

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

СЕКЕРСКАЯ МАРИЯ НИКОЛАЕВНА

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

14.01.12 – Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Никогосян Седа Овиковна

МОСКВА — 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 СТРАТЕГИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Мировые тенденции заболеваемости и смертности женского населения от рака яичников.....	14
1.2. Хирургия рака яичников от истоков к современности	17
1.3 Определение оптимальной циторедукции.....	20
1.4 Первичная циторедукция у больных раком яичников	24
1.5 Результаты выполнения интервальной циторедукции у больных раком яичников.....	30
1.6 Современные подходы к хирургическому лечению распространенного рака яичников.....	33
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	39
2.1 Дизайн исследования	39
2.2 Статистическая обработка полученных данных.....	44
2.3 Общая характеристика больных.....	45
2.4 Стандартная техника хирургической циторедукции у больных раком яичников III–IV стадий	51
2.5 Техника расширенных и комбинированных хирургических вмешательств у больных III–IV стадией рака яичников.....	52
ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	57
3.1 Непосредственные и отдаленные результаты расширенных и комбинированных хирургических вмешательств у больных распространенным раком яичников на этапе первичной циторедукции	57
3.2 Непосредственные и отдаленные результаты расширенных и комбинированных хирургических вмешательств у больных распространенным раком яичников на этапе интервальной циторедукции	71
3.3 Сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов первичных и интервальных циторедукций	85

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	93
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень ее проработанности

Среди всех онкологических заболеваний у женщин, рак яичников (РЯ) занимает шестое место в структуре общей онкологической заболеваемости и первое место в структуре онкологической смертности [3; 6; 11]. Несмотря на достигнутые успехи диагностики, по данным международной системы Globocan 2018 г. примерно в 70% наблюдений РЯ диагностируются на поздней стадии [29]. Лечение больных распространенным раком яичников является одним из трудных разделов онкогинекологии и предполагает два важных метода: хирургическое вмешательство и химиотерапию.

Главной задачей хирурга является достижение оптимальной циторедукции. Этот постулат продиктован многочисленными исследованиями, которые показали, что размеры остаточной опухоли после первичной циторедукции являются самым важным прогностическим критерием заболевания для этой категории больных [25; 33; 47]. 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 [110]. Большинство авторов установлено, что продолжительность жизни оперированных больных диссеминированным РЯ обратно пропорциональна размеру остаточной опухоли [61; 90; 98].

В 2002 г. был опубликован метаанализ 53 исследований, посвященный изучению эффективности первичной циторедуктивной операции при РЯ. В исследовании была изучена 81 группа пациенток общей численностью 6885 женщин. Средневзвешенная доля больных с оптимальной циторедукцией в группах составила 41,9% и варьировала от 0 до 100%. Медиана продолжительности жизни (МПЖ) для всех групп составила 29 мес. При анализе отмечено статистически достоверное увеличение МПЖ на 50% в группах больных с долей оптимальных циторедукций более 75% (33,9 мес.) по сравнению с группами

больных с долей оптимальных циторедукций менее 25% (22,7 мес.) ($p < 0,001$). В многофакторном анализе было показано, что доля больных с оптимальной циторедукцией является наиболее важным фактором прогноза МПЖ больных ($p < 0,001$). Кроме того, было продемонстрировано увеличение медианы продолжительности жизни на 5,5% при увеличении доли больных с оптимальной циторедукцией в группе на 10% [31].

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 рака яичников. Наряду с этим, 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 [10; 84]. У четверти больных не всегда удается выполнить даже стандартный объем операции, а в некоторых наблюдениях для достижения оптимальной циторедукции возникает необходимость выполнения комбинированных вмешательств [39; 68; 79; 90].

За последние 10 лет хирургия распространенного рака яичников претерпела новый уровень развития. Помимо основного объема операции все чаще выполняются комбинированные операции, которые включают аппендэктомию, 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% [107].

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

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

В 2014 г., одним из первых было опубликовано сообщение Yildirim Y. и Ertas I.E., которыми было проведено ретроспективное обследование 22 женщин эпителиальным раком яичников IIВ–IV стадии 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 [114].

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 раком яичников с обширным вовлечением органов малого таза [30]. Авторы указывали, что опухоли яичников удаляли в едином блоке с маткой, тазовой брюшиной, ректосигмоидным отделом толстой кишки, при этом отсутствуют описания клинических параметров, сведения о количестве больных, 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 раке яичников, которому предшествует

центральная перевязка сосудов, снабжающих опухолевое ложе [100]. У всех 20 больных была достигнута полная циторедукция. Из приведенных осложнений отмечены раневая инфекция и несостоятельность межкишечного анастомоза. 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 рака яичников остается предметом активной дискуссии онкологов всего мира.

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 с 2010 г. разработана и внедрена в клиническую практику расширенная экстирпация матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника у больных распространенным раком яичников. Подобным подходом оперировано 60 больных.

Цель исследования

Основной целью исследования является улучшение результатов хирургического лечения больных распространенным раком яичников (ШС–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).

Научная новизна

Впервые в России в отделении хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) разработан новый подход к хирургическому лечению распространенного рака яичников — расширенная экстирпация 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 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 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 [15].

Теоретическая и практическая значимость

Расширенная экстирпации 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 топику 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 топка 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 и удалением большого сальника 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.

Методы и методология исследования

Для выполнения поставленных задач был проведен анализ 300 историй болезни женщин с распространенным раком яичников, из них 240 больным были выполнены стандартные объемы хирургических вмешательств, 60 больным были выполнены расширенные и комбинированные хирургические вмешательства по предложенной методике в НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» расширенная экстирпация матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника за период с 2010–2018гг. Подробное описание предложенной операции изложено в главе 2, разделе 2.5.

Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPPS® 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.

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 с последующей адъювантной химиотерапией позволяет повысить трехлетнюю общую и безрецидивную выживаемость больных 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%.

Степень достоверности и апробация результатов

Число больных, включенных в исследование, углубленный анализ результатов лечения, а также использование современных методов статистической обработки данных делают полученные результаты достоверными. По теме диссертации опубликовано 2 научных работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Получен патент РФ на изобретение 25 марта 2019 года [15].

Апробация диссертации состоялась 29 октября 2019 г. на совместной научной конференции на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии), онкологического отделения хирургических методов лечения №3

(колопроктологии), и онкологического отделения хирургических методов лечения №2 (диагностики опухолей), онкологического отделения хирургических методов лечения №13 (радиохирургии) НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ГЛАВА 1 СТРАТЕГИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Мировые тенденции заболеваемости и смертности женского населения от рака яичников

Рак яичников (РЯ) – это группа злокачественных эпителиальных опухолей, которые составляют 90% от всех злокачественных новообразований яичников.

По данным Международного агентства по изучению рака (IARC) ежегодно в мире регистрируется примерно 395 тыс. новых случаев рака яичников и более 100 тыс. женщин умирают от злокачественных опухолей [28]. Рак яичников занимает шестое место в мире по заболеваемости среди всех форм рака и седьмое место среди причин онкологической смертности у женщин. В структуре общей онкологической заболеваемости РЯ в США занимает третье место среди опухолей женской репродуктивной системы, уступая лишь раку молочной железы и раку эндометрия. По расчетам Американского онкологического общества (AGO) к 2019 году в США 22 530 женщинам будет установлен диагноз РЯ. В странах Западной Европы, Северной Америке и Великобритании показатели заболеваемости раком яичников наиболее высокие и составляют 14,0 на 100 тысяч представительниц женского пола. В странах Центральной и Южной Америки, Африки, Японии и Китае показатели заболеваемости значительно ниже. Заболеваемость в северной Европе — 13,3 на 100 тысяч женщин, в Китае — 3,2 на 100 тысяч женщин, в северной Африке — 2,6 на 100 тысяч женщин [13].

В структуре общей онкологической заболеваемости у женщин Российской Федерации (РФ) рак яичников, некогда занимавший седьмое ранговое место поднялся до пятого, уступив раку тела и шейки матки. Заболеваемость раком яичников в РФ к 2015 году составила 17,8 на 100 тысяч женщин в год, что заметно превышает показатели Великобритании и Северной Америки, но уступает США [6].

Обращает на себя внимание и тот факт, что за последние двадцать лет отмечается тенденция к стабилизации заболеваемости среди стран с высоким

риском развития РЯ (Россия, Великобритания) и повышается в странах с низким риском (Япония, Китай, Индия, Сингапур).

В Российской Федерации прирост заболеваемости РЯ на 2017 г. по сравнению с данными за 2007 г. составил 10,08%. Несмотря на достигнутые успехи диагностики, на ранних стадиях выявляется лишь около трети наблюдений РЯ, в остальных рак яичников диагностируется на поздней стадии заболевания или не диагностируется вовсе [6].

В 2017 г. на долю III стадии приходилось 39,7%, на долю IV стадии около 20% [4; 6]. Позднее выявление рака яичников обусловлено множеством факторов: ограниченной чувствительностью и специфичностью современных методов диагностики, стертой клинической симптоматикой, высокой долей женщин старше 50 лет [4; 11; 12].

Поздняя выявляемость РЯ значительно отражается на прогнозе больных, так, уступая по заболеваемости раку шейки и тела матки, рак яичников превосходит их по числу умерших. Столь высокая смертность обусловлена диагностикой рака яичников на далеко зашедших стадиях – в 60% наблюдений заболевание диагностируется на III–IV стадиях. В сочетании с агрессивным клиническим течением этот факт не позволяет добиться значительных успехов в снижении смертности данной группы больных.

Рак яичников является пятой, наиболее распространенной причиной смерти женщин в США, и это заболевание вызывает больше смертей, чем любой другой рак женской репродуктивной системы. В среднем 7,2 на каждые 100 000 человек в США умерли от рака яичников в период между 2010 и 2014 годами. В 61% наблюдений РЯ был выявлен на III и IV стадиях. По данным ACS в 2018 году от рака яичников умрет 14 070 человек. С 1975 г. по 1991 г. стандартизированная по возрасту смертность от рака яичников снизилась на 8%, а с 1992 г. по 2011 г. — еще на 18%. Смертность в Западной и Северной Европе составляет – 6,3–7,9 на 100 тысяч женщин, в Китае – 1,8 на 100 тысяч женщин, в странах Африки 1,8–2,3 на 100 тысяч женщин [13].

Статистические данные в РФ имеют аналогичную с США тенденцию. В 2017 г. от рака яичников в России умерли 7 685 женщин, на долю этой патологии в структуре онкологической смертности пришлось 5,7%. Стандартизированный показатель смертности женщин от рака яичников составил 9,91 на 100 000 женщин в год. За последние 10 лет наблюдается стабилизация этого показателя на уровне 10 на 100 000 женщин в год, несмотря на рост заболеваемости. Годичная летальность за последние 10 лет несколько снизилась: в 2007 г. на первом году умерли 28,8% больных, в 2017 г. в течение первого года после верификации диагноза умерли 22,7% больных раком яичников [6].

Стабилизацию показателей смертности за последние сорок лет эпидемиологи всего мира связывают в основном с появлением в арсенале онкологов препаратов платины и таксанов. Для больных, начавших лечение с 1973 г. годовичная выживаемость выросла на 10,3% (с 66,9 до 77,2%), пятилетняя — на 5,3% (с 40,2 до 45,5%), десятилетняя — на 1% (с 36 до 37%), а 12-ти летняя — лишь на 0,4% (с 35,2 до 35,6%) [3; 27; 48; 94].

Как известно, лечение РЯ включает хирургическое вмешательство и химиотерапию. Ведущим методом является хирургическое лечение. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России 2019 г., которые соответствуют мировым постулатам по лечению и диагностике онкогинекологических заболеваний ESMO – ESGO 2019 г. стандартным объемом операции у больных РЯ является экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника и удаление всех видимых метастазов опухоли [17; 39]. Однако, при распространенных стадиях не всегда представляется возможным выполнить радикальный объем операции. В связи с этим, во многих наблюдениях хирурги ограничивались удалением максимально возможного количества опухолевых масс, что напрямую зависело от опыта и квалификации хирурга.

Хирургия распространенного рака яичников за половину столетия значительно расширила свои границы и имеет разные периоды своего развития.

1.2. Хирургия рака яичников от истоков к современности

Хирургическое вмешательство исторически явилось самым первым лечебным мероприятием, которое начали применять у больных РЯ еще в конце XVIII века. У больных распространенным раком яичников хирургическое лечение является обязательным, и, при технической выполнимости, первым этапом комплексного лечения. Ценность циторедуктивной хирургии впервые была показана онкогинекологом Joe V. Meigs в 1934 г. Именно он впервые описал хирургический доступ при раке яичников в своем знаменитом трактате «Опухоли женских половых органов» [75].

В своем фундаментальном труде Joe V. Meigs не только описал оригинальный хирургический подход в лечении рака яичников, но и первым выделил характерные гистологические черты опухоли яичников, отметил, что у больных РЯ зачастую «отсутствовали симптомы заболевания на ранних стадиях», а интраоперационно часто выявляется «тотальное метастатическое поражение брюшины». Задолго до формирования элементарных принципов химиотерапии, он установил, что «хирургический этап лечения является чрезвычайно важным», тогда как эффекты проводимой «лучевой терапии» не давали однозначных результатов [75].

Joe V. Meigs первым заявил о том, что обязательным этапом лапаротомии является тщательная ревизия органов брюшной полости – диафрагма, печень, желчный пузырь, желудок, почечные пространства с двух сторон, селезенка, весь кишечный тракт и все видимые лимфатические узлы должны быть изучены на предмет метастатического поражения как можно тщательнее. По мнению автора, поражение большого сальника встречается очень часто и его полное удаление – один из этапов стандартной операции [74].

Вовлеченность в процесс других органов, таких как тонкая или толстая кишка куда серьезнее, и, если опухоль, несмотря на распространенность, можно резецировать, следует выполнить полное ее удаление. При вовлечении в опухолевый процесс брюшины Дугласова пространства, ее удаление – легкая и

безопасная задача. Имплантационные метастазы, обнаруженные в брюшной полости, также должны быть удалены [73].

К 1961 г., достаточно усовершенствовав свою хирургическую технику, Joe V. Meigs выступал за выполнение больным раком яичников гистрэктомии с двусторонней сальпингоовариэктомией и удаление всех видимых опухолевых очагов.

Резюмируя все вышесказанное, Joe V. Meigs сформулировал постулат, который остается актуальным по сей день: «Если общее состояние больного позволяет провести операцию, при раке яичников следует проводить настолько радикальную операцию, насколько это возможно».

Этот постулат нашел свое дальнейшее развитие в работах С. Thomas Griffiths. Он был одним из первых онкогинекологов, связавший выполнение полной циторедукции с положительными результатами лечения. Главенствующую роль в лечении рака яичников Griffiths отводил хирургическому лечению. В 1972 г., работая на факультете в Boston Hospital for Women-Parkway Division, С. Thomas Griffiths основываясь на своих наблюдениях акцентировал свое внимание на то, что выживаемость была обратно пропорциональна остаточному объему опухоли после проведенного первичного лечения [40; 85; 99].

С. Thomas Griffiths продвигал идею о том, что успешно проведенная циторедукция может позволить достичь поэтапного сокращения количества опухолевых клеток, делая оставшиеся клетки более восприимчивыми к проведению химиотерапии [53]. Он детально оценил взаимосвязь объема резецированных опухолевых масс с показателем выживаемости. Он заметил и статистически доказал, что продолжительность жизни обратно пропорциональна размеру наибольшей остаточной опухолевой массы.

С. Thomas Griffiths и ряд других хирургов того времени высказали предположение, что остаточная опухоль до 1,5 см в диаметре не влияет на показатель выживаемости, а так же отметил возможность уменьшения опухоли в послеоперационном периоде [52].

Несмотря на это, большинство научных публикаций основывались только на ретроспективном опыте и представляли собой небольшие серии клинических наблюдений из высоко специализированных центров [22; 46; 50]. Большинство клиницистов не ставили под сомнение преимущества агрессивного хирургического подхода при первичной циторедукции, так как теоретические преимущества вкупе с накопленными данными демонстрировали наилучшую выживаемость [26; 51; 54; 71; 77] (Таблица 1).

Таблица 1 – Зависимость медианы выживаемости больных раком яичников от полноты выполненной циторедукции

Авторы	Годы	Медиана выживаемости (месяцы)	
		Оптимальная циторедукция*	Субоптимальная циторедукция
Hacker et al. [54]	1983	18	6
Delgado et al. [43]	1984	45	16
Conte et al. [40]	1985	25	14
Chen and Bochner [34]	1985	21	8
Radman et al. [90]	1986	37	26
Neijt et al. [82]	1987	40	21
Piver et al. [85]	1988	48	21
Sutton et al. [99]	1989	45	23
Bertelson et al. [25]	1990	50	18
Eisenkop et al. [49]	1992	31	18
Michel et al. [77]	1996	24	14

**Определяется как <1 и <2 см.*

Большое число ретроспективных исследований, подтверждающих клиническую пользу первичной циторедукции, только разжигали споры вокруг того, связаны ли превосходные результаты с техническим мастерством хирурга или все же с особенностями биологии РЯ, которая как-то облегчает удаление опухолей [7; 9; 14; 49; 60].

1.3 Определение оптимальной циторедукции

Благодаря результатам многочисленных ретроспективных исследований было определено, что наиболее важным фактором, влияющим на общую выживаемость больных раком яичников, являются размеры остаточной опухоли после первичной операции.

Первая попытка стандартизировать результаты хирургического лечения и сформулировать концепцию оптимальной хирургической циторедукции была предпринята Т.Griffiths. Единого определения оптимальной циторедукции не существовало, разные авторы под ним подразумевали размеры остаточной опухоли от 3 см до 0 см.

Проанализировав накопленные данные Р.Н. Sugarbaker в 1999 г. предложил собственную классификацию циторедуктивных вмешательств, которая была принята большинством онкологов. Согласно ей, все циторедуктивные вмешательства в зависимости от объема остаточной опухоли разделены на четыре группы:

- СС–0 (макроскопически остаточная опухоль не определяется),
- СС–1 (остаточная опухоль общим размером менее 2,5 см),
- СС–2 (остаточная опухоль общим размером от 2,5 см до 5 см),
- СС–3 (остаточная опухоль общим размером более 5 см) [97].

Е. Stoeckle с соавторами в 2004 г. опубликовали результаты лечения 433 больных с III–IV стадиями рака яичников, которым была выполнена первичная циторедуктивная операция, при этом в анализ включали данные о размерах остаточных опухолей и сведения об их количестве. В своем исследовании авторы пришли к выводу, что прогноз заболевания зависел от числа оставшихся опухолевых очагов, а не от их максимального диаметра. Многофакторный анализ показал, что только полное удаление опухоли с отсутствием остаточных диссеминатов дает существенное преимущество в выживаемости [96].

За последние десять лет классификация циторедуктивных операций претерпела множество изменений. С целью единого подхода сообщество онкогинекологов (Gynecologic Oncology Group (GOG)) и Национальная

онкологическая сеть (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2019) определили, что оптимальной можно считать циторедукцию, после выполнения которой максимальный размер каждой остаточной опухоли не превышает 1 см. В течение многих лет этот критерий служил эталоном успешно выполненной операции [83; 110].

Однако точность количественного определения остаточной опухоли при проведении циторедуктивной операции по своей природе предвзята, так как полностью определяется оценкой исполняющего хирурга – исключительно субъективным методом с очевидными недостатками. Из-за интраоперационных недочетов, неадекватной ревизии брюшной полости, отечности тканей в области послеоперационной раны, переоценки послеоперационных методов исследования или других факторов, вероятность расхождения клинических проявлений и фактического остаточного размера опухоли встречается довольно часто [5; 37; 41].

В результате таких несоответствий, анализ накопленных данных из нескольких проспективных исследований GOG показал, что у пациентов с остаточной опухолью от 0,1 до 1,0 см была только незначительно улучшена общая выживаемость, в сравнении с пациентами с остаточной опухолью равной 1 см для рака яичников III стадии [112].

Фактически, преимущество показателей выживаемости достигалось только при гистологически подтвержденной полной резекции остаточной опухоли. В связи с этим, в дополнение к существующим классификациям TNM и FIGO 2016 г. (Таблица 2), описывающих анатомическую распространённость опухоли без учёта проведённого лечения, была введена категория R, которая описывает состояние опухоли после лечения.

Таблица 2 – Стадирование рака яичников (8-е издание, 2016 г)

TNM	FIGO	Показатели
T1	I	Опухоль ограничена яичниками.
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости.
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости.
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов: 1C1 повреждение капсулы во время операции; 1C2 повреждение капсулы до операции или опухоль на поверхности яичника; 1C3 злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости.
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз.
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе маточные трубы.
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза.
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтверждёнными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых или поясничных лимфоузлах).
N1	IIIA1	Метастазы только в забрюшинных лимфатических узлах.
	IIIA1 (i)	Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм.
	IIIA (ii)	Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм.

TNM	FIGO	Показатели
T3b	IIIb	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах.
T3c	IIIc	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (включая распространение опухоли на капсулу печени и селезёнки без поражения паренхимы органов).
M1	IV	Отдалённые метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы).
	IVA	Плевральный выпот со злокачественными клетками.
	IVB	Метастазы в паренхиматозных органах и других органах вне брюшной полости (в том числе паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах за пределами брюшной полости).

Категория R отражает эффективность терапии, влияние дополнительных методов лечения на исход заболевания, а кроме того является прогностическим фактором.

Значения категории R:

- R_X — остаточная опухоль не может быть оценена;
- R₀ — нет остаточной опухоли;
- R₁ — микроскопически выявленная остаточная опухоль;
- R₂ — макроскопически выявленная остаточная опухоль.

Истинная цель первичной циторедуктивной операции, как и фактически любой циторедукции, заключается в достижении полного удаления опухоли без остаточных очагов [32; 55; 62].

В 2017 г. АОР были утверждены клинические рекомендации, согласно которым все циторедуктивные операции, выполняемые больным РЯ, разделены на три группы, в зависимости от объема остаточной опухоли:

- R₀ – Полная циторедуктивная операция (выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также всех видимых

проявлений опухолевого процесса без макроскопически определяемых остаточных опухолевых масс),

- R1 – Оптимальная циторедуктивная операция (выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также видимых проявлений опухолевого процесса с макроскопически определяемыми остаточными опухолевыми узлами, каждый из которых имеет диаметр не более 10 мм.),
- R > 1 – Субоптимальная циторедуктивная операция (экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, проявлений опухолевого процесса с макроскопически определяемыми остаточными узлами, из которых хотя бы один более 10 мм в диаметре).

АОР и Национальная онкологическая сеть (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology) рекомендует выполнять полную хирургическую циторедукцию у больных раком яичников.

1.4 Первичная циторедукция у больных раком яичников

Первые крупные проспективные исследования, посвящённые хирургическому лечению больных РЯ, появились только в начале XXI века.

Simon C. Crawford с соавторами были опубликованы результаты рандомизированного исследования SCOTROC – 1, в которое вошли 1077 больных с IC–IV стадиями РЯ, у 889 из них были проанализированы результаты хирургического лечения [42].

Целью исследования являлось изучение влияния достижения оптимальной циторедукции (размер остаточной опухоли ≤ 2 см) на медиану безрецидивного периода у больных с диагнозом РЯ, в зависимости от исходной распространенности опухолевого процесса. Авторы пришли к выводу, что достижение оптимальной циторедукции улучшает отдаленные результаты лечения только у больных с малой распространенностью опухолевого процесса (без вовлечения в опухолевый процесс верхнего этажа брюшной полости). Simon C. Crawford с соавторами установили, что преимущества от оптимальных

хирургических вмешательств получают только те больные, опухоль которых менее агрессивна и именно биологические особенности опухоли, а не ее остаточный размер, являются основным фактором, определяющим прогноз для данной группы больных. В исследовании также приводились данные, которые явно указывают на недостаточное качество хирургического лечения у больных распространенным раком яичников.

Длительность хирургического вмешательства у больных с I–II стадиями заболевания была схожа с длительностью у пациенток с III–IV стадиями рака яичников и составила 95–120 минут. Трудно представить, что выполнение радикального хирургического лечения больных с распространенным раком яичников занимает столько же времени, сколько и у пациенток с ранними стадиями этого заболевания. Очевидно, причиной полученных результатов явилось то, что многие больные с выраженной диссеминацией опухолевого процесса не были подвергнуты агрессивному хирургическому лечению, а это негативно отразилось на их выживаемости. Также следует отметить, что размеры остаточной опухоли ≤ 2 см по современным стандартам не входят в определение оптимальной циторедукции.

В качестве отправной точки при хирургическом лечении рассматривался результат с размерами остаточной опухоли не более 1,5 см, однако различные ретроспективные данные варьируют от 1 до 2 см субъективно оцениваемых остаточных опухолевых имплантатов [41, 52].

Несмотря на постулаты, заложенные Joe V. Meigs и C. Thomas Griffiths, оптимальную циторедукцию до 1995 г. удавалось выполнить лишь у четверти больных во всем мире (Таблица 3).

Таблица 3 – Частота достижения оптимальной циторедукции у больных раком яичников в разные годы

Авторы	Годы	Число больных	% оптимальных циторедукций
Smith and Day [93]	1979	792	24
Wharton and Edwards [108]	1983	395	39
Neijt et al. [81]	1984	186	31

Продолжение таблицы 3

Авторы	Годы	Число больных	% оптимальных циторедукций
Neijt et al. [82]	1987	191	49
Bertelson et al. [25]	1990	349	26
Eisenkop et al. [49]	1992	263	54
Venesmaa et al. [103]	1992	264	36
Kehoe et al. [66]	1994	811	35
LoCoco et al. [70]	1995	167	23

**Определяется как <1 и <2 см.*

Вероятность достижения подобного уровня хирургического успеха едва достигает 25%, но даже несмотря на это, долгосрочный прогноз выживаемости для этого количества больных будет значительным [19; 32; 38].

Принимая во внимание недостатки исследования SCOTROC – 1 Horowitz с соавторами в 2015 г. опубликовали результаты подгруппового анализа исследования GOG 182, посвященного оценке влияния полной циторедукции на продолжительность жизни больных в зависимости от исходной распространенности опухолевого процесса, а также от сложности хирургического вмешательства [16; 57]. Всего в исследовании GOG 182 включены 4312 больных с III–IV стадиями рака яичников, из них 2655 больным была выполнена оптимальная или полная циторедукция. Для решения поставленных задач исследователи выделили три группы больных: в первую группу вошли больные, у которых опухолевый процесс локализовался в пределах малого таза (незначительная распространенность опухолевого процесса). Во вторую группу были отнесены больные РЯ с «умеренной» распространенностью опухолевого процесса (опухоль не вовлекает верхние этажи брюшной полости). В третью группу были распределены больные с выраженной распространенностью опухолевого процесса (вовлечение верхних этажей брюшной полости, диафрагмы, печени, селезенки и т.д.). Результаты исследования продемонстрировали, что исходная распространенность заболевания оказывает значительное негативное влияние на отдаленные результаты лечения больных, несмотря на достижение полной циторедукции.

Сложность хирургического вмешательства не оказывала значимого влияния на результаты лечения ($p = 0,13$). Медиана продолжительности жизни составила 82,8 мес. в подгруппе больных с незначительной/«умеренной» распространенностью опухолевого процесса по сравнению с 50,1 мес. в подгруппе пациенток с выраженной его распространенностью ($p < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что больные с большим распространением опухоли имеют значительное количество микроскопических диссеминатов, которые в последующем неизбежно оказывают неблагоприятное влияние на прогноз. Несмотря на это, результаты лечения пациенток с выраженным исходным распространением опухолевого процесса и полной циторедукцией были значительно лучше, чем при выполнении оптимальной или неоптимальной циторедукции в той же подгруппе больных (медиана продолжительности жизни 40 мес. и 33 мес. соответственно). Исследование GOG 182 подтвердило роль выполнения полной циторедукции: медиана продолжительности жизни пациенток составила 77 мес. в группе больных с полной циторедукцией по сравнению с 41 мес. в группе оптимальной циторедукции ($p < 0,01$).

Это еще раз подчеркивает важность попыток выполнения полной циторедуктивной операции вне зависимости от исходной диссеминации заболевания. Вопрос об объеме и принципах хирургического лечения активно обсуждается и в наши дни.

До недавнего времени выполнение даже стандартного объема операции – экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника у определенного числа больных РЯ не всегда представлялось возможным. По мере совершенствования хирургической техники данный объем хирургической циторедукции стал выполняться у 93–95% женщин. Частота выполнения оптимальных хирургических вмешательств за последние годы возросла с 24,3% (до 2007 г.) до 41,2% (после 2010 г.). Частота выполнения полной циторедукции возросла с 32,7% до 54,3%, а частота операций с неоптимальным объемом снизилась с 20,3% до 7,3% [47; 89; 104; 111; 113].

В разных клиниках частота оптимальных циторедукций составляет: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Россия – 39,4–41,1% [16], Англия и Новая Зеландия рандомизированное исследование в котором участвовали 87 больниц – 53,4% [64], Candiolo Cancer Institute FPO – IRCCS, Италия – 53,8% [45], Institut Paoli - Calmettes, Марсель, Франция – 58 % больных [61], Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Германия – 62% [56], Memorial Sloan - Kettering Cancer Center, New York, США – 74,7% больных [101].

В основном, качественно выполненная циторедукция зависит от ряда факторов, включая подбор пациента, расположения опухоли, опыта хирурга, и, как ни банально, от удачи. Единственной переменной в игре, на которую, казалось бы, можно было воздействовать, было расширение хирургического инструментария для достижения лучших результатов лечения, особенно в верхнем этаже брюшной полости. Это зона чрезвычайно высокого риска, где менее решительный врач побоится удалять опухолевые массы, и в целом считается, что в данной зоне опухоль ведёт себя более агрессивно [43; 69; 72; 109].

С 2000 г. – хирургическая циторедукция рака яичников претерпела новый уровень развития. Помимо основного объема операции для достижения полноты циторедукции все чаще стали выполняться комбинированные объемы. Пионерами данного направления стали онкогинекологи D. Chi и du Bois.

Рутинное добавление к радикальной операции таких манипуляций, как спленэктомия, операции на диафрагме, резекция печени или резекция нескольких отделов кишки показали более высокие результаты оптимальной циторедукции, и многие центры сообщили об успехе, изменив свою хирургическую парадигму без значимого роста осложнений заболевания [20; 36].

В 2011 г. Harter с соавторами опубликовали результаты анализа последовательного внедрения расширенных хирургических вмешательств при РЯ, в который было включено 396 пациенток, проходивших лечение в период с 1997 г. по 2008 г. [56]. В практику клиники в 2001 г. была внедрена программа управления качеством лечения онкогинекологических пациенток. Было отмечено последовательное увеличение частоты оптимальных и полных циторедукций,

вместе с которой улучшались и отдаленные результаты лечения. За указанный временной период частота оптимальных циторедукций увеличилась с 65% до 86%, в т. ч. полных – с 33% до 62%. Медиана продолжительности жизни увеличилась с 26 мес. до 45 мес. ($p < 0,003$). Авторы исследования отмечали, что частота выполнения парааортальной лимфодиссекции возросла с 32 % до 76 %, резекций кишечника – с 35 % до 62 %, операций на диафрагме – с 2 % до 40 %, также был отмечен рост частоты спленэктомий и резекций печени. Параллельно с улучшением качества хирургического лечения было отмечено и удлинение медианы длительности операции – с 287 мин. в 1997 г. – 2000 г. до 379 мин. в 2004 г. – 2008 г.

Комбинированные и расширенные операции выполняются в основном в крупных лечебных учреждениях высококвалифицированными хирургами, поскольку высока частота осложнений. Было установлено, что показатели выживаемости улучшаются, когда придерживаются более агрессивного подхода. Пациенты, обращающиеся в специализированные центры, где обычно выполняют такие радикальные операции, имеют возможности оперироваться без остаточной опухоли, минимизации риска возможных осложнений или ухудшения качества жизни.

Анализ базы данных National Inpatient Sample Sinno et al. наглядно продемонстрировал, что количество проведенных радикальных циторедуктивных операций увеличилось в Соединенных Штатах, где крупные многопрофильные больницы использовали более агрессивный подход, который, однако, сопровождался меньшим количеством осложнений, что послужило дальнейшей поддержкой для разработки единой модели лечения рака яичников.

Всего было проанализировано 28 677 больных, госпитализированных в период с 1993 по 2011 годы и в период с 2007 по 2011 годы. Было отмечено увеличение числа резекций органов малого таза и операций на верхнем этаже брюшной полости с течением времени (от 8% до 18,1% и от 1,3% до 5,4%, $p < 0,01$ соответственно). Низкая частота осложнений после комбинированных операций чаще отмечалась в крупных многопрофильных центрах, нежели в городских и

областных больницах (10,2%, 21,2% и 21,7% соответственно; $p = 0,01$). В частности, более низкие показатели кровотечений в послеоперационном периоде, повреждения сосудов / нервов, длительности госпитализации ($p < 0,05$) [92].

Если бы можно было выполнять первичную циторедукцию, и при этом стабильно достигать полного удаления опухоли с незначительным риском возникновения ряда послеоперационных осложнений, тогда все были бы сторонниками этой тактики лечения [91]. Но несмотря на попытки разработать подобную модель для выполнения успешного хирургического вмешательства, с минимальным риском развития осложнений, до сих пор не разработан ни один метод пошагового подхода [18; 58; 95].

1.5 Результаты выполнения интервальной циторедукции у больных раком яичников

С учетом трудностей хирургического лечения, 20 лет назад больным распространенным раком яичников было предложено проводить лечение по схеме неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) + операция [26; 44; 62; 105]. Подобный подход позволил сократить размеры остаточной опухоли и увеличить число оптимальных операций от 20,9% до 31,9% без развития серьезных послеоперационных осложнений, что сделало ее выполнимой для большинства хирургов. Операция, выполненная после проведения НАХТ получила название интервальная циторедукция.

Наряду с изменением взглядов на объем хирургического вмешательства, в последние годы активно обсуждается вопрос результатов хирургического лечения больных после неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) [21; 34; 59; 78].

С этой целью было проведено два крупных рандомизированных исследования EORTIC III 2010 г. и CHORUS 2015 г., которые были посвящены сравнению эффективности первичной и интервальной циторедукции. В многофакторном анализе полная хирургическая циторедукция (R0) была определена как самый сильный независимый прогностический фактор [35; 63]. Оба исследования показали достоверное увеличение числа полных циторедукций. В группе больных получавших на первом этапе НАХТ, число полных циторедукций

возросло – в исследовании EORTC III с 19,6% до 51,5%, в исследовании CHORUS с 15,5% до 36,4%, что является важным аргументом в пользу подобного подхода.

В исследовании EORTC III длительность выполнения интервальных циторедукций была несколько выше первичных, тогда как исследование CHORUS достоверных различий не выявило, что наводит на мысль о том, что биологические свойства опухоли все же преобладают над хирургической техникой. Обращает на себя тот факт, что оба исследования показали низкую медиану продолжительности жизни и времени до прогрессирования. В исследовании EORTC III в группе первичных и интервальных циторедукций показатель безрецидивной выживаемости 12 месяцев, продолжительность жизни больных составила 29 и 30 месяцев соответственно. В исследовании CHORUS показатель безрецидивной выживаемости 12 месяцев в группе первичных циторедукций и 10 месяцев в группе интервальных циторедукций, продолжительность жизни больных составила 22,6 и 24,1 месяцев соответственно. Оба исследования показали низкую частоту выполнения оптимальных первичных циторедукций, что ставит под сомнение их результаты (Таблица 4) [23; 35; 106].

Таблица 4 – Сравнительная характеристика исследований EORTC III и CHORUS, отражающая зависимость медианы безрецидивной и общей выживаемости у больных раком яичников от полноты выполненной циторедукции и времени ее выполнения

	EORTC III (n = 670)		CHORUS (n = 550)	
	ПЦ (n = 336)	ИЦ (n = 334)	ПЦ (n = 276)	ИЦ (n = 274)
Выполнена циторедукция	315 (94,0 %)	295 (88,0 %)	251 (90,9 %)	217 (79,2 %)
Полная циторедукция	62 (19,7 %)	152 (51,5 %)	39 (15,5 %)	79 (36,4 %) *
Оптимальная циторедукция	74 (23,5 %)	87 (29,5 %)	57 (22,7 %)	68 (31,3 %) *

Окончание таблицы 4

	EORTC III (n = 670)		CHORUS (n = 550)	
	ПЦ (n = 336)	ИЦ (n = 334)	ПЦ (n = 276)	ИЦ (n = 274)
Длительность операции (медиана)	165 мин.	180 мин.	120 мин.	120 мин.
Осложнения 3–4 степени	60 (19,0 %) ¹	19 (6,4 %) ¹	60 (24,0 %)	30 (13,8 %) *
ВБП (медиана)	12,0 мес.	12,0 мес.	12,0 мес.	10,7 мес.
ПЖ (медиана)	29,0 мес.	30,0 мес.	22,6 мес.	24,1 мес.
<p>¹ в оригинальной публикации представлены данные по частоте развития геморрагических, тромбоэмболических, инфекционных осложнений, а также формирования гастроинтестинальных фистул и фистул мочевыводящих путей указан % от числа пациенток, прошедших хирургическое лечение * различия значимы статистически ПЦ – первичная циторедукция; ИЦ – интервальная циторедукция; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ПЖ – продолжительность жизни</p>				

Резюмируя вышеперечисленные исследования, несомненным остается одно – полная циторедукция является одним из независимых прогностических факторов и должна быть выполнена на первом этапе, так как увеличивает показатель выживаемости больных распространенным раком яичников [65; 76; 80; 88].

Хирургическое вмешательство остается «краеугольным камнем» в окончательной диагностике и современной тактике ведения больных раком яичников. Проблема хирургического лечения, на первый взгляд, кажется наиболее изученным звеном мультимодального подхода к лечению РЯ. Однако по мере накопления клинического опыта, возникает целый ряд вопросов, касающихся хирургической тактики у больных как ранними, так и распространенными стадиями.

Основными причинами сложности выполнения циторедуктивных вмешательств при распространенном РЯ является нарушение анатомии малого таза, за счет врастания опухоли в соседние органы. Наиболее часто в процесс вовлекается ректосигмоидный отдел толстой кишки, прорастание сигмовидной кишки и ее брыжейки встречается в 31% наблюдений, в 18% опухоль прорастает в прямую кишку, в 32,8% поражается широкая связка матки, в 25,5% маточные трубы, в 24,1% тело матки. Дугласово пространство и задний листок широкой маточной связки поражается в 18,7% наблюдений, в 11% поражается параметрий – иногда до костных стенок таза. Примерно у 1/3 больных во время операции обнаруживаются различные сопутствующие изменения в виде спаек, плотных сращений [2; 24].

Следует так же отметить, что обширное местное распространение опухоли в малом тазу сопряжено со значительными техническими трудностями ее удаления и требует «бережного» подхода и высокой квалификации хирурга.

Несмотря на признанные трудности хирургического лечения больных распространенным раком яичников, принципы онкологической хирургии диктуют необходимость усовершенствования техники комбинированных и расширенных операций. Эти принципы, направлены на снижение интраоперационных осложнений связанных с ранением органов брюшинного пространства, таких как мочеточник, мочевой пузырь, ранением крупных магистральных сосудов и др.

1.6 Современные подходы к хирургическому лечению распространенного рака яичников

Попытки радикального удаления опухоли при местнораспространенном раке яичников предпринимаются с 60-х г. В 1968 г. и 1973 г. Hadson и Chir опубликовали два доклада, описывающих технику, которую они назвали – «Радикальная офорэктомия». Оригинальность подхода заключалась в том, что авторы предлагали с целью интактного удаления фиксированной опухоли использовать «ложную капсулу» опухоли яичника в сумке Дугласова пространства.

Были опубликованы единичные сообщения о новых подходах к хирургии рака яичников, в 2003 г. Suk-Joon Chang и Robert E. Bristow предложили способ радикальной овариэктомии с одномоментным формированием колоректального анастомоза, который эффективен для достижения максимальной циторедукции у пациентов первичным раком яичников с обширным вовлечением органов малого таза. Из их описания следует, что доступ к опухоли яичников осуществлялся забрюшинно. Опухолевый конгломерат удаляют в едином блоке с маткой, ректосигмоидным отделом толстой кишки и тазовой брюшиной [30]. При этом авторы не выполняли систематической тазовой лимфодиссекции, а пересечение маточной артерии и латерального параметрия производили на уровне перекреста с мочеточником, пересечение кардинальных и крестцово-маточных связок выполнялось на уровне средней трети.

Вопрос об удалении параметрия у больных РЯ изучен крайне мало, Robert E Bristow с соавторами обосновали, что в случае опухолевой инфильтрации связочного аппарата матки возникает необходимость выполнения параметрэктомии. Также для определения объема хирургической циторедукции авторы предложили единую классификацию, согласно которой радикальная оофорэктомия включает три типа операций.

Хирургическая циторедукция I типа состоит из ретроградной модифицированной радикальной гистерэктомии (резекция медиального параметрия и верхней трети влагалища с удалением придатков матки в едином блоке, опухолью тазового дна и вовлеченной брюшины таза). Операция может также включать иссечение брюшины и/или части серозной оболочки сигмовидной кишки или сегментарную резекцию сигмовидной кишки. Предложенный II тип радикальной оофорэктомии является дополнением I типа и предполагает резекцию ректосигмоидного отдела толстой кишки с полным удалением париетальной и висцеральной брюшины таза. Радикальная оофорэктомия III типа является дополнением I или II типа, включает удаление части мочевого пузыря и / или тазовых отделов мочеточников.

Для оценки эффективности хирургической техники авторами проспективно проанализированы тридцать одна женщина с III–IV стадией рака яичников, оперированные в период с 1 октября 1997 г. по 30 ноября 2001 г. Распределение по стадиям было следующим – III стадия (6,5%), IIIС стадия (64,5%) и IV стадия (29,0%). Медиана времени хирургического вмешательства составляла в среднем 240 минут (диапазон от 165 до 330 минут), а величина кровопотери 700 мл (от 300 до 2900 мл).

Авторы отмечали, что не было ни одного случая смерти в послеоперационном периоде, однако в 48,4% наблюдений отмечались послеоперационные осложнения – такие как тромбоэмболия легочной артерии, сепсис, желудочно-кишечные кровотечения, нагноение послеоперационной раны, инфекция мочевыводящих путей, кишечная непроходимость. У одной больной (3,2%) наблюдалась несостоятельность колоректального анастомоза на пятые сутки послеоперационного периода, что потребовало выполнение релапаротомии с формированием колостомы. Переливание крови потребовалось в 29,0% наблюдений. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составляла 11 дней (от 4 до 23 дней). В оптимальном объеме были прооперированы 87,1% больных (остаточная опухоль менее 1 см), из них у 61,3% была выполнена полная циторедукция. Авторами не предоставляется информация о медиане продолжительности жизни и безрецидивной выживаемости данной группы больных.

Как известно удаление параметрия является обязательным этапом операции у больных инвазивным раком шейки матки и эндометрия. Проводя свой собственный анализ, в 1974 году в журнале *Obstetric and Gynecology* американские хирурги River и Rutledge предложили первую классификацию расширенных гистерэктомий, которая включала 5 типов гистерэктомии в зависимости от стадии заболевания при раке шейки матки. Тип операции был определен в зависимости от границ резекции связочного аппарата матки [1; 8; 57; 86].

Согласно этой классификации гистерэктомия I типа подразумевает экстирпацию матки с верхней третью влагалища, с ограниченной резекцией

«бокового» параметрия, при котором мочеточник не отделяется от параметриальной клетчатки, а лишь отодвигается в сторону. Расширенная гистерэктомия II типа подразумевает экстирпацию матки с верхней третью влагалища, с тазовой лимфаденэктомией. Кардинальные связки резецируются на уровне пересечения маточной артерии с мочеточником, а пузырно-маточная и крестцово-маточная связки – на уровне медиальной их трети. При этой операции маточная артерия пересекается и лигируется на уровне ее пересечения с мочеточником. Расширенная гистерэктомия III типа подразумевает экстирпацию матки с верхней третью влагалища, лимфаденэктомией. При этом пузырно-маточную связку резецируют от стенки мочевого пузыря, кардинальную связку – на уровне ее дистального отдела, как можно ближе к фасции диафрагмы таза, а крестцово-маточную связку – на уровне ее прикрепления к крестцу. Маточную артерию лигируют на уровне отхождения ее от внутренней подвздошной артерии. Мочеточник полностью отделяется от параметриальной клетчатки и шейки матки. Расширенная гистерэктомия IV типа является модифицированным вариантом операции III типа, при которой пересекают также верхние пузырные артерии, полностью удаляют клетчатку, окружающую мочеточники и проксимальные 2/3 влагалища. Расширенная гистерэктомия V типа является комбинацией расширенной гистерэктомии IV типа с резекцией дистальных отделов мочеточников и стенки мочевого пузыря. IV и V типы расширенных операций выполняются крайне редко, в случае вовлечения в опухолевый процесс дистальных отделов мочеточников и/или мочевого пузыря.

В 2007 году модификацию этой классификации предложил Querleu [87]. Целью её была в первую очередь адаптация хирургического объёма к конкретной клинической ситуации. Рациональность расширения объема резекции тканей определяется двумя основными показателями. Первым является количество осложнений и нежелательных явлений. Например, развитие дисфункции мочевого пузыря напрямую коррелирует со степенью повреждения вегетативных нервных сплетений, удаляемых вместе с резецируемыми тканями. Второй – количество излеченных пациентов, определяемое онкологическим радикализмом операции.

Одной из последних была опубликована работа польского хирурга Jacek Jan Sznurkowski в 2016 г. Автор предложил больным распространенным раком яичников на первом этапе выполнять перевязку сосудов, снабжающих опухолевое ложе, а затем удалять опухолевый конгломерат в малом тазу [100]. Для оценки эффективности хирургической техники автором были проанализированы 20 историй болезни женщин с диагнозом рак яичников III–IV стадий. Средний возраст больных составил 58 лет, медиана индекса массы тела 25,7. Преобладающим гистологическим типом был высокодифференцированный серозный РЯ (75% наблюдений). Средняя продолжительность операции составляла 320 минут (диапазон от 205 до 430 минут), а средняя продолжительность послеоперационного периода составляла 12 дней (от 7 до 44 дней). Средняя кровопотеря составляла 600 мл (от 400 до 1000 мл), в связи с этим в 99% наблюдений больным выполнялось переливание крови. Шестеро больных (30%) из двадцати в послеоперационном периоде находились в отделении интенсивной терапии от 1 до 6 дней. Четырем пациентам (20%) потребовалось парентеральное питание. У одной больной в послеоперационном периоде наблюдалась несостоятельность колоректального анастомоза, что потребовало выполнение релапаротомии с формированием колостомы. Одна больная умерла на 12 сутки после операции от тромбоэмболии легочной артерии. Все больные были прооперированы в полном объеме. Медиана наблюдения составила 19 месяцев (диапазон 8–31 месяцев). Учитывая короткий период наблюдения ни у одной больной не было отмечено рецидива заболевания.

Недостатками данного способа являются пересечение матки на уровне свода влагалища, отсутствие стандартизованного уровня пересечения кардинальных и крестцово-маточных связок. Обращает на себя внимание и то, что трети больным потребовалось пребывание в отделении интенсивной терапии, а 99% больным в интра – или послеоперационном периоде потребовалась гемотрансфузия. И несмотря на то, что всем больным была выполнена полная циторедукция, малое число больных говорит о низкой достоверности данных результатов. Малая

медиана наблюдения (19 месяцев) не позволяет оценить отдаленные результаты лечения данной группы больных.

Таким образом, достижения максимальной циторедукции у больных распространенным раком яичников, когда опухоль поражает матку и ее связочный аппарат, брюшину малого таза, мочевого пузыря и ретосигмоидный отдел толстой кишки, поражает клетчатку параметральной ткани и нарушает все анатомические ориентиры, является очень трудной задачей для хирурга и в настоящее время.

При хирургическом лечении данной группы больных на первый этап выходят два постулата: обеспечение безопасного доступа к опухолево-измененным тканям и структурам малого таза и обеспечение широкого доступа для удаления опухолевого массива, резекции смежных органов, выполнения тотальной лимфодиссекции и широкого удаления опухолево-инфильтрированной параметральной клетчатки.

Именно поэтому онкогинекологи всего мира не оставляют попыток расширить границы хирургии в поисках новой техники хирургического вмешательства, которая бы не только отвечала требованиям полноты циторедукции, но и сопровождалась минимальной кровопотерей, низким процентом послеоперационных осложнений и быстрым восстановлением в послеоперационном периоде. В настоящее время предпринимаются новые шаги для оптимизации хирургического лечения рака яичников, который клинически представлен опухолевым конгломератом в малом тазу.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн 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) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2010 г. – 2018 г. 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 и 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) (Рисунок 1).

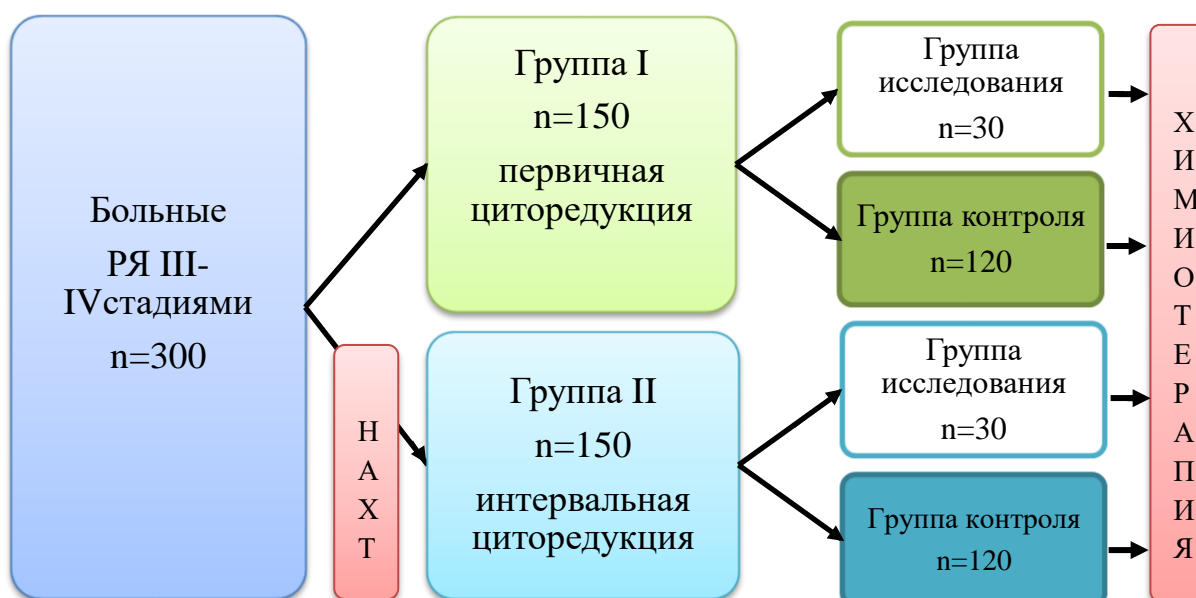


Рисунок 1 – Дизайн исследования и общая характеристика больных

Критериями включения в исследование являлись:

1. Гистологически и цитологически подтвержденный диагноз рака яичников III–IV стадиями;
2. Общее состояние больной не более 2 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, 0–4 балла);

3. Отсутствие других ЗНО в анамнезе.

Критериями исключения являлись:

1. Декомпенсированная сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы:
 - инфаркт миокарда давностью менее 6 мес.,
 - ОНМК давностью менее 6 мес.,
 - клинически-значимые поражения сердечного ритма,
 патология органов дыхания:
 - недавно перенесенные (1–2 недели) ОРЗ, пневмония, повышение температуры более 37°C на момент госпитализации,
 патология почек:
 - ХПН 2 степени и выше.
2. Предшествующее специализированное лечение.

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, НЕ4. 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.

Оценка статуса больного по шкале ECOG 1955 г.:

0 – больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100% по шкале Карновского),

1 – больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70–80% по шкале Карновского),

2 – больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50–60% по шкале Карновского),

3 – больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30–40% по шкале

Карновского),

4 – инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20% по шкале Карновского).

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 AOP в клинических рекомендациях по диагностике и лечению рака яичников 2018 г.:

- **Полная циторедуктивная операция (R0)** – выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также всех видимых проявлений опухолевого процесса без макроскопически определяемых остаточных опухолевых масс.

- **Оптимальная циторедуктивная операция (R1)** – выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также видимых проявлений опухолевого процесса с макроскопически определяемыми остаточными опухолевыми узлами, каждый из которых имеет диаметр не более 10 мм.

- **Субоптимальная циторедуктивная операция (R > 1)** – экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, проявлений опухолевого процесса с макроскопически определяемыми остаточными узлами, из которых хотя бы один более 10 мм в диаметре.

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:

I – любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического,

радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции.

II – требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания.

III – требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство:

- **IIIa** вмешательство без общего обезболивания.
- **IIIb** вмешательство под общим обезболиванием.

IV – жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС), требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа:

- **IVa** – недостаточность одного органа.
- **Vb** – полиорганная недостаточность.

V – смерть больного.

У части больных опухоль поражала другие органы малого таза и выходила за его пределы, образуя единый конгломерат. Определение «конгломерат» включало злокачественные новообразования, исходящие из придатков матки, распространяющиеся на соседние со своим первоисточником структуры, удаление которых требует резекции вовлеченных структур (т.е. выполнения комбинированной операции).

– опухоли, распространяющиеся на соседние структуры на небольшом участке, удаление которых может быть ограничено плоскостной или атипичной резекцией вовлеченных органов;

– опухоли, распространяющиеся на соседние структуры с формированием инфильтратов, представляющих собой неразделимые конгломераты органов;

– опухоли, распространяющиеся на мышечно-апоневротические и/или костные структуры таза, а также магистральные сосуды.

Оценивались непосредственные и отдаленные результаты лечения в зависимости от стратегии лечения, объема хирургического лечения и размеров

остаточной опухоли. Также изучали локализацию рецидива рака яичников 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, перенесенных и сопутствующих заболеваний, шкалы ECOG. Во втором блоке отражены вопросы касательно данных клинко-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.

2.2 Статистическая обработка полученных данных

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. Общая выживаемость (ОВ) рассчитывалась от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последнего наблюдения больного. Безрецидивная

выживаемость (БРВ) рассчитывалась от даты начала лечения до верификации рецидива заболевания или до даты последнего наблюдения больного.

2.3 Общая характеристика больных

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 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% (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение больных раком яичников по возрасту

Возраст	n = 300
	Абсолютное количество (%)
До 20 лет	18 (6,0 %)
с 21 до 29 лет	28 (9,3 %)
с 30 до 39 лет	37 (12,3 %)
с 40 до 49 лет	74 (24,7 %)
с 50 до 59 лет	120 (40,0 %)
с 60 и более	23 (7,7 %)

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 (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика больных раком яичников в подгруппах

Число больных	Группа I			Группа II		
	n = 30	n = 120	p	n = 30	n = 120	p
<i>Возраст, лет:</i>						
Медиана	53	56	0,30	58	56	0,59
Диапазон	24–72	23–78		28–79	24–75	
<i>Стадия по FIGO:</i>						
III стадия	28/30 (93,3%)	112/120 (93,3%)	1,0	22/30 (73,3%)	88/120 (73,3%)	1,0
IV стадия	2/30 (6,7%)	8/120 (6,7%)		8/30 (26,7%)	32/120 (26,7%)	
<i>Общее состояние по шкале ECOG:</i>						
0–1	9/30 (30,0%)	36/120 (30,0%)	1,0	19/30 (63,3%)	76/120 (63,3%)	1,0
2	21/30 (70,0%)	84/120 (70,0%)		11/30 (36,7%)	44/120 (36,7%)	
<i>Гистологический тип опухоли</i>						
Серозная аденокарцинома	26/30 (86,7%)	106/120 (88,3%)		25/30 (83,3%)	108/120(90,0%)	
Муцинозный рак	2/30 (6,7%)	4/120 (3,3%)		0/30 (0%)	2/120 (1,7%)	
Аденокарцинома без дополнительных уточнений	1/30 (3,3%)	7/120 (5,8%)	0,79	4/30 (13,3%)	6/120 (5,0%)	0,28
Серозный рак	1/30 (3,3%)	3/120 (2,5%)		1/30 (3,3%)	4/120 (3,3%)	

	Группа I			Группа II		
<i>Степень дифференцировки опухоли:</i>						
Низкая	23/30 (76,7%)	95/120 (79,2%)	0,15	23/30 (76,7%)	91/120 (75,8%)	0,62
Умеренная	3/30 (10,0%)	10/120 (8,3%)		4/30 (13,3%)	18/120 (15,0%)	
Высокая	4/30 (13,3%)	15/120 (12,5%)		3/30 (10,0%)	11/120 (9,2%)	
<i>Степень дифференцировки опухоли:</i>						
Низкая	23/30 (76,7%)	95/120 (79,2%)	0,15	23/30 (76,7%)	91/120 (75,8%)	0,62
Умеренная	3/30 (10,0%)	10/120 (8,3%)		4/30 (13,3%)	18/120 (15,0%)	
Высокая	4/30 (13,3%)	15/120 (12,5%)		3/30 (10,0%)	11/120 (9,2%)	
<i>Схемы ХТ у исследуемых групп:</i>						
Препараты платины + таксаны	30/30 (100%)	120/120 (100%)	1,0	30/30 (100%)	114/120 (95%)	0,82
Другие схемы ХТ	0/30 (0%)	0/120 (0%)		0/30 (0%)	6/120 (5%)	
СА 125 (Ед/мл) до операции	368,4 (17,0–6586,4)	305,4 (2,4–8534)	0,31	210,9 (13,21–3579)	258,4 (17,9–7300)	0,29
НЕ4 (Ед/мл) до операции	89,4 (55,9–804,8)	34,4 (15,9–84,2)		0,33	254,9 (266,8–549)	
ROMA	78–95%	63–98%			65–93%	89–97%

Основными жалобами больных было увеличение живота в объеме, боли внизу живота, повышенная слабость и утомляемость, снижение массы тела (Рисунок 2).

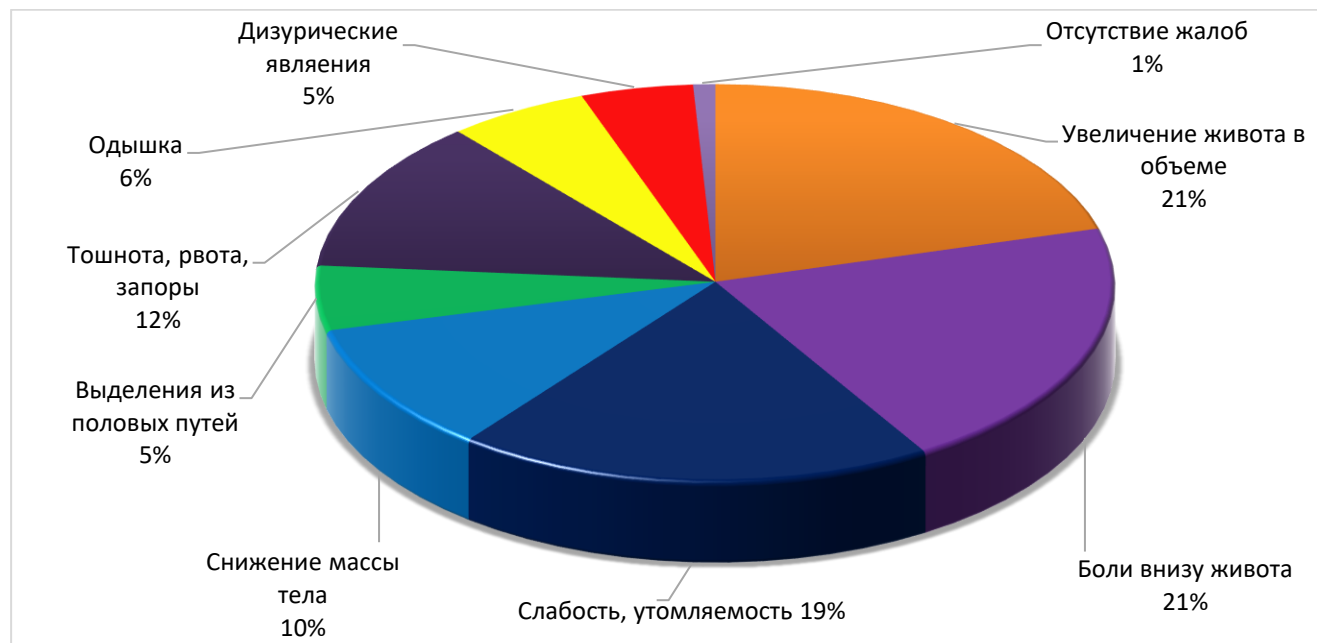


Рисунок 2 – Жалобы больных раком яичников

У части больных была выявлена сопутствующая патология, у небольшого числа женщин одновременно встречались заболевания нескольких систем организма (Рисунок 3).

Структура сопутствующей патологии включала:

– сердечно-сосудистые заболевания: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистая недостаточность – 146/300 (48,7 %) больных;

– заболевания желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь желудка, хронический колит, желчнокаменная болезнь, хронический холецистопанкреатит и др. – 41/300 (13,7 %);

– заболевания органов дыхания: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др.

– 21/300 (7,0 %); у 12/300 (4,0 %) – заболевания мочевыделительной системы: пиелонефрит, гломерулонефрит и др.

– заболевания эндокринной системы: сахарный диабет первого и второго типов, аутоиммунный тиреоидит и др. – 18/300 (6,0 %).

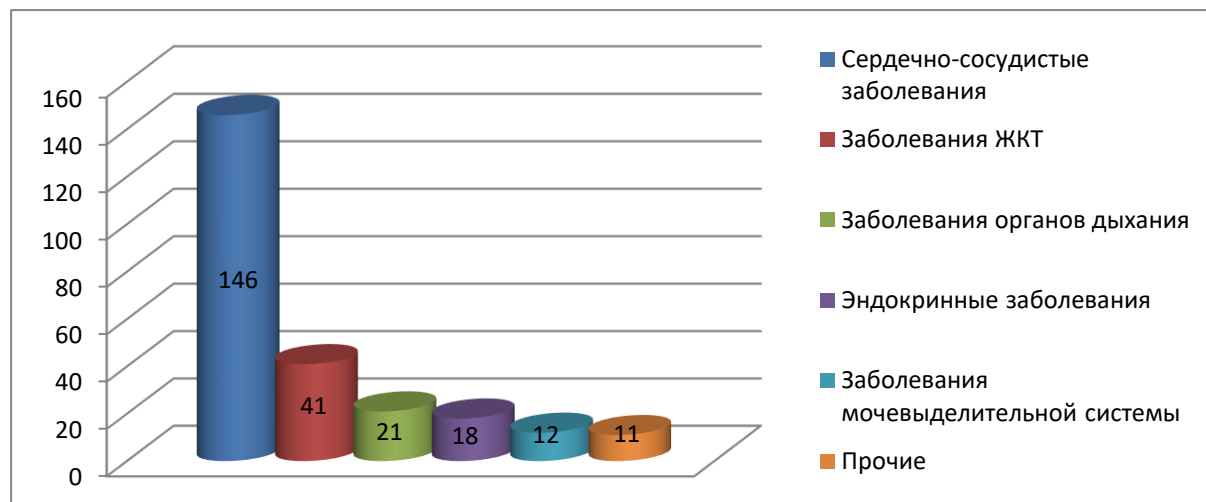


Рисунок 3 – Структура сопутствующей патологии у больных злокачественными опухолями яичников

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 варьировался от 35 до 8534 Ед/мл. Медиана уровня СА–125 у первичных больных в группе исследования до операции составила 305 Ед/мл, в контрольной группе 368 Ед/мл и была несколько выше чем у больных, которым на первом этапе было проведено несколько курсов НАХТ (от 4 до 6 курсов) – от 2,4 до 7300 Ед/мл. Медиана СА–125 в группе исследования составила 210 Ед/мл, в группе контроля 258 Ед/мл.

Уровень СА 19–9 в группе больных с первичной циторедукцией был в 3–4 раза выше нормы. Медиана СА 19–9 составляла 98 Ед/мл и 107 Ед/мл соответственно. В группе интервальных циторедукций медиана уровня сывороточного маркера СА 19–9 превышала нормальные значения максимум в 1,5–2 раза и составляла 66 Ед/мл в группе исследования и 17,5 Ед/мл в группе контроля соответственно.

Медиана сывороточного маркера HE4 в группе первичной циторедукции варьировалась от 98 Ед/мл для больных группы исследования и до 107 Ед/мл в группе контроля, в группе интервальной циторедукции от 17,5 Ед/мл в группе исследования и до 66,3 Ед/мл в группе контроля соответственно.

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% опухолей. В группе первичной циторедукции серозная аденокарцинома встречалась в 26 (86,7%) наблюдениях в группе исследования и в 106 (88,3%) в группе контроля. В группе интервальной циторедукции на долю серозной аденокарциномы приходилось 25 (83,3%) наблюдений в группе исследования и 108 (90,0%) в группе контроля. Муцинозный рак яичников, серозный рак и аденокарцинома без дополнительных уточнений во всех группах встречались одинаково часто, на долю каждого гистологического типа приходилось не более 5%.

Более 75% всех опухолей имели низкую дифференцировку, в группе первичной циторедукции в 23 (76,7%) наблюдениях в исследуемой группе и в 95 (79,2%) в группе контроля. В группе интервальной циторедукции опухоли с низкой дифференцировкой встречались у 23 (76,7%) больных в исследуемой и у 91 (75,8%) в контрольной группе. Умеренно дифференцированные опухоли чаще встречались в группе интервальных циторедукций у 3 (10,0%) больных в группе исследования и у 10 (8,3%) в группе контроля. В группе первичных циторедукций у 4 (13,3%) в исследуемой группе и у 18 (15,0%) больных в группе контроля. Опухоли с высокой степенью дифференцировки встречались чаще в группе первичных циторедукций у 4 (13,3%) больных в группе исследования, у 15 (12,5%) в группе контроля. В группе интервальных циторедукций у 3 (10,0%) в исследуемой группе и у 11 (9,2%) в группе контроля.

На втором этапе комбинированного лечения все больные из группы первичной циторедукции получили от 4 до 6 курсов химиотерапии (ХТ) препаратами платины и таксанами. Все больные из группы интервальной

циторедукции на первом этапе получали ХТ. Всем 30 (100%) больным 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.

2.4 Стандартная техника хирургической циторедукции у больных раком яичников III–IV стадий

После обработки растворами антисептиков операционное поле отгораживается стерильным материалом, производится срединная лапаротомия. По вскрытии брюшной полости, при наличии асцита, выполняется его эвакуация, часть материала забирается для цитологического исследования. При отсутствии жидкости брюшную полость промывают физиологическим раствором и отправляют полученные смывы на цитологическое исследование.

Проводится тщательная ревизия брюшной полости. Клеммируются, пересекаются и лигируются круглые связки матки справа. Клеммируются, пересекаются и лигируются воронко-тазовые связки матки справа. Прослеживается ход правого мочеточника. То же самое выполняется слева.

Рассекается брюшина пузырно-маточной складки, острым частично тупым путем мочевого пузыря отсепаровывается от передней стенки матки. Гемостаз. Рассекается брюшина прямокишечно-маточного углубления ниже опухолевого поражения. Мобилизуется передняя стенка прямой кишки. Клеммируются, пересекаются и лигируются маточные сосуды и их вагинальные ветви, крестцово-маточные связки с обеих сторон.

Производится экстирпация матки с придатками на уровне сводов влагалища. Культия влагалища ушивается наглухо непрерывным викриловым швом. Затем производится удаление большого сальника и желудочно-ободочной связки с сохранением сосудистой аркады желудка. Гемостаз. Брюшная полость дренируется силиконовыми дренажами.

Передняя брюшная стенка ушивается наглухо через все слои непрерывным швом. Внутрικοжный шов. Йод. Асептическая наклейка.

2.5 Техника расширенных и комбинированных хирургических вмешательств у больных III–IV стадией рака яичников

Способ расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника у больных III–IV стадией рака яичников 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. Широко вскрывается забрюшинное пространство, контролируется ход мочеточника и магистральных сосудов (Рисунок 4.1; Рисунок 4.2). 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. Выделяется опухолево измененная брюшина от стенки мочевого пузыря. Мобилизованная брюшина отводится к передней поверхности конгломерата (Рисунок 5). Мочевой пузырь отделяется от опухолево измененной брюшины, шейки матки и верхней трети влагалища. Обнажаются паравезикальное и параректальное («пространство Latzko») пространства с обеих сторон.

Выделяется боковая стенка мочевого пузыря и латеральный параметрий (Рисунок 6). 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.

Мобилизуются гонадные артерии и вены от окружающей жировой клетчатки и брюшины с обеих сторон, пересекаются и лигируются 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 (Рисунок 7). Контурятся крестцово-маточные связки, пересекаются и перевязываются ближе к стенке таза с обеих сторон. Опухолевый конгломерат удаляется в едином блоке с параметриальной клетчаткой, тазовой брюшиной, брюшиной мезогастрия и верхней третью влагалища. Культия влагалища ушивается синтетическими швами (Рисунок 8).

Лимфатические узлы выделяются вдоль общих подвздошных сосудов, начиная от уровня бифуркации аорты и нижней полой вены до уровня бифуркации подвздошных сосудов, включая пресакральную группу лимфатических узлов. Далее выделяются 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*).

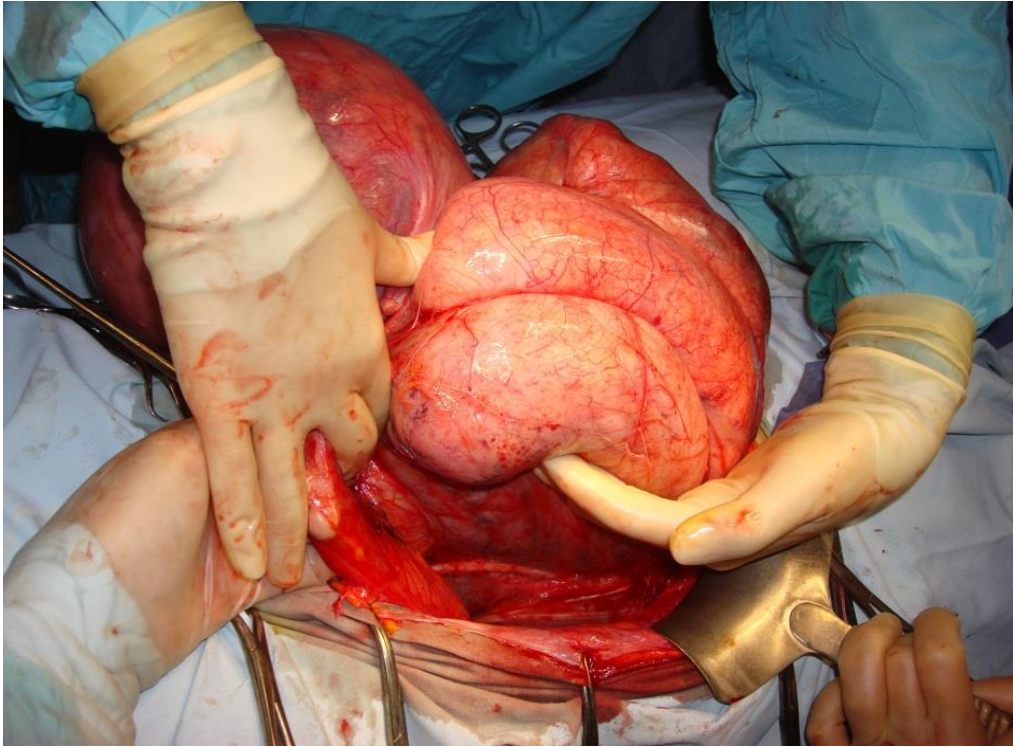


Рисунок 4.1 – Широко рассекается брюшина правого латерального канала, широко вскрывается забрюшинное пространство

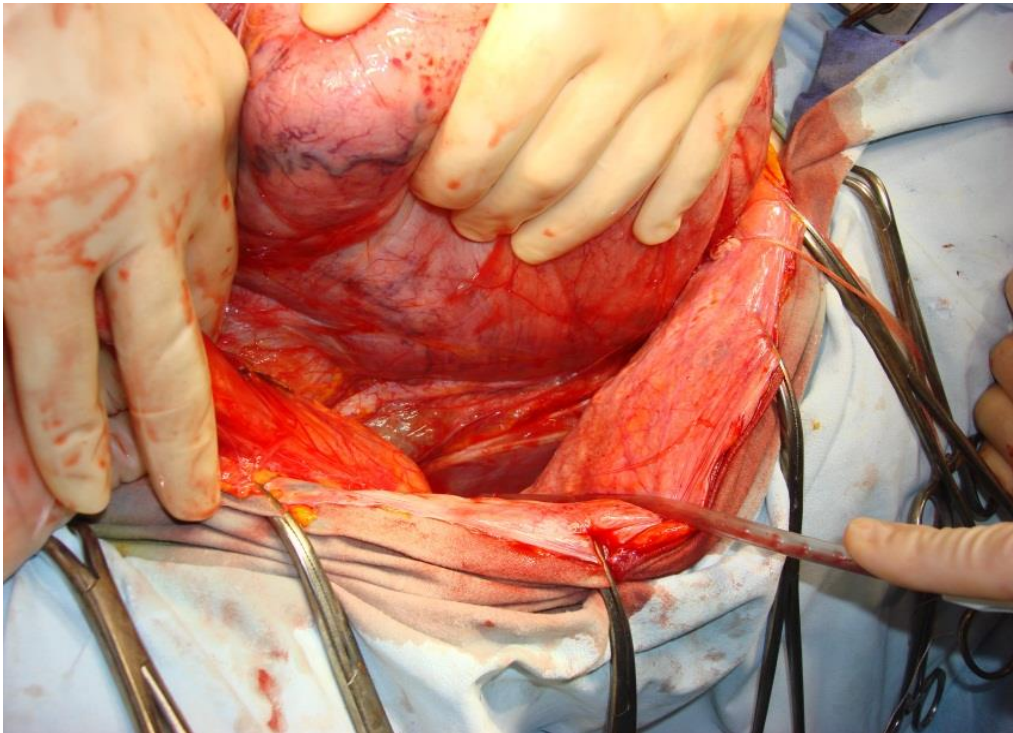


Рисунок 4.2 – Широко рассекается брюшина правого латерального канала, широко вскрывается забрюшинное пространство, круглые связки идентифицируются забрюшинно, пересекаются у стенки таза

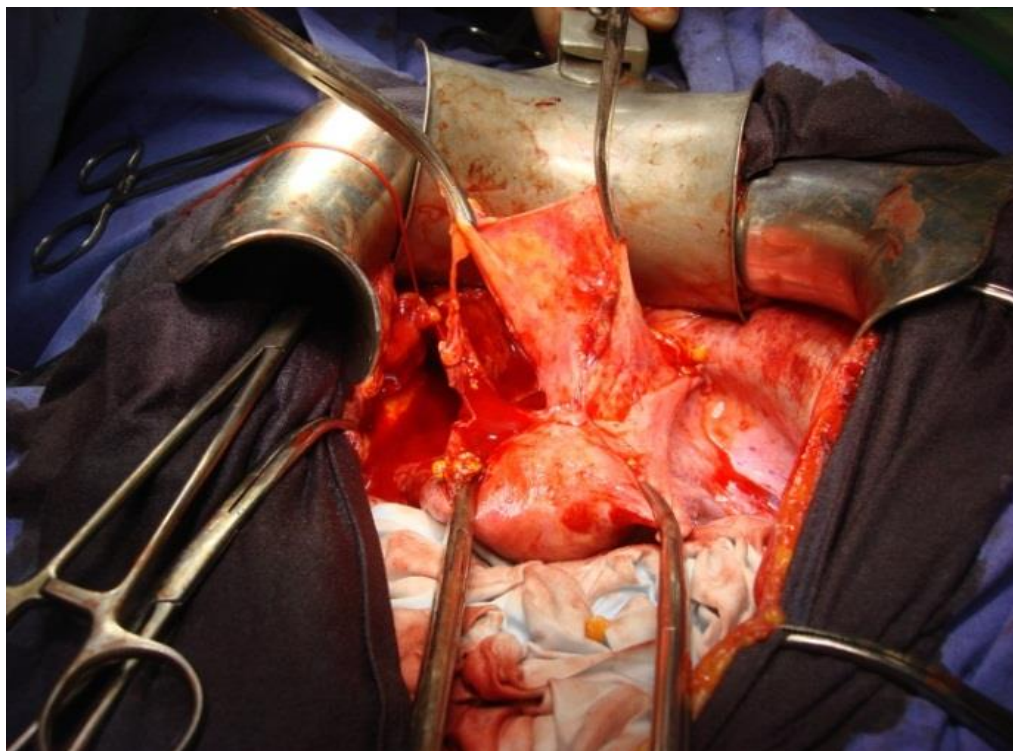


Рисунок 5 – Брюшина над мочевым пузырем рассекается на уровне здоровых тканей между лигированными круглыми связками, мочевой пузырь отделяется от опухолево измененной брюшины шейки матки и верхней трети влагалища



Рисунок 6 – Кардинальные, крестцово-маточные связки и задний листок широкой маточной связки пересекаются у стенок таза

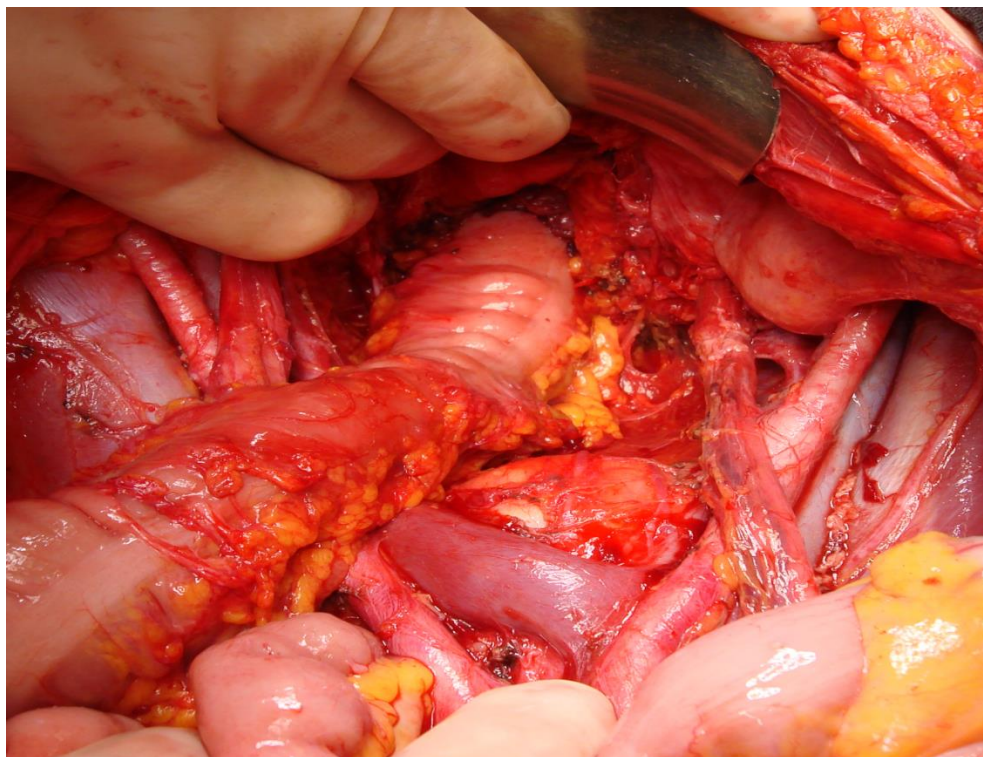


Рисунок 7 – Вид малого таза после экстирпации матки с придатками в едином блоке с тазовой брюшиной, тазовой и парааортальной лимфаденэктомией, ректосигмоидным отделом толстой кишки, сформированный аппаратный сигмо-ректо анастомоз конец в конец



Рисунок 8 – Матка вместе с придатками, параметриями и тазовой брюшиной отсекается на уровне границы средней и проксимальной трети влагалища

ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 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 классификации FIGO и статусу ECOG. На долю III 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 у 21/30 (70,0%) и у 84/120 (70,0%) больных соответственно.

По гистологической структуре в обеих группах преобладала серозная аденокарцинома, на ее долю приходилось 86,7% ($n = 26$) опухолей в группе исследования и 88,3% ($n = 106$) в группе контроля. Муцинозный рак встречался у 2 (6,7 %) больных в группе исследования и у 4 (3,3%) больных в группе контроля. Аденокарцинома без дополнительных уточнений (БДУ) и серозный рак яичников были верифицированы у двух больных в группе исследования. В группе контроля аденокарцинома БДУ у 7 (5,8%) больных, у 3 (2,5%) был верифицирован серозный рак яичников ($p = 0,79$). В 70% наблюдений опухоли обеих групп имели низкую степень дифференцировки ($p = 0,27$).

Интраоперационно у 20 (66,7%) больных в группе исследования и у 92 больных (76,7%) в группе контроля был выявлен асцит, в объеме от 100 мл до 6700 мл ($p = 0,86$). Более 70% больных имели асцит серозного характера, оставшийся процент приходился на геморрагический асцит (Рисунок 9).

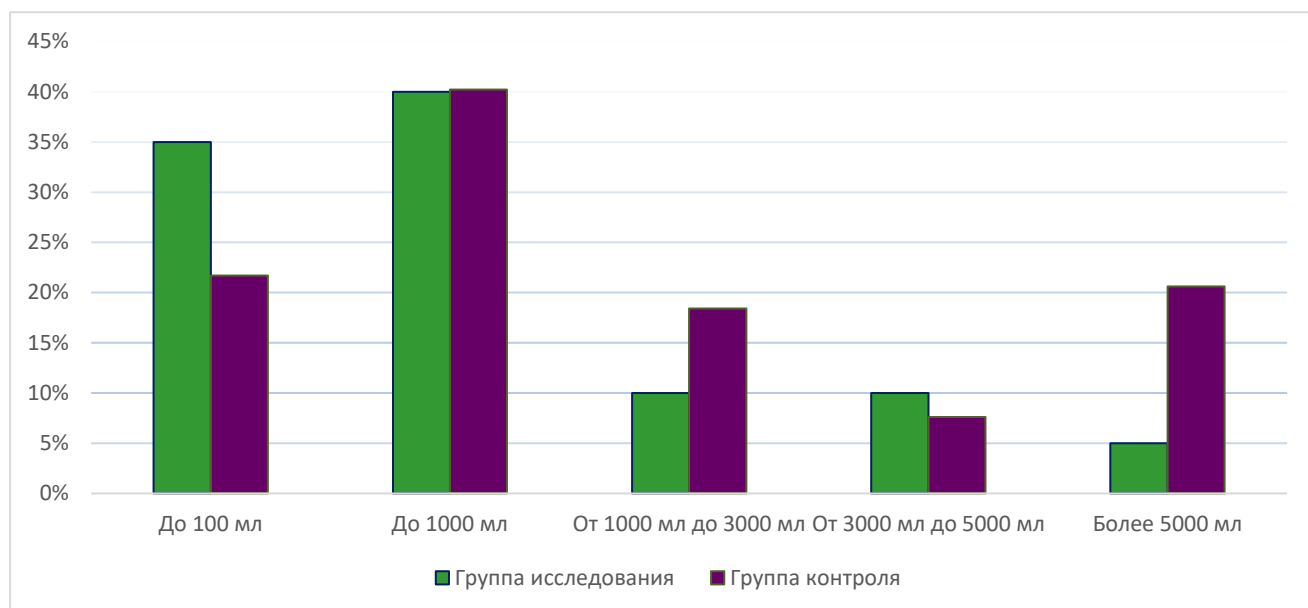


Рисунок 9 – Количество асцита у больных раком яичников в группах исследования и контроля $p = 0,86$

Цитологически верифицированный плеврит наблюдался у 2 (6,7%) больных в группе исследования и у 10 (8,3%) больных в группе контроля ($p = 0,89$), во всех случаях данная когорта больных расценивалась как IV стадия РЯ.

Размеры опухоли яичников в исследуемой группе варьировались от 6,0*6,5*3,5 см до 41,0*30,0*28,0 см, при этом в 43,0% наблюдений опухоль была представлена конгломератом в малом тазу. В группе контроля размеры опухоли варьировались от 3,5 см*2,3 см*1,5 см до 45,0*31,0*18,0 см, и в 38,0% наблюдений опухоль была представлена в виде конгломерата.

В обеих группах наиболее часто отмечалось поражение брюшины мочепузырной складки – у 28 (93,3%) больных в группе исследования и у 93 (77,5%) в контрольной группе ($p = 0,1$). Второй по частоте поражения была брюшина Дугласова пространства – у 21 (70,0%) больной в исследуемой и у 67 (55,8%) в контрольной группе ($p = 0,16$). На долю поражения брюшины эпигастрия и мезогастрия в обеих группах приходилось чуть больше 10% наблюдений ($p = 0,79$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Частота поражения брюшины у больных раком яичников ПС–IV стадий

	Группа исследования n = 30	Группа контроля n = 120	p
Поражение брюшины Дугласова пространства	21/30 (70%)	67/120 (55,8%)	0,16
Поражение брюшины мочепузырной складки	28/30 (93,3%)	93/120 (77,5%)	0,1
Поражение брюшины латеральных каналов	8/30 (26,7%)	16/120 (13,3%)	0,57
Поражение брюшины эпигастрия	3/30 (10%)	10/120 (8,3%)	0,77
Поражение брюшины мезогастрия	3/30 (10%)	14/120 (11,7%)	0,79

В большинстве наблюдений имелась диссеминация опухолевого процесса по брюшине толстого кишечника, чаще всего поражался ректосигмоидный отдел толстой кишки у 13 (43,3%) больных в группе исследования и у 26 (21,7%) в группе контроля, реже всего поражался восходящий отдел толстой кишки.

В группе исследования 8 (26,7%) больным была выполнена резекция ректосигмоидного отдела толстой кишки, 2 (6,7%) плоскостная резекция задней стенки мочевого пузыря.

В 15 (12,5%) наблюдениях в контрольной группе было отмечено поражение печени, чаще всего оно представляло отдельные диссеминаты по капсуле, но 5 (4,2%) больных имели метастазы рака яичников в паренхиму. В исследуемой группе 2 (6,7%) больных имели просовидные диссеминаты по капсуле и у 1 (3,3%) были метастазы в паренхиму печени, этой больной была выполнена резекция доли печени. Всех больных с метастазами РЯ в паренхиму печени мы расценивали как IV стадию РЯ. У 4 (3,3%) больных в контрольной группе и у 2 (6,7%) больных в исследуемой имелась диссеминация по капсуле селезенки. У 1 (3,3%) больной в исследуемой группе опухолевый узел располагался в воротах селезенки, что потребовало выполнения спленэктомии.

В группе исследования 26 (86,6%) больных были прооперированы в оптимальном объеме, из них 19 (63,3%) в объеме полной циторедукции. В неоптимальном объеме $R > 1$ 4 (13,4%) больных. В группе контроля 75 (62,5%) больных были прооперированы в объёме оптимальной циторедукции и 45 (37,5%) в неоптимальном объеме. Достоверность различий составила $p = 0,003$ (Рисунок 10).

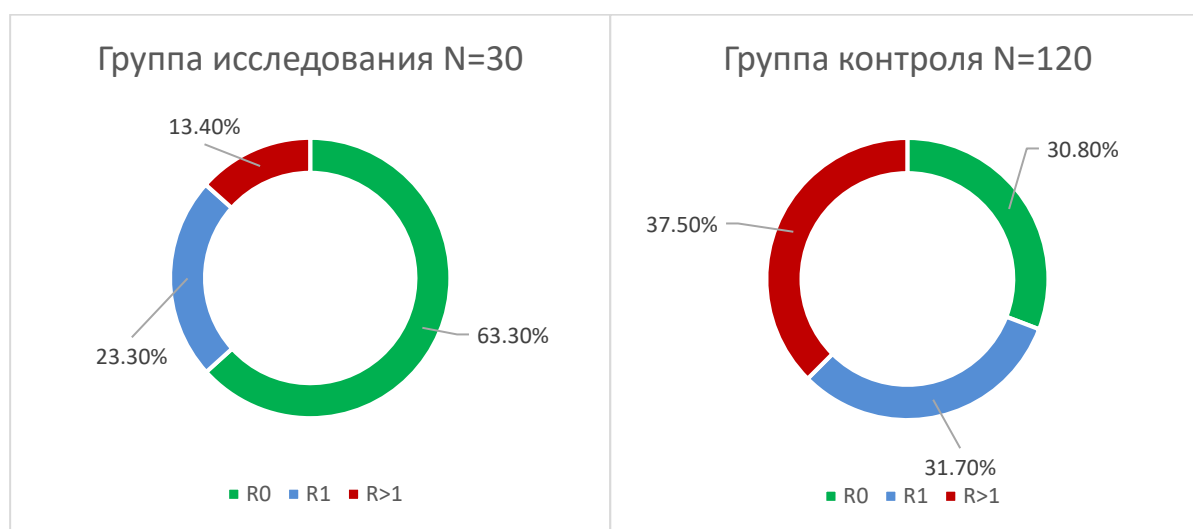


Рисунок 10 – Диаграммы объема хирургической циторедукции у больных раком яичников в группах исследования и контроля $p = 0,003$

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 являются: просовидная диссеминация по серозной оболочке тонкой кишки 28 (31,1%), сливная диссеминация по капсуле печени, по куполам диафрагмы, по желудку с инфильтрацией малого сальника 20 (22,2%) и в равных долях инфильтрация брюшины мочепузырной складки и опухолевая инфильтрация клетчатки Дугласова пространства 15 (16,7%) и 16 (17,8%) наблюдений соответственно.

В исследуемой группе основной локализацией остаточной опухоли была сливная диссеминация по капсуле печени, куполам диафрагмы, по желудку с инфильтрацией малого сальника 7 (63,6%). В обеих группах наличие остаточной опухоли было связано с отсутствием хирургической возможности ее удаления ввиду выраженной инфильтрации подлежащих тканей и высокого риска ранения крупных магистральных сосудов (Таблица 8).

Таблица 8 – Локализация остаточной опухоли у больных раком яичников в группе исследования и в группе контроля

Локализация остаточной опухоли	Группа исследования (больные с остаточной опухолью)	Группа контроля (больные с остаточной опухолью)	p
Всего	n = 11	n = 90	
Просовидная диссеминация по серозной оболочке тонкой кишки	4/11 (36,4%)	28/90 (31,1%)	0,72
Сливная диссеминация по капсуле печени, по куполам диафрагмы, по желудку с инфильтрацией малого сальника	7/11 (63,6%)	20/90 (22,2%)	0,22
Опухолевая инфильтрация брюшины мочепузырной складки	0/11 (0%)	15/90 (16,7%)	0,14
Опухолевая инфильтрация Дугласова пространства	0/11 (0%)	16/90 (17,8%)	0,12
Тотальный канцероматоз с инфильтрацией висцеральной брюшины тонкой кишки	1/11 (9,1%)	5/90 (5,6%)	0,64

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% наблюдений и в 17% в группе контроля потребовалась заместительная терапия компонентами крови.

На долю осложнений в группе исследования приходилось 9 (30,0%) наблюдений, из них интраоперационные осложнения были отмечены у 1 (3,3%) больной, остальные 8 (26,7%) приходились на послеоперационные осложнения. Все послеоперационные осложнения были I–III степени тяжести, включающие 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 III степени – лимфокиста, дренированная под рентгенологическим контролем. Осложнения III–IV степеней тяжести в группе исследования не встречались ($p < 0,05$).

В группе контроля осложнения были отмечены у 60 (50%) больных, из них у 25 (20,8%) приходилось 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. Осложнения III–IV степеней тяжести 8 (6,7%) наблюдений, включающие кровотечения из ложа удаленной опухоли 3 (2,5%), низкую тонкокишечную непроходимость 4 (3,3%) и блок мочеточника у 1 (0,8%) больной (Таблица 9).

Таблица 9 – Характер осложнений у больных раком яичников в группе исследования и в группе контроля

Осложнения	Исследуемая группа	Контрольная группа	p
Интраоперационные осложнения	1 (3,3%)	25 (20,8%)	0,05
Послеоперационные осложнения I–II степени	7 (23,4%)	27 (22,5%)	0,86
Послеоперационные осложнения III–IV степеней	1 (3,3%)	8 (6,7%)	0,23
Госпитальная летальность 28 дневная	–	–	–

В большинстве наблюдений послеоперационные осложнения в обеих группах развивались на 6 сутки и во всех наблюдениях в исследуемой группе лечились консервативно, тогда как в группе контроля 8 (6,7%) больным потребовалось экстренное хирургическое вмешательство. Девятерым больным в группе исследования и четырнадцати больным в группе контроля потребовалось нахождение в раннем послеоперационном периоде в ОРИТ. Медиана койко-дня в ОРИТ составила 3 дня в обеих группах. Страховочный дренаж в среднем был удален на 7 сутки в группе исследования и на 9 в группе контроля.

Медиана продолжительности приема наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде у больных обеих групп составила 3 дня. Медиана длительности послеоперационного периода в группе исследования составила 10 суток, в группе контроля 12 суток.

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 (БРВ) не достигнута. В группе контроля медиана наблюдения составила 31,5 мес., медиана БРВ 17,9 мес. (ДИ 95% 12,62–23,18). БРВ в группе исследования – годовичная = 77%, трехлетняя = 58%, пятилетняя = 43%. БРВ в контрольной группе – годовичная = 50%, трехлетняя = 33%, пятилетняя = 24% (Рисунок 11).

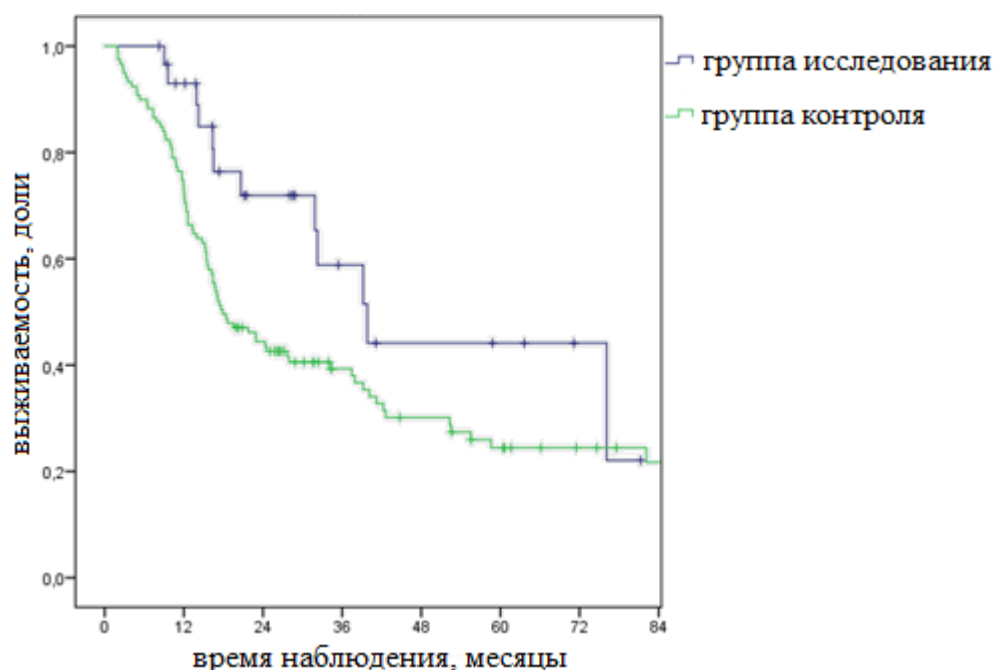


Рисунок 11 – Безрецидивная выживаемость больных раком яичников III–IV стадий, в зависимости от способа хирургической циторедукции

Рецидив заболевания чаще всего локализовался по брюшине латеральных каналов в группе контроля у 84 (70%) больных, в группе исследования у 12 (40%) больных (Таблица 10).

Таблица 10 – Особенности локализации рецидива у больных раком яичников в группе первичной циторедукции

Рецидив заболевания, локализация	Всего больных	Группа исследования n = 12	Группа контроля n = 84	p
Парааортальные лимфоузлы		3/12 (25,0%)	3/84 (3,6%)	0,02
Паховые лимфоузлы		2/12 (16,7%)	1/84 (1,2%)	0,005
Просовидная диссеминация по брюшине		3/12 (25,0%)	43/84 (51,2%)	0,04
МТС в печень		1/12 (8,3%)	4/84(4,8%)	0,92
Подвздошные лимфоузлы		0/12 (0%)	2/84 (2,4%)	0,47
МТС в селезенку		0/12 (0%)	2/84 (2,4%)	0,47
Рецидив в малом тазу		0/12 (0%)	27/84 (32,1%)	0,01
Маркерный рецидив		3/12 (25,0%)	13/84 (15,5%)	0,61

Риск развития рецидива в малом тазу был достоверно ниже в группе исследования, чем в группе контроля. В группе исследования ни у одной больной не было отмечено рецидива в малом тазу, тогда как в группе контроля рецидив был выявлен у 27 больных ($p = 0,01$).

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

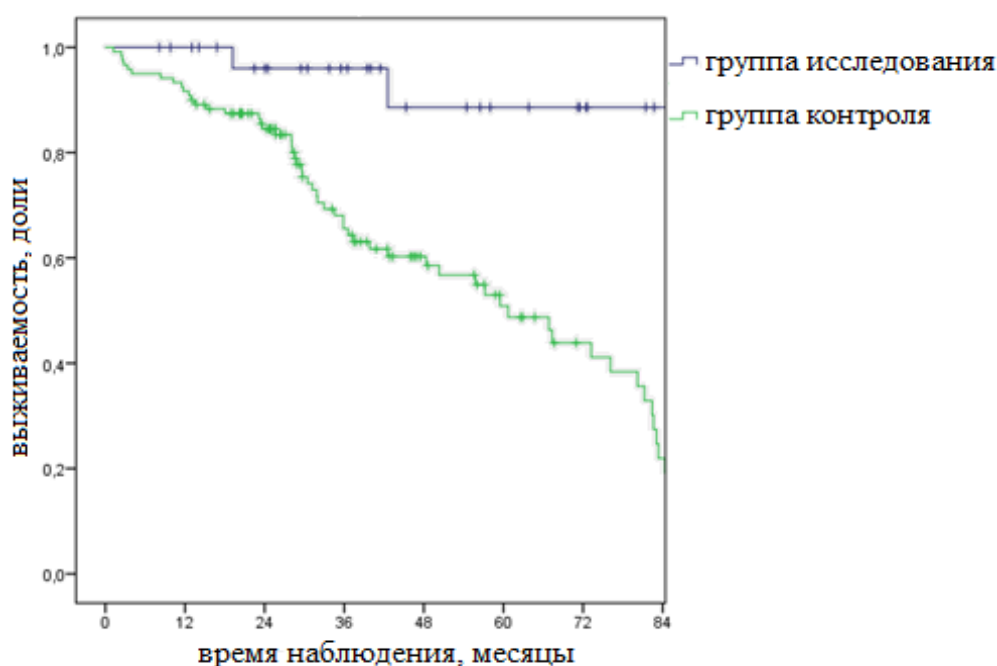


Рисунок 12 – Общая выживаемость больных раком яичников III–IV стадий, в зависимости от способа хирургической циторедукции

Анализ выживаемости больных в группе первичных циторедуктивных хирургических вмешательств в зависимости от радикальности циторедукции

В общей группе больных ($n = 150$) в объеме полной циторедукции было прооперировано 56 (37,3%) больных, в оптимальном объеме 45 (30,0%), в неоптимальном объеме 49 (32,7%) (Таблица 11).

Таблица 11 – Радикальность выполненной циторедукции в группе больных раком яичников, получавших хирургическое лечение на первом этапе

			Группы		Всего
			Исследуемая группа	Контрольная группа	
Радикальность выполненной циторедукции	R0	Количество	19	37	56
		%	63,3%	30,8%	37,3%
	R1	Количество	7	38	45
		%	23,3%	31,7%	30,0%
	R > 1	Количество	4	45	49
		%	13,4%	37,5%	32,7%
Всего		Количество	30	120	150
		%	100,0%	100,0%	100,0%

При медиане наблюдения 33,9 мес. медиана БРВ в группе R0 не достигнута, в группе оптимальных циторедукций 17,38 мес. (ДИ 95% 15,18–19,58), в группе неоптимальных циторедукций 15,4 мес. (ДИ 95% 12,48–18,46). При сравнении медианы выживаемости без прогрессирования в группах R1 и R > 1 статистически значимой разницы не достигнуто ($p = 0,415$; ОР = 0,821; ДИ 95% 0,512–1,318).

Частота R0 в группе исследования составляет 19/30 (63,3%), в группе контроля 37/120 (30,8%) $p = 0,003$; такой объем циторедукции достигается благодаря выполнению расширенных и комбинированных объемов хирургического вмешательства. В группе исследования процент выполнения оптимальных циторедукций несколько выше чем в контрольной группе ($p = 0,342$) (Рисунок 13; Рисунок 14).

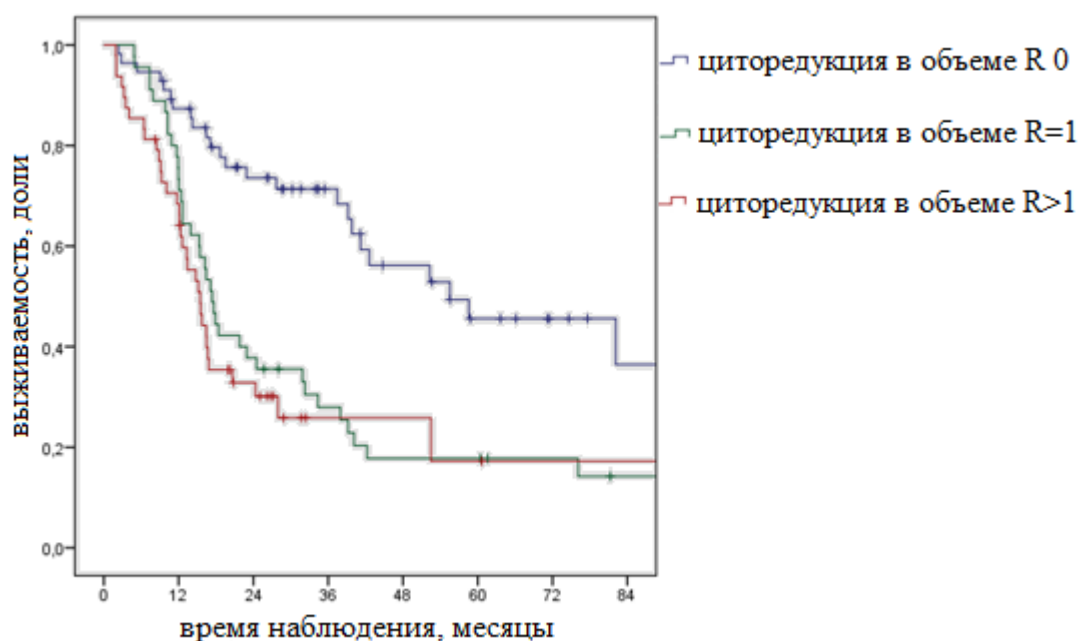


Рисунок 13 – Безрецидивная выживаемость больных раком яичников в зависимости от R в группе первичных циторедукций

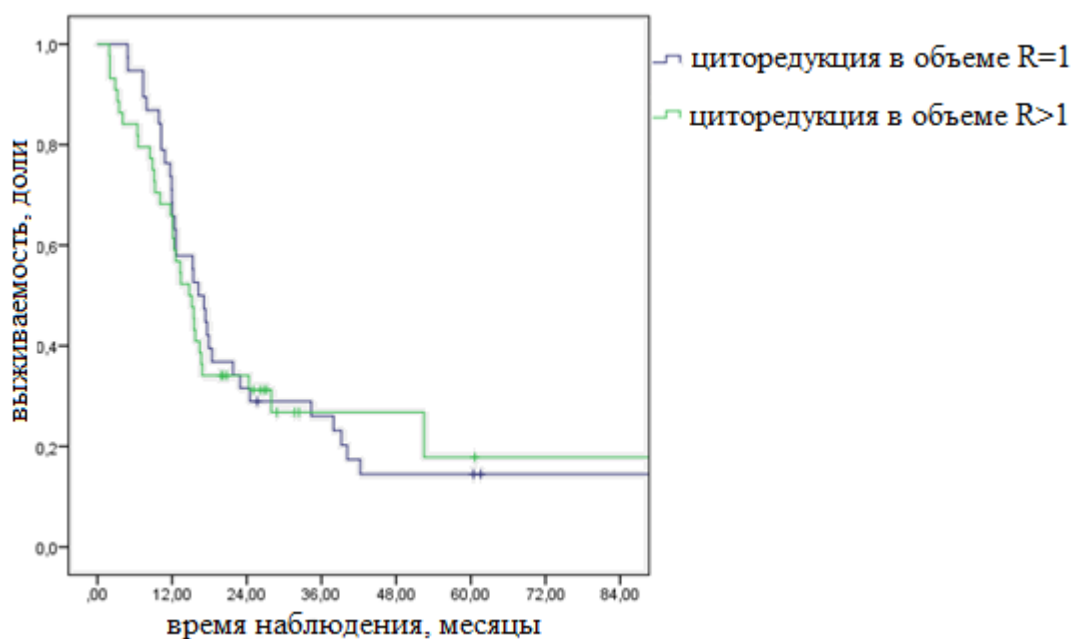


Рисунок 14 – Безрецидивная выживаемость больных раком яичников в группе первичной циторедукции прооперированных в объеме R1 и R > 1

При медиане наблюдения 33,3 мес. медиана ОВ в группе R0 не достигнута, в группе R1 = 55,75 мес. (ДИ 95% 41,25–70,26), в группе R > 1=31,97 мес. (ДИ 95% 28,25–35,68). При сравнительном анализе медианы ОВ в группах оптимальной и неоптимальной циторедукций медиана общей выживаемости статистически

значимо выше в группе больных которым был выполнен оптимальный объем циторедукции ($p = 0,01$; OR = 0,344; ДИ 95% 0,18–0,657) (Рисунок 15).

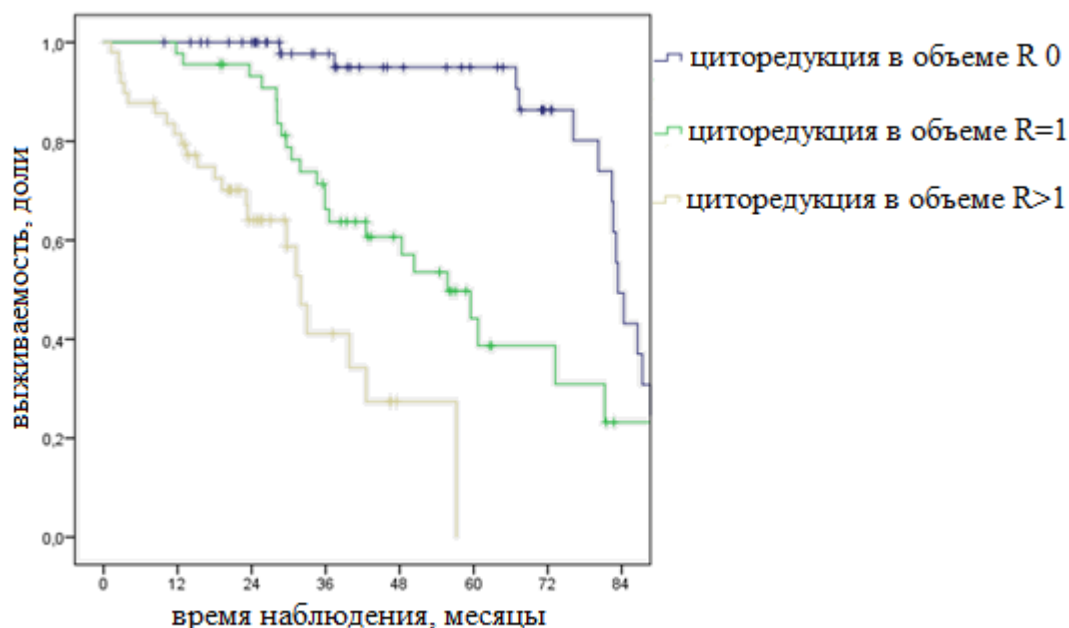


Рисунок 15 – Общая выживаемость больных раком яичников в зависимости от R в группе первичных циторедукций

Клинический пример

Больная А., 60 лет.

Диагноз: Рак яичников T3CN0M0.

*Из анамнеза: больной себя считает с апреля 2012 г., когда впервые появились жалобы на метеоризм, увеличение живота в объеме. При обследовании по месту жительства было выявлена опухоль яичников, асцит, со слов больной уровень маркера Ca-125 до лечения составил 61 Ед/мл. В онкологическом диспансере по месту жительства ГБУЗ Краевая клиническая Больница №2 г. Краснодар выполнена пункция брюшной полости через задний свод влагалища, асцитическая жидкость отправлена на цитологическое исследование, выявлен рак яичников. Больная направлена в РОНЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, готовые цитологические препараты были пересмотрены, диагноз подтвержден. Цитологическое заключение № 1869**/12 – умереннодифференцированная аденокарцинома.*

Консультирована зав. отделением онкогинекологии, больной рекомендовано проведение планового хирургического лечения.

12.09.12 больной выполнена: Расширенная экстирпация матки с придатками с тотальной тазовой перитонэктомией. Удаление большого сальника. Дренаживание брюшной полости. Остаточная опухоль: единичные просовидные диссеминаты по серозной оболочке тонкой и нисходящего отдела толстой кишок. R = 1.

Послеоперационный период осложнился тромбозом сурральных вен нижних конечностей на 6 сутки, в связи с чем проводилась антикоагулянтная терапия клексаном 2.0 2 раза в день 5 дней.*

Больная консультирована врачом химиотерапевтом, рекомендовано проведение 6 курсов ХТ по схеме Паклитаксел 175 мг/м² + Карбоплатин АУС 6 по месту жительства.

С апреля 2013 г. больная находится под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования заболевания.

Резюме

Расширенная экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника у больных распространенным раком яичников по предложенной методике на этапе первичной циторедукции позволила выполнить полную циторедукцию 19 (63,3%) больным, оптимальную 7 (23,3%), неоптимальную 4 (13,4%) больным. В группе контроля в объеме полной циторедукции было прооперировано 37 (30,8%) больных, 38 (31,7%) и 45 (37,5%) в оптимальном и неоптимальном соответственно ($p = 0,003$).

В контрольной группе интраоперационные осложнения встречались достоверно чаще, чем в исследуемой группе. В исследуемой группе на долю интраоперационных осложнений приходилось 2 (6,7%) наблюдения, в контрольной группе 25 (20,8%) наблюдений ($p < 0,05$). Послеоперационные осложнения III–IV степени в группе исследования встречались в 3,3% ($n=1$) наблюдений, в

контрольной группе в 8 (6,7%). Достоверных различий в возникновении послеоперационных осложнений в изучаемых группах не было ($p = 0,23$).

Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 39,7 мес., медиана БРВ 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 – годовичная = 77%, трехлетняя = 58%, пятилетняя = 43%. Безрецидивная выживаемость в контрольной группе – годовичная = 50%, трехлетняя = 33%, пятилетняя = 24%.

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

В общей группе больных ($n = 150$), которым было выполнено хирургическое вмешательство на первом этапе при медиане наблюдения 33,9 мес. медиана БРВ в группе R0 не достигнута, в группе оптимальных циторедукций 17,38 мес. (ДИ 95% 15,18–19,58), в группе неоптимальных циторедукций 15,4 мес. (ДИ 95% 12,48–18,46). При сравнении медианы выживаемости без прогрессирования в группах R1 и $R > 1$ статистически значимой разницы не достигнуто ($p = 0,415$; ОР = 0,821; ДИ 95% 0,512–1,318). При медиане наблюдения 33,3 мес. медиана ОВ в группе R0 не достигнута, в группе R1 = 55,75 мес. (ДИ 95% 41,25–70,26), в группе $R > 1 = 31,97$ мес. (ДИ 95% 28,25–35,68). При сравнительном анализе медианы общей выживаемости в группах оптимальной и неоптимальной циторедукций медиана общей выживаемости статистически значимо выше в группе больных которым был выполнен оптимальный объем циторедукции ($p = 0,01$; ОР = 0,344; ДИ 95% 0,18–0,657).

Таким образом, предложенная техника циторедукции является эффективной для лечения больных распространенным раком яичников на первом этапе комбинированного лечения.

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

В группу интервальной циторедукции было включено 150 пациенток, из них 30 – в основной исследуемой группе. 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 классификации FIGO и статусу 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 НАХТ различными комбинациями, в основном препаратами платины и таксанов (Таблица 12).

Таблица 12 – Схемы химиотерапии у больных раком яичников исследуемых групп

Схемы	Группа исследования, n = 30	Группа контроля, n = 120
Паклитаксел 175 мг/м ² + Карбоплатин АUC 6	20 (66,7%)	87 (72,50%)
Цисплатин 75 мг/м ² + Паклитаксел 175 мг/м ²	3 (10,0%)	6 (5,00%)
Монокарбоплатин АUC 6	1 (3,3%)	3 (2,50%)
Паклитаксел 175 мг/м ² + Карбоплатин АUC 5	4 (13,3%)	–
Цисплатин + Паклитаксел	2 (6,7%)	3 (2,50%)
Таксотер 75 мг/м ² + Цисплатин 75 мг/м ²	–	2 (1,67%)

Схемы	Группа исследования, n = 30	Группа контроля, n = 120
Циклофосфамид + Доксорубин + Цисплатин	–	1 (0,83%)
Гемзар + Таксотер	–	1 (0,83%)
Гемзар + Карбоплатин AUC 5	–	1 (0,83%)
Гемцитабин + Доксорубин	–	1 (0,83%)
Таксотер + Метамидин	–	1 (0,83%)
Цисплатин 50 мг/м ² + Топотекан	–	1 (0,83%)
Таксол + Карбоплатин AUC4; Топотекан еженед.	–	1 (0,83%)
Карбоплатин AUC 6 + Паклитаксел + Авастин 400	–	1 (0,83%)
Карбоплатин AUC 6 + Паклитаксел 80 мг/м ² 1, 8, 15-й день	–	2 (1,67%)
Паклитаксел 175 мг/м ² + Карбоплатин AUC 5	–	9 (7,50%)

По гистологической структуре в обеих группах преобладала серозная аденокарцинома, на ее долю приходилось 25 (83,3%) опухолей в группе исследования и 108 (90,0%) в группе контроля ($p = 0,28$). В 70% наблюдений опухоли обеих групп имели низкую дифференцировку ($p = 0,60$).

Интраоперационно у 12 (40,0%) больных в группе исследования и у 92 (76,7%) больных в группе контроля имелся выпот в брюшной полости в объеме от 100 мл до 5300 мл ($p = 0,86$). Более 70% больных имели асцит серозного характера, оставшийся процент приходился на геморрагический асцит. У одной больной в группе исследования асцитическая жидкость имела темно-зеленый оттенок (Рисунок 16).

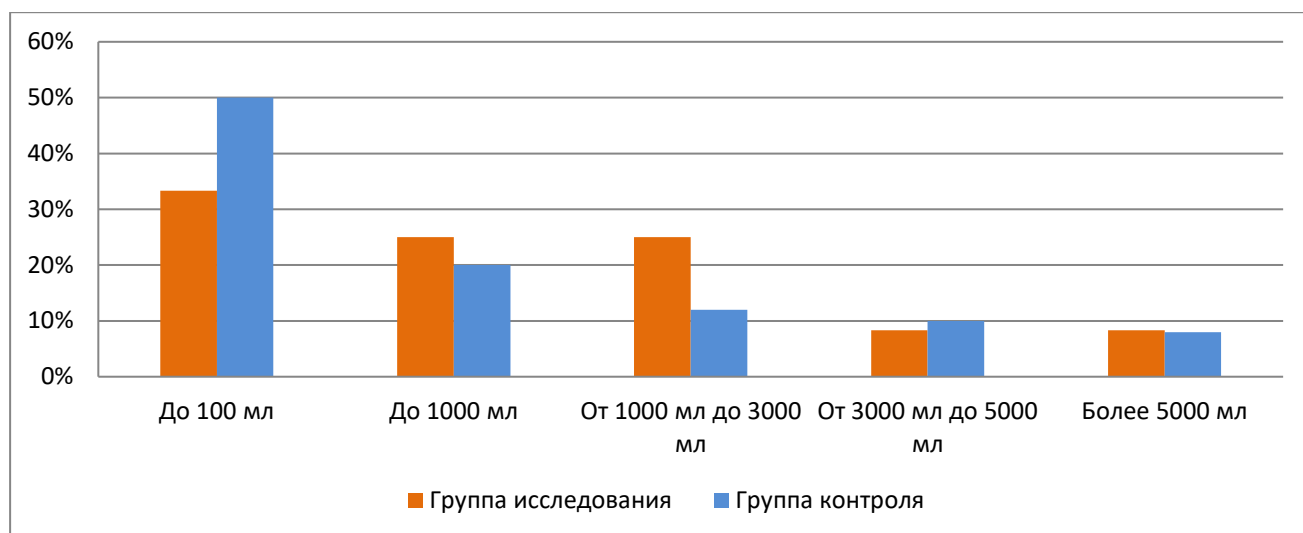


Рисунок 16 – Количество асцита у больных раком яичников, оперированных на этапе интервальной циторедукции в группах исследования и контроля $p = 0,86$

Цитологически верифицированный плеврит наблюдался у 6 (20,0%) больных в группе исследования и у 28 (23,3%) больных в группе контроля ($p = 0,34$), во всех случаях данная когорта больных расценивалась как IV стадия РЯ.

Размеры опухоли яичников варьировались от 6,0*6,5*4,0 см до 17,0*18,0*15,0 см в группе исследования, при этом в 46% наблюдений опухоль была представлена конгломератом в малом тазу. В группе контроля размеры опухоли варьировались от 3,5 см*4,5 см*1,5 см до 16,0*18,0*18,0 см, и в 39% наблюдений опухоль была представлена в виде конгломерата.

В обеих группах наиболее часто отмечалось поражение брюшины мочепузырной складки – у 20 (66,7%) больных в группе исследования и 67 (55,8%) в контрольной группе ($p = 0,21$). Второй по частоте была поражена брюшина Дугласова пространства – у 14 (46,7%) больных в исследуемой и у 51 (42,5%) в контрольной группе ($p = 0,68$). На долю поражения брюшины латеральных каналов в исследуемой группе приходилось 30,0% ($n = 9$) наблюдений и 10% ($n = 12$) в контрольной группе. На долю поражения брюшины эпигастрия и мезогастрия приходилось не более 10% в обеих группах (Таблица 13).

Таблица 13 – Частота поражения брюшины у больных раком яичников, оперированных на этапе интервальной циторедукции

	Группа исследования n = 30	Группа контроля n = 120	p
Поражение брюшины Дугласова пространства	14/30 (46,7%)	51/120 (42,5%)	0,88
Поражение брюшины мочепузырной складки	20/30 (66,7%)	67/120 (55,8%)	0,71
Поражение брюшины латеральных каналов	9/30 (30,0%)	12/120 (10,0%)	0,07
Поражение брюшины эпигастрия	4/30 (13,3%)	9/120 (7,5%)	0,31
Поражение брюшины мезогастрия	3/30 (10,0%)	11/120 (9,2%)	0,83

У большинства больных наблюдалась диссеминация опухолевого процесса по серозной оболочке толстого кишечника, чаще всего поражался ректосигмоидный отдел толстой кишки – у 14 (46,7%) больных в группе исследования и у 54 (45,0%) в группе контроля. Реже всего поражался восходящий отдел ободочной кишки и поперечная ободочная кишка (менее 7%), достоверность различий в обеих группах составила $p = 0,87$.

В 6 (20,0%) наблюдениях было отмечено поражение печени в группе исследования, чаще всего оно представляло отдельные диссеминаты по поверхности капсулы, но у 2 (6,7%) больных имелись метастазы РЯ в паренхиме, этим больным были выполнены резекции печени. В группе контроля диссеминация по капсуле печени наблюдалась у 20 (16,7%) больных, у 4 (3,3%) больных имелись метастазы в паренхиму печени $p = 0,66$. Две больные контрольной группы имели диссеминаты по капсуле селезенки. В группе исследования диссеминация по капсуле селезенки наблюдалась у 1 (3,3%) больной $p = 0,56$.

Резекция ректо-сигмоидного отдела толстой кишки в группе исследования была выполнена 8 (26,7%) больным, 3 (10,0%) больным была выполнена плоскостная резекция задней стенки мочевого пузыря.

В группе исследования у 8 (26,7%) больных установлена IV стадия РЯ, 6 (20%) больных имели цитологический верифицированный метастатический плеврит, 2 (6,6%) больных имели метастазы РЯ в паренхиму печени. В группе контроля 32 больные имели IV стадию рака яичников, 28 (23,3%) больных имели цитологический верифицированный метастатический плеврит, 4 (3,3%) больных имели метастазы РЯ в паренхиму печени.

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%) наблюдения.

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 $p = 0,15$ (Рисунок 17).

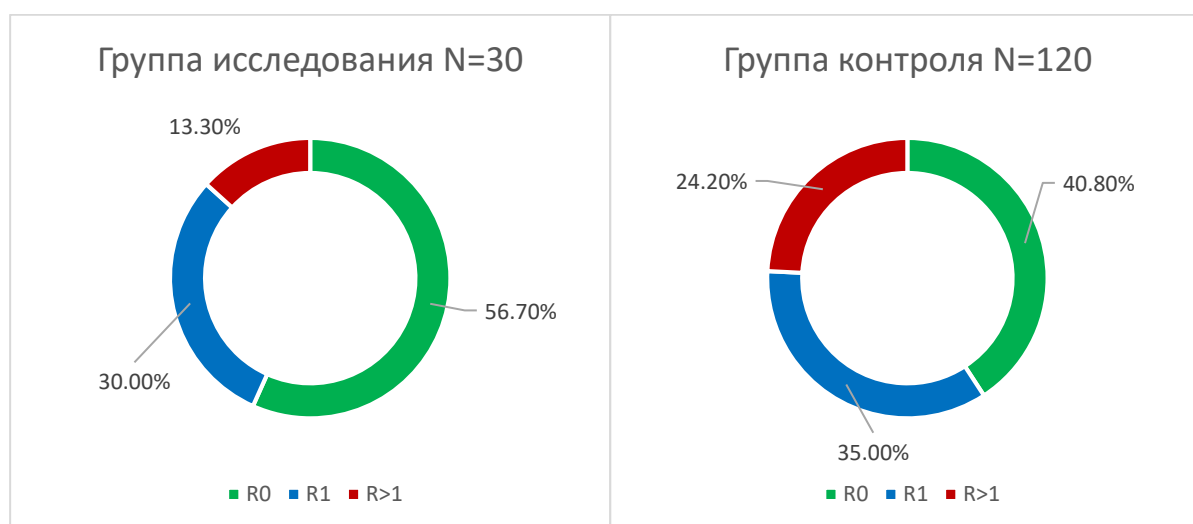


Рисунок 17 – Диаграммы объема хирургической циторедукции у больных раком яичников, оперированных на этапе интервальной циторедукции в группах исследования и контроля $p = 0,15$

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 (Таблица 14).

Таблица 14 – Локализация остаточной опухоли у больных раком яичников, оперированных на этапе интервальной циторедукции в группе исследования и в группе контроля

Локализация остаточной опухоли	Группа исследования (больные с остаточной опухолью)	Группа контроля (больные с остаточной опухолью)	p
Всего	n = 14	n = 92	
Просовидная диссеминация по серозной оболочке тонкой кишки	4/14 (28,6%)	19/92 (20,6%)	0,81
Сливная диссеминация по капсуле печени, по куполам диафрагмы, по желудку с инфильтрацией малого сальника	10/14 (71,4%)	56/92 (60,7%)	0,12
Опухолевая инфильтрация брюшины мочепузырной складки	0/14 (0%)	12/92 (13,0%)	0,07
Опухолевая инфильтрация Дугласова пространства	0/14 (0%)	14/92 (15,2%)	0,05

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 1400 мл в группе исследования и 900 мл в группе контроля $p = 0,05$. В группе исследования в 39,6% наблюдений и в 14,1% в группе контроля потребовалась заместительная терапия компонентами крови.

На долю осложнений в группе исследования приходилось 10 (33,3%) наблюдений, из них интраоперационные осложнения были отмечены у 2 (6,7%) больных, остальные 8 (26,7%) приходились на послеоперационные осложнения. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien-Dindo, из них 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 16 (13,3%) приходилось 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 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 (Таблица 15).

Таблица 15 – Характер осложнений у больных раком яичников, оперированных на этапе интервальной циторедукции в группе исследования и в группе контроля

Осложнения	Исследуемая группа	Контрольная группа	p
Интраоперационные осложнения	2 (6,67%)	16 (13,33%)	0,05
Послеоперационные осложнения I–II степени	6 (20,00%)	22 (18,33%)	0,87
Послеоперационные осложнения III–IV степеней	2 (6,67%)	7 (5,83%)	0,92
Госпитальная летальность 28 дневная	–	–	–

В большинстве наблюдений послеоперационные осложнения в обеих группах развивались на 6 сутки, в группе исследования 2 (6,7%) больным, а в группе контроля 7 (5,8%) больным потребовалось экстренное хирургическое вмешательство. Трем больным в группе исследования и четырнадцати больным в группе контроля потребовалось нахождение в раннем послеоперационном периоде в ОРИТ. Медиана койко-дня в ОРИТ составила 3 дня в обеих группах. Страховочный дренаж в среднем был удален на 7 сутки в группе исследования и на 9 в группе контроля. Медиана продолжительности приема наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде у больных обеих групп составила 3

дня. Длительность послеоперационного периода в группе исследования составила 12 суток, в группе контроля 14 суток.

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

Оценка эффективности лечения произведена у 150 больных получивших хирургическое лечение после НАХТ, 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 БРВ в исследуемой группе не достигнута, в контрольной группе 10,48 мес. (ДИ 95% 8,233–12,66). В группе исследования БРВ – годовичная = 77%, трехлетняя = 59%, пятилетняя = 59%. В контрольной группе БРВ – годовичная = 28%, трехлетняя = 21%, пятилетняя = 21% (Рисунок 18).

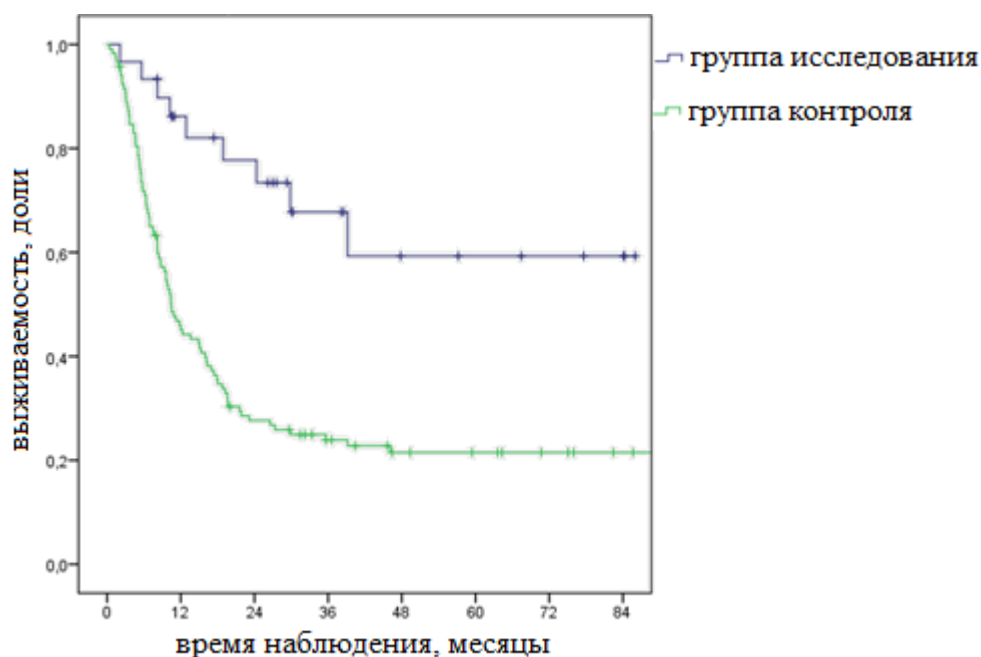


Рисунок 18 – Безрецидивная выживаемость больных раком яичников III–IV стадий, оперированных после неoadъювантной химиотерапии в зависимости от способа хирургической циторедукции

Рецидив заболевания чаще всего локализовался по брюшине латеральных каналов в виде отдельных или сливных диссеминатов – в группе контроля у 43 больных, в группе исследования у 2 больных (Таблица 16).

Таблица 16 – Особенности локализации рецидива у больных раком яичников в группе интервальной циторедукции

Рецидив заболевания, локализация	Всего больных	Группа исследования n = 8	Группа контроля n = 92	p
Парааортальные лимфоузлы		1/8 (12,5%)	3/92 (2,5%)	0,02
Паховые лимфоузлы		2/8 (25,0%)	1/92 (1,1%)	0,005
Просовидная диссеминация по брюшине		3/8 (37,5%)	43/92 (46,7%)	0,04
МТС в печень		1/8 (12,5%)	4/92 (4,3%)	1,0
Подвздошные лимфоузлы		0/8 (0%)	2/92 (2,2%)	0,47
МТС в селезенку		0/8 (0%)	2/92 (2,2%)	0,47
Рецидив в малом тазу		0/8 (0%)	27/92 (29,3%)	0,01
Маркерный рецидив		1/8 (12,5%)	13/92 (14,1%)	0,61

Медиана ОВ в исследуемой группе не достигнута, в контрольной группе 37,3 мес. (ДИ 95% 30,51–44,07). В исследуемой группе ОВ – годовичная = 89%, трехлетняя = 79%., пятилетняя = 56%. В контрольной группе ОВ – годовичная = 70%, трехлетняя = 43%, пятилетняя = 21% (Рисунок 19).

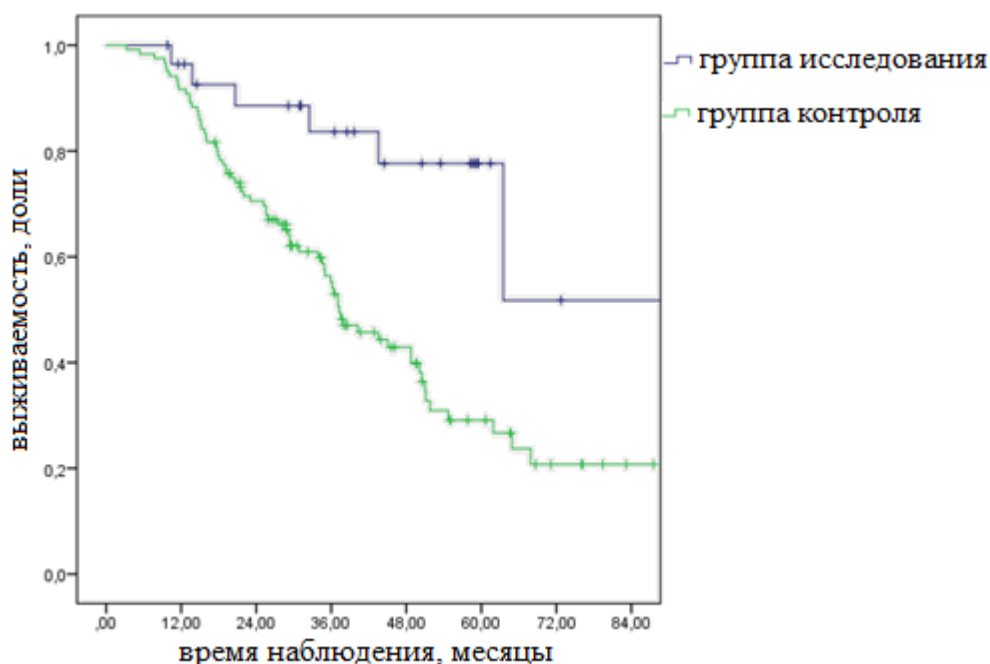


Рисунок 19 – Общая выживаемость больных раком яичников III–IV стадий, оперированных после неoadьювантной химиотерапии в зависимости от способа хирургической циторедукции

Анализ выживаемости больных в группе интервальных хирургических вмешательств в зависимости от радикальности циторедукции

В общей группе больных ($n = 150$) в объеме полной циторедукции было прооперировано 66 (44,0%) больных, в оптимальном объеме 51 (34,0%), в неоптимальном объеме 33 (22,0%) (Таблица 17).

Таблица 17 – Радикальность выполненной циторедукции в группе больных раком яичников, получавших хирургическое лечение после неoadьювантной химиотерапии

			Группы		Всего
			Исследуемая группа	Контрольная группа	
Радикальность выполненной циторедукции	R0	Количество	17	49	66
		%	56,7%	40,8%	44,0%
	R1	Количество	9	42	51
		%	30,0%	35,0%	34,0%
	R > 1	Количество	4	29	33

		%	13,3%	24,2%	22,0%
		Всего	Количество	30	120
			%	100,0%	100,0%

При медиане наблюдения 31 мес., медиана безрецидивного периода в группе R0 = 19,64 мес. (ДИ 95% 14,28–25,24), R1 = 10,45 мес. (ДИ 95% 8,341–12,554), R > 1 = 5,06 мес. (ДИ 95% 3,55–6,57). При выполнении полной циторедукции медиана БРВ достоверно выше, чем при выполнении оптимального и неоптимального объема 19,65 мес. (ДИ 95% 14,28–25,21) против 8,214 мес. (ДИ 95% 4,78–11,64) ($p = 0,044$; ОР = 1,506; ДИ 95% 1,010–2,445) (Рисунок 20).

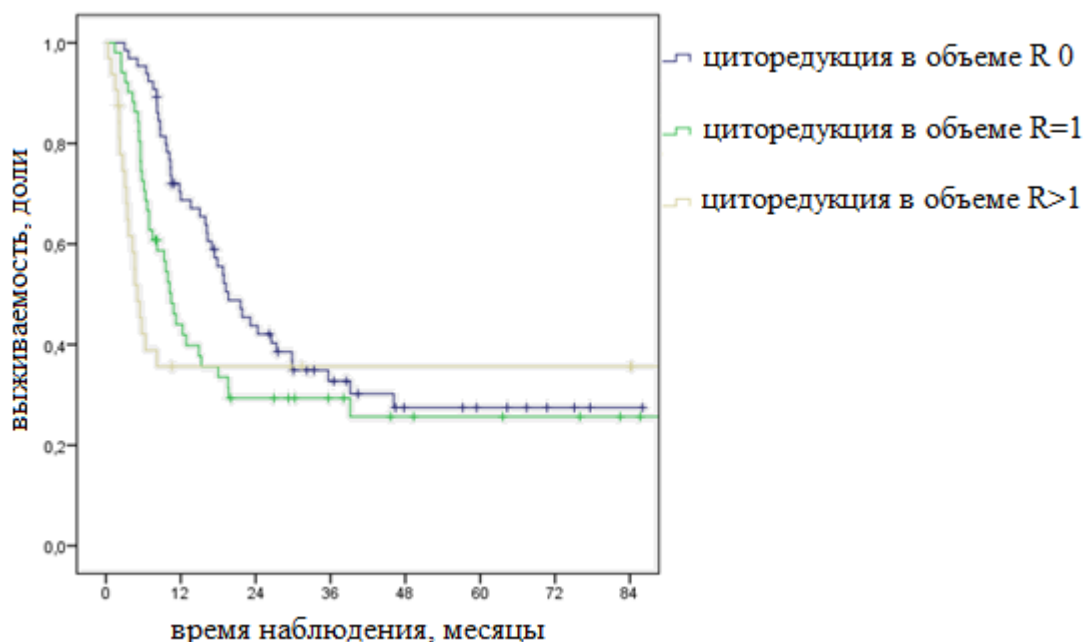


Рисунок 20 – Безрецидивная выживаемость больных раком яичников в зависимости от R в группе интервальных циторедукций

Статистически значимых различий при выполнении оптимального и неоптимального объема циторедукции после неoadьювантной химиотерапии нет ($p = 0,435$; ОР = 0,803; ДИ 95% 0,464–1,392). В исследуемой группе полная циторедукция выполняется несколько чаще, чем в группе контроля 17 (56,7%) и 49 (40,8%) наблюдений соответственно ($p = 0,15$).

Медиана общей выживаемости в группе R0 не достигнута, R1 = 34,891 мес. (ДИ 95% 27,347–42,435), R > 1 = 15,967 мес. (ДИ 95% 14,159–17,775). При выполнении циторедукции в оптимальном объеме медиана ОБ статистически значимо выше, чем при выполнении циторедукции в объеме R > 1 (p = 0,003; ОР = 0,470; ДИ 95% 0,285–0,775) (Рисунок 21).

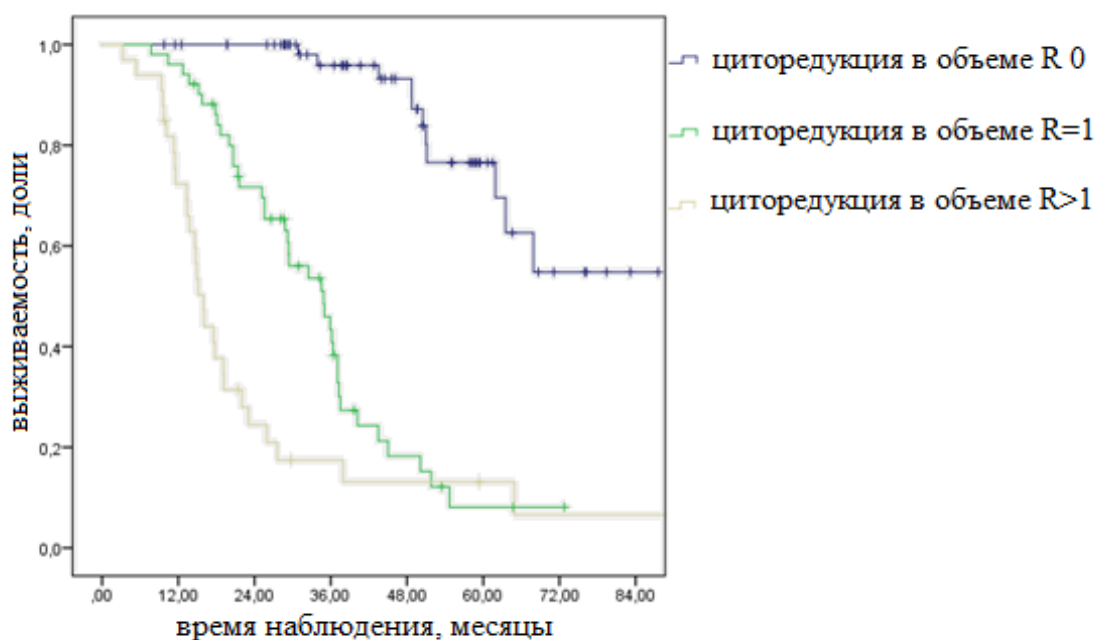


Рисунок 21 – Общая выживаемость больных раком яичников в зависимости от R в группе интервальных циторедукций

Клинический пример

Больная П., 59 лет.

Диагноз: Рак яичников T3BN1M0. Состояние после 3х курсов неоадьювантной ХТ в 2011 г. по месту жительства ГБУЗ «Онкологический диспансер» г. Нальчик по схеме Паклитаксел 175 мг/м² + Карбоплатин АУС 6.

Из анамнеза: больной себя считает с апреля 2011 г., когда при обследовании по месту жительства было выявлено заболевание яичников, асцит, увеличение паховых лимфатических узлов слева, со слов больной уровень маркера Ca-125 до лечения составил 1356 Ед/мл. В онкологическом диспансере по месту жительства выполнена пункция паховых лимфатических узлов слева, выявлен рак яичников. Больная направлена в РОНЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, готовые гистологические

препараты были пересмотрены, диагноз подтвержден. Гистологическое заключение № 3369**/11 – низкодифференцированная аденокарцинома. Консультирована врачом химиотерапевтом, рекомендовано проведение 3 курсов НАХТ по схеме Паклитаксел 175 мг/м² + Карбоплатин АУС 6 по месту жительства с последующей консультацией в РОНЦ.

11.06–27.07.11 по м/ж проведено 3 курса ХТ по схеме Паклитаксел 175 мг/м² + Карбоплатин АУС 6, затем больная была направлена в РОНЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ. При контрольном обследовании – лечение с эффектом, уровень СА–125 = 9.08МЕ/мл (19.08.11). Рекомендовано проведение планового хирургического лечения.

03.10.11 – в отделении онкологинекологии больной была выполнена: Расширенная экстирпация матки с придатками с тазовой перитонэктомией. Удаление большого сальника. Удаление ректосигмоидного отдела толстой кишки с формированием непрерывного анастомоза. Удаление пахового лимфатического узла слева. Дренирование малого таза, брюшной полости, послеоперационной раны левой паховой области. Без остаточной опухоли. R = 0.

Послеоперационный период протекал без особенностей.

На втором этапе комплексного лечения больной рекомендовано проведение 3 курсов ХТ по прежней схеме по месту жительства. Последний курс 24.12.2011 г. При контрольном обследовании в октябре 2014 г. при МРТ выявлены увеличенные л/узлы в паховой области справа, выполнена пункция. Цитологический материал пересмотрен в РОНЦ (паховый лимфатический узел) № 2014/18** (27.10.14) – аденокарцинома. Са–125+24.5 Ед/мл (24.10.14). Больной рекомендована паховая лимфаденэктомия. Поступила в отделение онкогинекологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина для проведения планового хирургического лечения.

16 января 2015 г. выполнена паховая лимфаденэктомия справа. Без осложнений. Рекомендовано проведение 6 курсов ХТ по схеме Паклитаксел 175 мг/м² + Карбоплатин АУС 6.

При плановом обследовании в декабре 2018 г. метастатический узел в области ножек диафрагмы. Больной рекомендовано проведение 6 курсов ХТ по схеме Паклитаксел 175 мг/м² + Карбоплатин АУС 6.

С июля 2018 г. больная находится под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования заболевания.

Резюме

Расширенная экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов и удалением большого сальника у больных распространенным раком яичников на этапе интервальной циторедукции по предложенной методике позволила выполнить полную циторедукцию 17 (56,7%) больным, оптимальную в 9 (30,0%), неоптимальную 4 (13,3%) больным. В группе контроля полная циторедукция была выполнена 49 (40,8%) больным, оптимальная 42 (35,0%), неоптимальная 29 (24,2%). Достоверных различий получено не было ($p = 0,15$).

В контрольной группе интраоперационные осложнения встречались достоверно чаще, чем в исследуемой группе. В исследуемой группе на долю интраоперационных осложнений приходилось 2 (6,7%), в контрольной группе 16 (13,3%) ($p < 0,05$). Послеоперационные осложнения III–IV степени в группе исследования встречались в 2 (6,6%) наблюдениях, в контрольной группе в 7 (5,8%). Достоверных различий в возникновении послеоперационных осложнений в изучаемых группах получено не было ($p = 0,92$).

Медиана наблюдения в группе исследования 39 мес., в группе контроля 29 мес., медиана БРВ в исследуемой группе не достигнута, в контрольной группе 10,48 мес. (ДИ 95% 8,233–12,66). В группе исследования БРВ – годовичная = 77%, трехлетняя = 59%, пятилетняя = 59%. В контрольной группе БРВ – годовичная = 28%, трехлетняя = 21%, пятилетняя = 21%.

Медиана ОВ в исследуемой группе не достигнута, в контрольной группе 37,3 мес. (ДИ 95% 30,51–44,07). В исследуемой группе ОВ – годовичная = 89%,

трехлетняя = 79%, пятилетняя = 56%. В контрольной группе – годовичная = 70%, трехлетняя = 43%, пятилетняя = 21%.

В общей группе больных ($n = 150$) при медиане наблюдения 31 мес., медиана безрецидивного периода в группе $R_0 = 19,64$ мес. (ДИ 95% 14,28–25,24), $R_1 = 10,45$ мес. (ДИ 95% 8,341–12,554), $R > 1 = 5,06$ мес. (ДИ 95% 3,55–6,57). При выполнении полной циторедукции медиана БРВ достоверно выше, чем при выполнении оптимального и неоптимального объема 19,65 мес. (ДИ 95% 14,28–25,21) против 8,214 мес. (ДИ 95% 4,78–11,64) ($p = 0,044$; ОР = 1,506; ДИ 95% 1,010–2,445). Медиана ОВ в группе R_0 не достигнута, $R_1 = 34,891$ мес. (ДИ 95% 27,347–42,435), $R > 1 = 15,967$ мес. (ДИ 95% 14,159–17,775). При выполнении циторедукции в оптимальном объеме медиана ОВ статистически значимо выше, чем при выполнении циторедукции в объеме $R > 1$ ($p = 0,003$; ОР = 0,470; ДИ 95% 0,285–0,775).

Таким образом, предложенная техника циторедукции является эффективной для лечения больных распространенным раком яичников на этапе интервальной циторедукции.

3.3 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 18.

Таблица 18 – Частота достижения полной циторедукции у больных раком яичников III–IV стадий при выполнении первичных и интервальных хирургических вмешательств

	Хирургические вмешательства		Всего
	Первичные циторедукции	Интервальные циторедукции	

			Хирургические вмешательства		Всего
			Первичные циторедукции	Первичные 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 НАХТ 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 22).

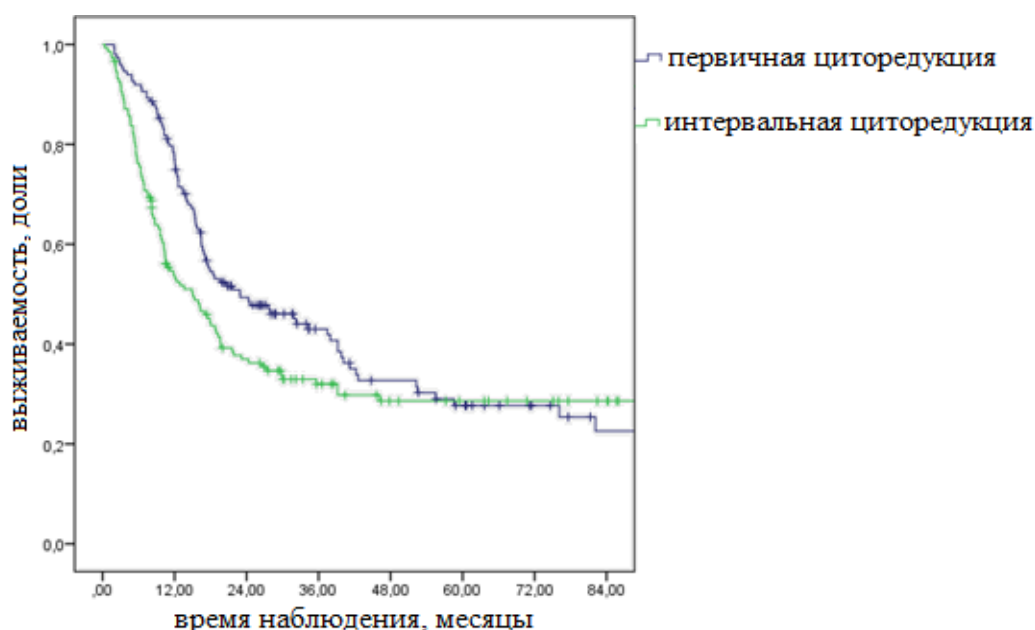


Рисунок 22 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от выполненного лечения на первом этапе

При медиане наблюдения 45,78 мес. медиана БРВ в группе R0 для первичных циторедукций не достигнута, в группе интервальных циторедукций 19,647 мес. (ДИ 95% 14,079–25,214). БРВ в группе R0 для первичных циторедукций – годовичная = 74%, трехлетняя = 56%, пятилетняя = 45%, для интервальных циторедукций – годовичная = 52%, трехлетняя = 32%, пятилетняя = 28%.

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

БРВ в общей группе первичных циторедукций – годовичная = 71%, трехлетняя = 43%, пятилетняя = 29%, в группе интервальных циторедукций – годовичная = 44%, трехлетняя = 27%, пятилетняя = 21%.

Медиана ОВ 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. ОВ в общей группе первичных циторедукций – годовичная = 92%, трехлетняя = 70%, пятилетняя = 56%, в группе интервальных циторедукций – годовичная = 92%, трехлетняя = 59%, пятилетняя = 38%. (Рисунок 23; Рисунок 24).

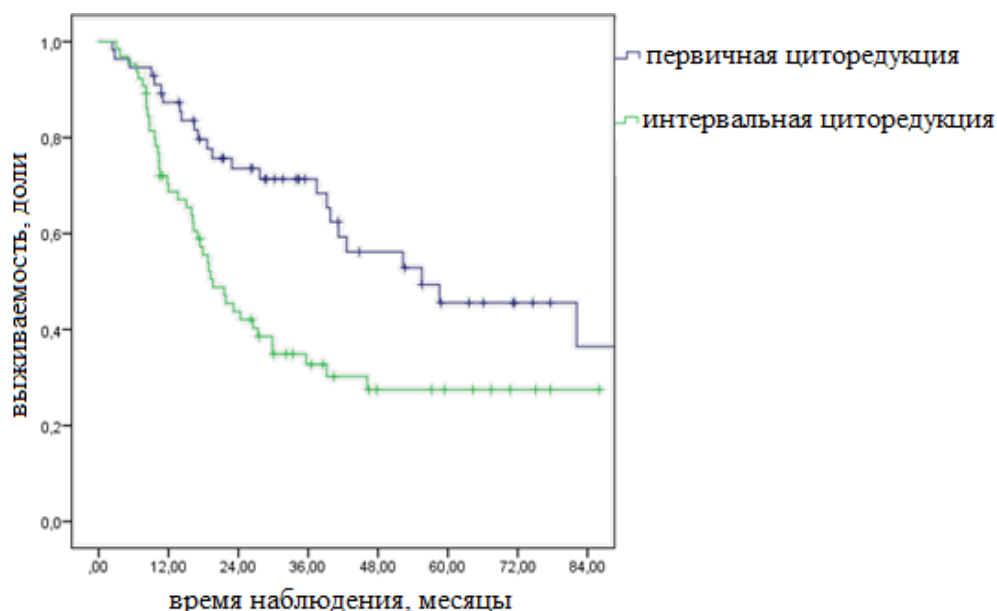


Рисунок 23 – Безрецидивная выживаемость в группе R0 после выполнения первичной и интервальной циторедукции

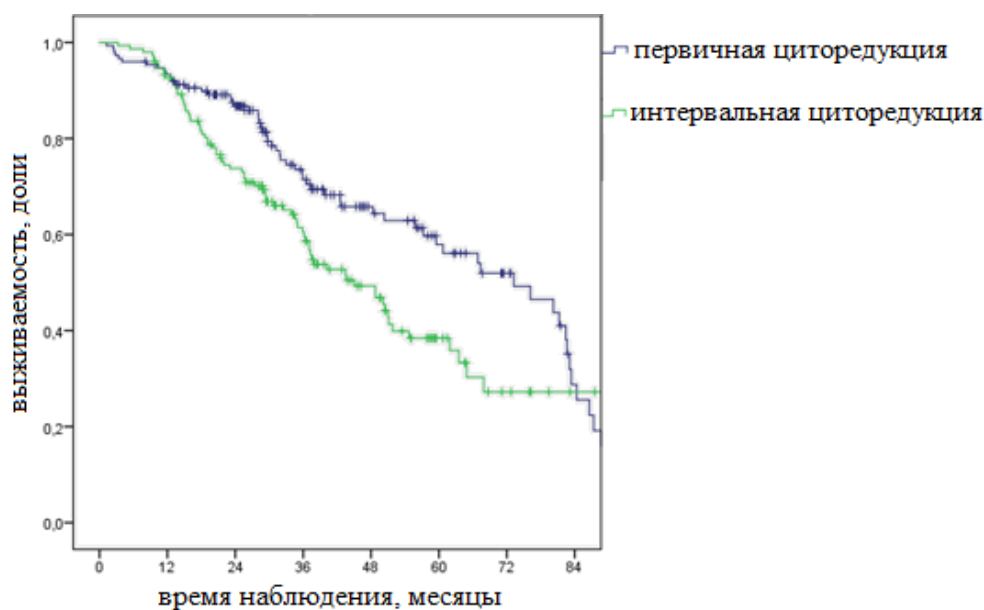


Рисунок 24 – Общая выживаемость в зависимости от выполненного лечения на первом этапе

Факторы, оказывающие влияние на безрецидивную выживаемость в общей группе 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) (Таблица 19).

Таблица 19 – Влияние клинических факторов на безрецидивную выживаемость больных раком яичников III–IV стадий по данным однофакторного анализа (n = 300)

Клинические факторы		МВБП	ОР (95% ДИ)	p
Объем хирургического вмешательства	полная циторедукция 122/68	35,647 (23,976–47,317)	0,551 (0,410–0,740)	< 0,001
	оптимальная/ неоптимальная циторедукция 178/129	13,405 (11,038–15,771)		
Наличие асцита	да 201/133	17,643 (14,030–21,255)	1,021 (0,972–1,073)	0,407
	нет 99/64	18,793 (12,993–24,592)		
Наличие плеврита	да 277/179	17,413 (14,156–20,669)	1,416 (0,872–2,301)	0,160
	нет 23/18	18,891 (10,781–27,001)		
Метастазы по брюшине эпигастрия	да 17/10	35,647 (0,000–73,379)	0,963 (0,509–1,820)	0,907
	нет 283/187	17,643 (14,97–20,310)		
Метастазы по брюшине мезогастрия	да 20/12	31,869 (1,454–62,283)	0,968 (0,540–1,736)	0,913
	нет 280/185	17,643 (14,997–20,289)		
Метастазы в селезенке	да (13/12)	13,602 (3,879–23,324)	1,689 (0,941–3,029)	0,079
	нет (287/185)	17,906 (14,652–21,169)		
Метастазы в печени	да (28/18)	15,047 (7,559–22,536)	0,774 (0,477–1,258)	0,774
	нет (272/179)	17,906 (14,728–21,083)		

Тотальный канцероматоз брюшины малого таза	да (76/46)	16,164 (13,978–18,350)	1,810 (1,251–2,620)	0,002
	нет (224/163)	39,195 (29,895–48,495)		
Интраоперационные осложнения	да (27/21)	12,320 (9,255–15,385)	1,053 (0,995–1,114)	0,075
	нет (273/176)	18,398 (14,606–22,191)		
Послеоперационные осложнения	да (244/168)	39,162 (13,652–64,673)	1,468 (1,002–2,2005)	0,049
	нет (56/29)	16,493 (14,260–18,726)		
Уровень СА–125 до начала лечения	до 225 Ед/мл (77/40)	35,647 (14,497–56,797)	0,622 (0,440–0,881)	0,007
	более 226 Ед/мл (223/157)	16,427 (14,201–18,653)		
Сроки выполнения циторедуктивной операции	Первичная циторедукция (150/96)	22,899 (11,973–33,825)	0,753 (0,569–0,996)	0,046
	Интервальная циторедукция (150/101)	15,047 (10,096–19,008)		

Также был проведен многофакторный анализ признаков, влияющих на медиану безрецидивного периода (Таблица 20). В многофакторный анализ были включены только те факторы, которые показали значимость в результате однофакторного анализа ($p < 0,05$).

Таблица 20 – Влияние клинических факторов на безрецидивную выживаемость больных раком яичников III–IV стадий по данным многофакторного анализа

Клинические факторы	В	Стд. ошибка	Вальд	Ст. св.	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 ($p = 0,150$).

Резюме

Анализ эффективности лечения больных распространенным раком яичников (III – IV) стадий ($n = 300$) показал, что в группе интервальных циторедукций процент выполненных 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 НАХТ 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).

При медиане наблюдения 45,78 мес. медиана БРВ в группе R0 для первичных циторедукций не достигнута, в группе интервальных циторедукций 19,647 мес. (ДИ 95% 14,079–25,214). БРВ в группе R0 для первичных циторедукций – годовичная = 74%, трехлетняя = 56%, пятилетняя = 45%, для интервальных циторедукций – годовичная = 52%, трехлетняя = 32%, пятилетняя = 28%. Приведенные данные позволяют сделать вывод, что достижение полной циторедукций после НАХТ в истинном понимании этого определения спорно.

Наиболее объективным показателем, характеризующим эффективность лечения больных распространенным раком яичников III–IV стадий, является медиана безрецидивного периода, на которую оказывают влияние многие факторы. 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) соответственно), 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).

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 ($p = 0,150$).

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В основу диссертационной работы положены данные клинических наблюдений 300 больных распространенным раком яичников III–IV стадий, находившихся на обследовании и лечении 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 с 2010 г. – 2018 г.

Анализ данных литературы не показал значимого увеличения частоты оптимальных и полных циторедукций. Наиболее крупными рандомизированными исследованиями последних лет являются EORTIC и CHORUS, опубликованные в 2010 г. и 2015 г., в которых сравниваются результаты лечения больных РЯ на этапе первичной и интервальной циторедукции.

Исследуемая нами группа больных была сопоставима по основным клиническим характеристикам с группами в исследованиях EORTIC и CHORUS. Согласно результатам, двух рандомизированных исследований, число выполненных полных циторедукций после проведения НАХТ увеличивается вдвое (EORTIC с 19,6% до 51,5%, CHORUS с 15,5% до 36,4%) и, как следствие, должно повлечь за собой увеличение продолжительности жизни данной группы больных. Однако результаты исследований показали крайне низкую продолжительность жизни больных – 22,6 и 30 мес. соответственно. Низкие показатели продолжительности жизни свидетельствуют в том числе о неудовлетворительной хирургической тактике в лечении данной группы больных.

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 значительные нарушения анатомии органов малого таза и порой визуально не представляется возможным идентифицировать и определить топику 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 данной 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 выше 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 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.

По данным нашего исследования в группе первичных хирургических вмешательств полная циторедукция достигалась в 63,3% наблюдений, оптимальная в 23,3%. Данные исследований EORTC и CHORUS показали более низкие результаты достижения полных циторедукций – 19,6% и 15,5%, и оптимальных 43,1% и 38,2% соответственно. В группе интервальных хирургических вмешательств также отмечаются лучшие результаты хирургического лечения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина – 56,7% полных и 30,0% оптимальных циторедукций, тогда как по данным EORTC 51,5% оптимальных и 81,0% полных циторедукций и CHORUS 36,4% оптимальных и 67,7% полных циторедукций соответственно. По данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина частота достижения полных и оптимальных циторедукций выше, однако, частично мы ограничены малой исследуемой группой.

В исследовании CHORUS медиана продолжительности операций была наименьшей, что напрямую связано с низким процентом выполнения полных и оптимальных циторедукций.

В исследовании EORTC медиана продолжительности хирургического вмешательства была выше, чем в исследовании CHORUS и составила 180 минут для интервальных циторедукций и 165 минут для первичных циторедукций.

Наиболее продолжительными были операции, выполняемые в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, медиана длительности первичной циторедукции составила 210 минут, интервальной – 220 минут. Таким образом, продолжительность операции прямо пропорционально коррелирует с частотой достижения полных/оптимальных циторедукций (Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнение международных исследований с данными НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по медиане длительности операции

Исследование	Медиана длительности операции	
	EORTC (n = 610) [106]	ПЦ (n = 315)
	ИЦ (n = 295)	180 мин.
CHORUS (n = 468) [68]	ПЦ (n = 251)	120 мин.
	ИЦ (n = 217)	120 мин.
НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина	ПЦ (n = 30)	210 мин.
	ИЦ (n = 30)	220 мин.

Во всех исследованиях также изучалась частота и степень интра- и послеоперационных осложнений, послеоперационная 28 дневная летальность. Больше всего осложнений было в исследовании CHORUS – 24,0% в группе первичной хирургической циторедукции, 28 дневная послеоперационная летальность составила 5,6%. Интервальная циторедукция сопровождалась меньшим числом осложнений 13,8%, 28 дневная послеоперационная летальность составила 0,5%.

В исследовании EORTC осложнения III–IV степени также чаще развивались в группе первичных хирургических вмешательств 18,1%, и 5,8% в группе интервальных циторедукций; 28 дневная послеоперационная летальность составила 2,5% в группе интервальных циторедукций и 0,7% в группе первичных циторедукций.

По данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в группе первичных циторедуктивных хирургических вмешательств осложнения отсутствовали, в группе интервальных циторедукций осложнения развились у 2 (6,6%) больных. Послеоперационная летальность в обеих группах отсутствовала (Таблица 22).

Таблица 22 – Сравнение международных исследований с данными НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по частоте осложнений III–IV степени и послеоперационной летальности

Исследование	Осложнения III–IV степени		Послеоперационная летальность 28 дневная
	ПЦ (n =)	ИЦ (n =)	
EORTC (n = 610) [106]	ПЦ (n = 315)	57 (18,1%)	8 (2,5%)
	ИЦ (n = 295)	17 (5,8%)	2 (0,7%)
CHORUS (n = 468) [68]	ПЦ (n = 251)	60 (24,0%)	14 (5,6%)
	ИЦ (n = 217)	30 (13,8%)	1 (0,5%)
НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина	ПЦ (n = 30)	отсутствуют	Отсутствует
	ИЦ (n = 30)	2 (6,6%)	Отсутствует

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) ($p = 0,044$; $OR = 1,506$; ДИ 95% 1,010–2,445). Статистически значимых различий при выполнении оптимального и

неоптимального объема циторедукции получено не было ($p = 0,435$; $OR = 0,803$; 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 НАХТ 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). БРВ в общей группе первичных циторедукций – годовая = 71%, трехлетняя = 43%, пятилетняя = 29%, интервальных циторедукций – годовая = 44%, трехлетняя = 27%, пятилетняя = 21%. ОВ в общей группе первичных циторедукций – годовая = 92%, трехлетняя = 70%, пятилетняя = 56%, интервальных циторедукций – годовая = 92%, трехлетняя = 59%, пятилетняя = 38%.

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, лучевого терапевта и врачей других специальностей, который будет учитывать все индивидуальные особенности конкретного клинического случая, распространенность опухолевого процесса, возможность достижения полной циторедукции на первом этапе. Выполнение неoadьювантной химиотерапии должно рекомендоваться лишь тем больным, которым невозможно провести агрессивное хирургическое лечение на первом этапе.

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 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 с 30,8% в группе контроля до 63,3% в исследуемой группе ($p = 0,003$).

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 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 по предложенной методике является наиболее оптимальным методом выбора хирургического вмешательства, так как обеспечивает широкий доступ и позволяет успешно мобилизовать структуры брюшинного 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 по предложенной методике рекомендуется к выполнению на первом этапе комбинированного лечения, так как только первичная циторедукция имеет высокую частоту достижения полных циторедукций и достоверно сопряжено с высокой безрецидивной и общей выживаемостью.

4. Выполнение расширенной экстирпации матки с придатками с удалением или резекцией смежных органов по предложенной методике после неoadьювантной химиотерапии также повышает процент достижения оптимальных и полных хирургических вмешательств. При этом благоприятный прогноз течения заболевания проявляется только в виде тенденции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AGO	Американское общество онкологов
ОР	Относительный риск (hazard ratio)
АОР	Ассоциация онкологов России
БВР	Безрецидивная выживаемость
БДУ	Без дополнительных уточнений
ДИ	Доверительный интервал
МПЖ	Медина продолжительности жизни
НАХТ	Неoadьювантная химиотерапия
ОВ	Общая выживаемость
РЯ	Рак яичников
ХТ	Химиотерапия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вернер, П. Радикальная операция Вертгейма при раке шейки матки / П. Вернер, Ю. Зедерль. – М.: Медицина, 1960. – 74 с.
2. Винокуров, В. Л. Рак яичников. Закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В. Л. Винокуров. – СПб.: ООО Издательство «Фолиант», 2004. – 336 с.
3. Давыдов, М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. – 226 с.
4. Жордания, К. И. Два пути развития серозного рака яичников / К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, Е.В. Калининичева // Онкогинекология. – 2014. – № 3. – С. 42–48.
5. Загаштоков, А. З. Факторы, определяющие успешное выполнение циторедуктивных операций у больных раком яичников / А.З. Загаштоков, С.О. Никогосян, Н.Е. Левченко // Российский онкологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 6. – С. 307–312.
6. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.
7. Козаченко, В. П. Состояние гуморального и иммунного гомеостаза у больных с новообразованиями яичников / В.П. Козаченко, С.О. Никогосян, Н.Е. Кушлинский [и др.] // Вестник РОНЦ им. НН Блохина РАМН. – 2001. – Т. 12, № 4. – С. 44–49.
8. Кузнецов, В. В. Хирургия инвазивного рака шейки матки / В.В. Кузнецов, А.И. Лебедев, К.Ю. Морхов [и др.] // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 178–182.
9. Лобейко, О. С. Наследственные мутации у больных раком яичников / О.С. Лобейко, Н.Ю. Крылова, А.П. Соколенко [и др.] // Материалы VII съезда онкологов России «Совершенствование медицинской помощи при онкологических

заболеваниях, включая актуальные проблемы детской гематологии и онкологии. Национальная онкологическая программа». – 2009. – Т.1. – С. 69.

10. Никогосян, С. О. Аспекты выбора первичного лечения больных распространенным раком яичников / С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов, А.З. Загаштоков [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2016. – № 3. – С. 62-69.

11. Никогосян, С. О. Современная диагностика рака яичников / С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов // Российский онкологический журнал. – 2013. – № 5. – С. 53-56.

12. Новикова, Е. Г. Опухоли яичников / Е.Г. Новикова, Е.А. Ронина // Избранные лекции по клинической онкологии / Под ред. акад. В.И. Чиссова, проф. С.Л. Дарьяловой. – Москва, 2000. – С. 535–537.

13. Писарева, Л. Ф. Рак репродуктивных органов: эпидемиология, факторы риска / Л.Ф. Писарева, А.А. Мельник, И.Н. Одинцова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – № 1. – С. 56–71.

14. Савоневич, Е. Л. Факторы развития рака яичников / Е.Л. Савоневич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – № 3(31). – С. 74-76.

15. 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.

16. Тюляндина, А. С. Клинические и биологические основы выбора рациональной терапии распространенного рака яичников: диссертация доктора медицинских наук : 14.01.12 / Тюляндина Александра Сергеевна; [Место защиты: Нац. мед. исслед. центр онколог. им. Н.Н. Блохина МЗ России]. – Москва, 2018. – 259 с.

17. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению рака яичников, рака маточной трубы, первичного рака брюшины [Электронный ресурс]

// Ассоциация онкологов России. – 2018. – Режим доступа: <http://oncology-association.ru/clinical-guidelines>.

18. Aletti, G. D. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model / G. D. Aletti [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2007. – Vol. 107, № 1. – P. 99–106.

19. Aletti, G. D. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer / G. D. Aletti [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2006. – Vol. 107, № 1. – P. 77–85.

20. Aletti, G. D. Quality improvement in the surgical approach to advanced ovarian cancer: the Mayo Clinic experience / G. D. Aletti [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2009. – Vol. 208, № 4. – P. 614–620.

21. Armstrong, D. K. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer / D. K. Armstrong [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 354, № 1. – P. 34–43.

22. Aure, J.C. Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma: long-term follow-up of 990 cases / J.C. Aure, K. Hoeg, P. Kolstad // *Obstetrics & Gynecology*. – 1971. – Vol. 37, № 1. – P. 1–9.

23. Barber, E. L. Variation in neoadjuvant chemotherapy utilization for epithelial ovarian cancer at high volume hospitals in the United States and associated survival / E. L. Barber [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2017. – Vol. 145, № 3. – P. 500–507.

24. Barber, E. L. Surgical readmission and survival in women with ovarian cancer: Are short-term quality metrics incentivizing decreased long-term survival? / E. L. Barber, E. C. Rossi, P. A. Gehrig // *Gynecologic oncology*. – 2017. – Vol. 147, № 3. – P. 607–611.

25. Bertelsen, K. Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study / K. Bertelsen // *Gynecologic oncology*. – 1990. – Vol. 38, № 2. – P. 203–209.

26. Blythe, J. G. Debulking surgery: does it increase the quality of survival? / J. G. Blythe, T. P. Wahl // *Gynecologic Oncology*. – 1982. – Vol. 14, № 3. – P. 396–408.

27. Bowtell, D. D. Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer / D. D. Bowtell [et al.] // *Nature reviews Cancer*. – 2015. – Vol. 15, № 11. – P. 668–679.
28. Bray, F. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration / F. Bray [et al.] // *International journal of cancer*. – 2015. – Vol. 137, № 9. – P. 2060–2071.
29. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394–424.
30. Bristow, R. E. Radical oophorectomy with primary stapled colorectal anastomosis for resection of locally advanced epithelial ovarian cancer / R. E. Bristow [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2003. – Vol. 197, № 4. – P. 565–574.
31. Bristow, R. E. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis / R. E. Bristow [et al.] // *Journal of clinical oncology*. – 2002. – Vol. 20, № 5. – P. 1248–1259.
32. Chang, S. J. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining ‘optimal’ residual disease / S. J. Chang, R. E. Bristow // *Gynecologic oncology*. – 2012. – Vol. 125, № 2. – P. 483–492.
33. Chang, S. J. Impact of complete cytoreduction leaving no gross residual disease associated with radical cytoreductive surgical procedures on survival in advanced ovarian cancer / S. J. Chang, R. E. Bristow, H. S. Ryu // *Annals of surgical oncology*. – 2012. – Vol. 19, № 13. – P. 4059–4067.
34. Chen, S. S. Assessment of morbidity and mortality in primary cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma / S. S. Chen, R. Bochner // *Gynecologic Oncology*. – 1985. – Vol. 20, № 2. – P. 190–195.
35. Chi, D. S. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy

(NACT) / D. S. Chi [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2012. – Vol. 124, № 1. – P. 10–14.

36. Chi, D. S. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm / D. S. Chi [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2009. – Vol. 114, № 1. – P. 26–31.

37. Chi, D. S. Prospective study of the correlation between postoperative computed tomography scan and primary surgeon assessment in patients with advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma reported to have undergone primary surgical cytoreduction to residual disease 1 cm or less / D. S. Chi [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25, № 31. – P. 4946–4951.

38. Chi, D. S. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? / D. S. Chi [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2006. – Vol. 103, № 2. – P. 559–564.

39. Colombo, N. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease / N. Colombo [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2019. – Vol. 30, № 5. – P. 672–705.

40. Conte, P. F. Cisplatin, methotrexate, and 5-fluorouracil combination chemotherapy for advanced ovarian cancer / P. F. Conte [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 1985. – Vol. 20, № 3. – P. 290–297.

41. Covens, A. L. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer / A. L. Covens // *Gynecologic oncology*. – 2000. – Vol. 78, № 3. – P. 269–274.

42. Crawford, S. C. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial / S. C. Crawford [et al.] // *Journal of clinical oncology*. – 2005. – Vol. 23, № 34. – P. 8802–8811.

43. Delgado, G. Stage III epithelial ovarian cancer: the role of maximal surgical reduction / G. Delgado, D. H. Oram, E. S. Pettrilli // *Gynecologic Oncology*. – 1984. – Vol. 18, № 3. – P. 293–298.

44. Dewdney, S. B. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of patients with advanced stage ovarian cancer: survey results from members of the Society of Gynecologic Oncologists / S. B. Dewdney [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2010. – Vol. 119, № 1. – P. 18–21.

45. Di Giorgio, A. Depth of colorectal-wall invasion and lymph-node involvement as major outcome factors influencing surgical strategy in patients with advanced and recurrent ovarian cancer with diffuse peritoneal metastases / A. Di Giorgio [et al.] // *World journal of surgical oncology*. – 2013. – Vol. 11, № 1. – P. 64–72.

46. Drukker, B. H. Ovarian carcinoma—perspective for the 70's / B. H. Drukker, C. P. Hodgkinson // *American journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1971. – Vol. 109, № 6. – P. 825–837.

47. Du Bois, A. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO) / A. Du Bois [et al.] // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115, № 6. – P. 1234–1244.

48. Eisenkop, S. M. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study / S. M. Eisenkop [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2003. – Vol. 90, № 2. – P. 390–396.

49. Eisenkop, S. M. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer / S. M. Eisenkop [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 1992. – Vol. 47, № 2. – P. 203–209.

50. Feroze, R. M. The pathology, diagnosis and management of malignant tumours of the ovary / R. M. Feroze // *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. – 1971. – Vol. 48, № 3. – P. 129–140.

51. Graves, W.P. *Gynecology* / W.P. Graves. – WB Saunders, Philadelphia, 1918.

52. Griffiths, C. T. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma / C. T. Griffiths // National Cancer Institute Monograph. – 1975. – Vol. 42. – P. 101–104.

53. Griffiths, C. T. Advanced ovarian cancer: primary treatment with surgery, radiotherapy, and chemotherapy / C. T. Griffiths, R. H. Grogan, T. C. Hall // Cancer. – 1972. – Vol. 29, № 1. – P. 1–7.

54. Hacker, N. F. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer / N. F. Hacker [et al.] // Obstetrics and Gynecology. – 1983. – Vol. 61, № 4. – P. 413–420.

55. Hamilton, C. A. Clinicopathologic characteristics associated with long-term survival in advanced epithelial ovarian cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group ancillary data study / C. A. Hamilton [et al.] // Gynecologic oncology. – 2018. – Vol. 148, № 2. – P. 275–280.

56. Harter, P. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer / P. Harter [et al.] // Gynecologic oncology. – 2011. – Vol. 121, № 3. – P. 615–619.

57. Horowitz, N. S. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182 / N. S. Horowitz [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2015. – Vol. 33, № 8. – P. 937–943.

58. Horowitz, N. S. Predictive modeling for determination of microscopic residual disease at primary cytoreduction: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group 182 Study / N. S. Horowitz [et al.] // Gynecologic oncology. – 2018. – Vol. 148, № 1. – P. 49–55.

59. Hoskins, W. J. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma / W. J. Hoskins [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 1994. – Vol. 170, № 4. – P. 974–980.

60. Hoskins, P. J. Which is the better surgical strategy for newly diagnosed epithelial ovarian cancer: primary or interval debulking? / P. J. Hoskins // Current Opinion in Oncology. – 2011. – Vol. 23, № 5. – P. 501–506.

61. Houvenaeghel, G. Modified posterior pelvic exenteration for ovarian cancer / G. Houvenaeghel [et al.] // *International Journal of Gynecologic Cancer*. – 2009. – Vol. 19, № 5. – P. 968–973.
62. Huelsmann, E. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of patients with advanced stage ovarian cancer: Survey results from members of the society of gynecologic oncologists, a 5-year follow-up / E. Huelsmann [et al.] // *Gynecologic oncology reports*. – 2017. – Vol. 20. – P. 47–50.
63. Hunter, R. W. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: Is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? / R. W. Hunter, N. D. E. Alexander, W. P. Soutter // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1992. – Vol. 166, № 2. – P. 504–511.
64. Kehoe, S. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial / S. Kehoe [et al.]. – 2013.
65. Kehoe, S. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial / S. Kehoe [et al.] // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386, № 9990. – P. 249–257.
66. Kehoe, S. The influence of the operating surgeon's specialisation on patient survival in ovarian carcinoma / S. Kehoe [et al.] // *British journal of cancer*. – 1994. – Vol. 70, № 5. – P. 1014–1017.
67. Kenneth, D. *Cancer cervical and vaginal gynecology* / D. Kenneth, S. Hatch Yao. – 12th edition. – New York: Williams&Wilkins, 1996. – P. 1111-1144.
68. Ledermann, J. A. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / J. A. Ledermann [et al.] // *Annals of oncology*. – 2013. – Vol. 24, № suppl_6. – P. vi24-vi32.
69. Liebermann-Meffert, D. *The greater omentum: anatomy, physiology, pathology, surgery with an historical survey* / D. Liebermann-Meffert, H. White, E. Vaubel (ed.). – Springer Berlin Heidelberg, 1983.

70. LoCoco, S. Does aggressive therapy improve survival in suboptimal stage IIIc/IV ovarian cancer? A Canadian–American comparative study / S. LoCoco [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 1995. – Vol. 59, № 2. – P. 194–199.
71. Lowe, K. A. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality / K. A. Lowe [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2013. – Vol. 130, № 1. – P. 107–114.
72. McCann, C. K. Prognostic significance of splenectomy as part of initial cytoreductive surgery in ovarian cancer / C. K. McCann [et al.] // *Annals of surgical oncology*. – 2011. – Vol. 18, № 10. – P. 2912–2918.
73. Meigs, J. O. E. V. The surgical treatment of cancer of the ovary / J. O. E. V. Meigs // *Clinical obstetrics and gynecology*. – 1961. – Vol. 4, № 3. – P. 846–854.
74. Meigs, J. V. Cancer of the ovary / J. V. Meigs // *New England Journal of Medicine*. – 1939. – Vol. 220, № 13. – P. 545–553.
75. Meigs, J.V. *Tumors of the Female Pelvic Organs* / J.V. Meigs. – TheMacMillan Company, NewYork, 1934.
76. Melamed, A. Trends in the use of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer in the United States / A. Melamed [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2016. – Vol. 143, № 2. – P. 236–240.
77. Michel, G. Extensive cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma / G. Michel [et al.] // *European journal of gynaecological oncology*. – 1997. – Vol. 18, № 1. – P. –15.
78. Morgan, R. J. Ovarian cancer, version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology / R. J. Morgan [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2016. – Vol. 14, № 9. – P. 1134–1163.
79. Morrison, J. A Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer (Review). The Cochrane Collaboration / J. Morrison, K. Haldar, S. Kehoe [et al.]. - Published by JohnWiley& Sons, Ltd., 2012.
80. Mueller, J. J. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center / J. J. Mueller [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2016. – Vol. 140, № 3. – P. 436–442.

81. Neijt, J. P. Randomised trial comparing two combination chemotherapy regimens (Hexa-CAF vs CHAP-5) in advanced ovarian carcinoma / J. P. Neijt [et al.] // *The Lancet*. – 1984. – Vol. 324, № 8403. – P. 594–600.

82. Neijt, J. P. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP-5 v CP) in advanced ovarian carcinoma / J. P. Neijt [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1987. – Vol. 5, № 8. – P. 1157–1168.

83. Ovarian cancer [Electronic resource] // *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. – 2010. – Vol. 2. – Mode of access: www.nccn.org.

84. Peiretti, M. Role of maximal primary cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian and tubal cancer: Surgical and oncological outcomes. Single institution experience / M. Peiretti [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2010. – Vol. 119, № 2. – P. 259–264.

85. Piver, M. S. The impact of aggressive debulking surgery and cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in stage III and IV ovarian carcinoma / M. S. Piver [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1988. – Vol. 6, № 6. – P. 983–989.

86. Piver, M.S. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer / M.S. Piver, F. Rutledge, J. P. Smith // *Obstetrics & Gynecology*. – 1974. – Vol. 44, № 2. – P. 265–272.

87. Querleu, D. Classification of radical hysterectomy / D. Querleu, C. Morrow P. // *The lancet oncology*. – 2008. – Vol. 9, № 3. – P. 297–303.

88. Rauh-Hain, J. A. Overall survival following neoadjuvant chemotherapy vs primary cytoreductive surgery in women with epithelial ovarian cancer: analysis of the National Cancer Database / J. A. Rauh-Hain [et al.] // *JAMA oncology*. – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 76–82.

89. Rauh-Hain, J. A. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer / J. A. Rauh-Hain [et al.] // *Annals of surgical oncology*. – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 959–965.

90. Redman, J. R. Prognostic factors in advanced ovarian carcinoma / J. R. Redman [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1986. – Vol. 4, № 4. – P. 515–523.

91. Schorge, J. O. Primary debulking surgery for advanced ovarian cancer: are you a believer or a dissenter? / J. O. Schorge [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2014. – Vol. 135, № 3. – P. 595–605.

92. Sinno, A. K. Trends and factors associated with radical cytoreductive surgery in the United States: A case for centralized care / A. K Sinno. [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2017. – Vol. 145, № 3. – P. 493–499.

93. Smith, J. P. Review of ovarian cancer at the University of Texas systems cancer center, MD Anderson Hospital and tumor institute / J. P. Smith, Jr. T. G. Day // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1979. – Vol. 135, № 7. – P. 984–993.

94. Sopik, V. Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part II. Case-fatality / V. Sopik [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2015. – Vol. 138, № 3. – P. 750–756.

95. Stashwick, C. Surgical risk score predicts suboptimal debulking or a major perioperative complication in patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer / C. Stashwick [et al.] // *International Journal of Gynecologic Cancer*. – 2011. – Vol. 21, № 8. – P. 1422–1427.

96. Stoeckle, E. Number of residual nodules, better than size, defines optimal surgery in advanced epithelial ovarian cancer / E. Stoeckle [et al.] // *International Journal of Gynecologic Cancer*. – 2004. – Vol. 14, № 5. – P. 779–787.

97. Sugarbaker, P. H. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy / P. H. Sugarbaker, D. Chang // *Annals of surgical oncology*. – 1999. – Vol. 6, № 8. – P. 727–731.

98. Suidan, R. S. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer / R. S. Suidan [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2014. – Vol. 134, № 3. – P. 455–461.

99. Sutton, G. P. Ten-year follow-up of patients receiving cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy for advanced epithelial ovarian carcinoma / G. P. Sutton [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1989. – Vol. 7, № 2. – P. 223–229.

100. Sznurkowski, J. J. En bloc pelvic resection for advanced ovarian cancer preceded by central ligation of vessels supplying the tumor bed: a description of surgical technique and a feasibility study / J. J. Sznurkowski // *World journal of surgical oncology*. – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 133.
101. Tanner, E. J. Parenchymal splenic metastasis is an independent negative predictor of overall survival in advanced ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer / E. J. Tanner [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2013. – Vol. 128, № 1. – P. 28–33.
102. Van Driel, W. J. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer / W. J. Van Driel [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 378, № 3. – P. 230–240.
103. Venesmaa, P. Morbidity and mortality associated with primary and repeat operations for ovarian cancer / P. Venesmaa, O. Ylikorkala // *Obstetrics and gynecology*. – 1992. – Vol. 79, № 2. – P. 168–172.
104. Vergote, I. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer / I. Vergote [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 363, № 10. – P. 943–953.
105. Vergote, I. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: what kind of evidence is needed to convince US gynaecological oncologists? / I. Vergote, F. Amant, K. Leunen // *Gynecologic oncology*. – 2010. – Vol. 119, № 1. – P. 1–2.
106. Vergote, I. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer: what is the value of comparing apples with oranges? / I. Vergote, F. Amant, K. Leunen // *Gynecologic oncology*. – 2012. – Vol. 124, № 1. – P. 1–2.
107. Wallace, S. Efforts at maximal cytoreduction improve survival in ovarian cancer patients, even when complete gross resection is not feasible / S. Wallace [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2017. – Vol. 145, № 1. – P. 21–26.
108. Wharton, J. T. Cytoreductive surgery for common epithelial tumours of the ovary / J. T. Wharton, C. L. Edwards // *Clinics in obstetrics and gynaecology*. – 1983. – Vol. 10, № 2. – P. 235–244.

109. Wheelock, F. C. Carcinoma of the ovary: clinical and pathological evaluation / F. C. Wheelock, Jr R. H. Fennell, J. V. Meigs // *New England Journal of Medicine*. – 1951. – Vol. 245, № 12. – P. 447–449.

110. Whitney, C.W. *Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual* / C.W. Whitney, N. Spirtos. – Gynecologic Oncology Group, Philadelphia, PA, 2010 (Ref Type: Electronic Citation).

111. Wimberger, P. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR) / P. Wimberger [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2007. – Vol. 106, № 1. – P. 69–74.

112. Winter, W. E. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study / W. E. Winter [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25, № 24. – P. 3621–3627.

113. Winter, W. E. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study / W. E. Winter [et al.] // *Journal of clinical oncology*. – 2008. – Vol. 26, № 1. – P. 83–89.

114. Yildirim, Y. En-bloc pelvic resection with concomitant rectosigmoid colectomy and immediate anastomosis as part of primary cytoreductive surgery for patients with advanced ovarian cancer / Y. Yildirim [et al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 35(4). – P. 400–407.