника по предложенной методике позволяет увеличить частоту выполнения полных хирургических вмешательств ($p = 0,003$).

3.Выполнение интервальных циторедукций в объеме расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника по предложенной методике не увеличивает частоту выполнения полных хирургических вмешательств – 40,8% в контрольной и 56,7% в исследуемой группе ($p = 0,15$).

4.При выполнении расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника по предложенной методике на этапе первичной циторедукции наблюдается тенденция к снижению частоты интраоперационных осложнений как на этапе первичной (3,3% в исследуемой против 20,8% в контрольной группе ($p = 0,05$)), так и на этапе интервальной (6,6% в исследуемой против 13,3% в контрольной группе ($p = 0,05$)) циторедукции.

5.Выполнение расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника у больных распространенным раком яичников (III-IV стадий) позволяет повысить трехлетнюю общую выживаемость с 62% до 96% на этапе первичной циторедукции и с 43% до 79% на этапе интервальной циторедукции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выполнение расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника по предложенной методике на первом этапе комбинированного лечения является методом выбора у больных распространенным раком яичников III-IV стадий со значительными нарушениями анатомии органов малого таза, так как обеспечивает высокую частоту достижения полных и оптимальных циторедукций.

2. Выполнение расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника по предложенной методике является наиболее оптимальным методом выбора хирургического вмешательства, так как обеспечивает широкий доступ и позволяет успешно мобилизовать структуры забрюшинного пространства малого таза и создает возможность выполнить максимальную циторедукцию с минимальным числом осложнений.

3. Выполнение расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника по предложенной методике рекомендуется к выполнению на первом этапе комбинированного лечения, так как только первичная циторедукция имеет высокую частоту достижения полных циторедукций.

4. Выполнение расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника по предложенной методике после неoadъювантной химиотерапии также повышает процент достижения оптимальных и полных

хирургических вмешательств. При этом благоприятный прогноз течения заболевания проявляется только в виде тенденции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Никогосян, С.О. Возможности повышения эффективности хирургического лечения больных распространенным раком яичников / М.Н. Секерская, В.В. Кузнецов. // Российский онкологический журнал. – 2018. – Т.23. – №3-4. – С.116-121
2. Секерская, М.Н. Отдаленные результаты хирургического лечения распространенного рака яичников на этапе первичной циторедукции / С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов, А.С. Шевчук, Р.И. Тамразов, В.А. Алиев // Тазовая хирургия и онкология. – 2019. – Т.9. – №3. – С.30-37
3. Секерская, М.Н. Отдаленные результаты хирургического лечения распространенного рака яичников на этапе интервальной циторедукции / С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов, А.С. Шевчук, Д.М. Кантиева, Е.В. Тарачкова // Акушерство и гинекология. – 2020. – №1. (Прил.) – С.44-49
4. Способ хирургического лечения больных распространенным раком яичников: патент RU2685465C1 / С.О. Никогосян, М.Н. Секерская; свидетельство о государственной регистрации, рег. № 2685465 от 25.04.2019. – М.: Роспатент, 2019.