

Предикторы циторедукции: лапароскопическая диагностика для выбора тактики лечения у пациенток с распространенными формами серозного рака яичников

В.С. Свинцицкий, А.С. Рекута

Национальный институт рака, г. Киев

Рак яичников (РЯ) занимает первое место в структуре смертности среди онкогинекологических заболеваний по всему миру. Комбинированный подход в лечении распространенных форм серозного РЯ (СРЯ) (III–IV стадии по FIGO) – сочетание хирургического и химиотерапевтического методов – мировой стандарт. На сегодня использование оперативного вмешательства на начальном этапе (первичная циторедукция) является преимущественным и улучшает отдаленные результаты лечения у пациенток, в сравнении с теми, кому лечение начато с курсов неоадьювантной химиотерапии. Однако лишь объем остаточной опухоли является наиболее важным фактором прогноза у пациенток с СРЯ, поэтому полнота выполнения циторедуктивной операции – это краеугольный камень в их лечении.

Макроскопическое отсутствие остаточной опухоли – полная циторедукция – является «золотым стандартом» в хирургическом лечении РЯ. Сегодня не существует эффективных методик, которые позволили бы спрогнозировать полноту выполнения циторедукции и, таким образом, выделить группу пациенток, которым будет показана неоадьювантная химиотерапия с последующей интервальной циторедукцией, и пациенток, которые извлекут наибольшую пользу от выполнения первичной циторедукции.

Диагностическая лапароскопия для оценки распространенности процесса и прогнозирования объема циторедукции впервые была использована в 1998 году. До сегодня проведено лишь 1 рандомизированное исследование (Нидерланды, 2016) с участием 201 пациентки с СРЯ для определения эффективности диагностической лапароскопии в качестве предиктора циторедукции. Остальные исследования были нерандомизированными про- и ретроспективными. Обзор литературы, приведенный в статье, позволяет ознакомиться с данными исследованиями и их результатами. Использование лапароскопии в качестве предиктора циторедукции в комбинации с лучевыми методами диагностики позволяет индивидуализировать подходы в лечении пациенток с распространенными формами СРЯ и, таким образом, улучшить отдаленные результаты.

Ключевые слова: *серозный рак яичников, диагностическая лапароскопия, циторедуктивные хирургические вмешательства.*

Predictive factors of cytoreduction: laparoscopy diagnostic as treatment of choice in patients with advanced forms of serous ovarian cancer

V. Svintsitskiy, A. Rejuta

Ovarian cancer (OC) holds the first place in a structure of mortality among oncogynecology diseases all over the world. Complex approach in treatment of advanced forms of serous ovarian cancer (SOC) (stages III-IV by FIGO) – suggests a combination of surgery and chemotherapy methods – as the world standard. Nowadays, use of operative intervention at the preliminary stage of treatment (primary cytoreduction) is regarded as preferred and contributes to remote therapy results in women, if compared to those patients whose treatment started with the courses of neoajuvant chemotherapy. Nevertheless, just volume of residual tumor belongs to the most important predictive factors in patients with SOC, therefore, depth of cytoreductive surgery completion is considered to be a mainstay in treatment of such women.

Macroscopic absence of residual tumor – its full cytoreduction is referred to as the «gold standard» in surgery treatment of OC. At present, there are no efficient methods which would allow to predict a full extent of cytoreduction and, as a result, to identify the group of patients with justified neoajuvant chemotherapy and the next cytoreduction in intervals, as well as women who will benefit from performing primary cytoreduction.

Diagnostic laparoscopy for assessment of tumor process spreading and predicting the volume of cytoreduction was first time conducted in 1998. Until presently, only 1 randomized study (the Netherlands, 2016) had been carried out with participation of 201 women to evaluate effectiveness of diagnostic laparoscopy as a predictive factor of cytoreduction. The other studies were conducted as non-randomized pro- and retrospective. Review of literature proposed in the article allows introducing the data and all results of such studies. Use of laparoscopy as the predictor of cytoreduction in combination with radiology diagnostic methods allows making much personalized approaches in therapy of women with advanced forms of SOC and therefore, will contribute to better remote results of treatment.

Key words: *serous ovarian cancer, diagnostic laparoscopy, cytoreductive surgery.*

Предиктори циторедукції: лапароскопічна діагностика для вибору тактики лікування у пацієнок з поширеними формами серозного раку яєчників

В.С. Свінцицький, А.С. Рекута

Рак яєчників (РЯ) посідає перше місце у структурі смертності серед онкогінекологічних захворювань по всьому світу. Комбінований підхід у лікуванні поширених форм серозного РЯ (СРЯ) (III–IV стадії за FIGO) – поєднання хірургічного та хіміотерапевтичного методів – світовий стандарт. На сьогодні використання хірургічного методу на першому етапі (первинна циторедукція) є переважним та покращує віддалені результати лікування у пацієнок, порівняно з тими, яким лікування розпочато курсами неоад'ювантної хіміотерапії. Однак лише об'єм залишкової пухлини є найбільш важливим прогностичним фактором у пацієнок з СРЯ, тому повнота виконання циторедуктивної операції – це «наріжний камінь» в їхньому лікуванні.

Макроскопічна відсутність залишкової пухлини – повна циторедукція – є «золотим стандартом» у хірургічному лікуванні РЯ. Сьогодні не існує ефективних методик, які дозволили б здійснити прогноз щодо повноти виконання циторедукції та виділити групу пацієнок, яким буде призначена неоад'ювантна хіміотерапія з подальшою інтервальною циторедукцією, та пацієнок, які отримають більшу користь від виконання первинної циторедукції.

Діагностична лапароскопія для оцінювання поширеності пухлинного процесу вперше описана у 1998 році. До сьогодні проведено лише 1 рандомізоване дослідження (Нідерланди, 2016) для визначення ефективності діагностичної лапароскопії у якості предиктора циторедукції, у якому взяли участь 201 пацієнтка з СРЯ. Інші дослідження були нерандомізованими про- та ретроспективними. Огляд літератури, наведений у статті, дозволяє ознайомитись з даними дослідженнями та їхніми результатами. Використання лапароскопії у якості предиктора циторедукції у комбінації з променевими методами діагностики дозволяє індивідуалізувати підходи у лікуванні пацієнток з поширеними формами СРЯ і, отже, покращити віддалені результати.

Ключові слова: серозний рак яєчників, діагностична лапароскопія, циторедуктивні хірургічні втручання.

Рак яєчників (РЯ) займає перше місце в структурі смертності серед онкогінекологічних захворювань по всьому світу. По статистике Всемирной организации здравоохранения, в мире за 2018 год было выявлено 300 тыс. новых случаев РЯ (в 2012 году диагностировано 239 тыс.) [1]. По данным Национального канцер-реестра Украины, РЯ занимает 7-е место в структуре заболеваемости и 5-е место – в структуре смертности среди женского населения [2]. В 70–80% случаев РЯ манифестирует на III–IV стадии заболевания, при этом 5-летняя выживаемость составляет 30–50%. На долю серозного РЯ (СРЯ) приходится до 80% среди всех гистологических форм.

Комбинированный подход в лечении распространенных форм СРЯ (III–IV ст. по FIGO) – сочетание хирургического и химиотерапевтического методов – мировой стандарт. При этом химиотерапия с использованием препаратов платины и таксанов может быть использована в неoadъювантном и адъювантном режимах [3]. В рандомизированных исследованиях было показано, что объем остаточной опухоли – это наиболее важный фактор прогноза у пациенток с СРЯ, поэтому полнота выполнения циторедуктивной операции является краеугольным камнем в лечении СРЯ [4, 5].

В зависимости от объема остаточной опухоли циторедуктивные операции (ЦРО) разделяют на полные – макроскопически полное отсутствие опухоли, оптимальные – остаточная опухоль менее 1 см и неоптимальные – остаточная опухоль более 1 см [6]. Первичная полная циторедукция с последующим применением адъювантной химиотерапии препаратами группы таксанов и платины показывает наилучшие результаты с медианой выживаемости до 80 мес. В то же время неоптимальная циторедукция (остаточная опухоль больше 1 см) не имеет преимуществ перед неoadъювантной химиотерапией, но ухудшает качество жизни пациента [7]. По данным разных онкологических центров, количество выполненных полных циторедукций составляет от 40 до 90% и во многих случаях зависит от опыта центра в выполнении циторедуктивных вмешательств, степени подготовки хирургов, наличия мультидисциплинарной команды [8].

На сегодня не существует универсальных рекомендаций, которые позволили бы спрогнозировать полноту выполнения циторедукции и, таким образом, выделить группу пациенток, которым будет показана неoadъювантная химиотерапия с последующей интервальной циторедукцией, и пациенток, которые извлекут наибольшую пользу от выполнения первичной циторедуктивной операции.

Были изучены возможности использования уровня Ca 125 в качестве предиктора циторедукции, но исследования не показали положительных результатов [9, 10]. В ретроспективном исследовании D.S. Chi изучали показатели Ca 125 277 пациенток с распространенным РЯ, первичной перитонеальной карциномой и раком маточных труб. Проводили корреляционный анализ между предоперационными показателями Ca 125 и полнотой выполнения хирургического вмешательства. Из 112 (40%) пациенток с уровнем Ca 125 ниже 500 ЕД/мл оптимальная циторедукция достигнута в 93 (83%) случаях. У 147 пациенток значения Ca 125 до операции превышали 500 ЕД/мл; в этой группе оптимальная ци-

торедукция выполнена в 113 (77%) случаях. Таким образом, было продемонстрировано отсутствие связи между уровнем Ca 125 и полнотой выполнения циторедукции.

В 2000 году R.E. Bristow опубликовал статью, где предложил использовать предиктивную модель, в которой, основываясь на данных компьютерной томографии (канцероматоз брюшины, поражение лимфатических узлов выше бифуркации почечных сосудов, поражение селезенки, малого сальника и т.д.), он с высокой точностью определял группу пациенток с распространенными формами СРЯ, у которых хирургическое лечение будет не оптимальным: специфичность метода – 85%, чувствительность – 100% [11]. Недостатком данной модели на сегодня есть то, что хирургия рака яєчника вышла за рамки онкогінекології и осуществляется мультидисциплинарной командой, в которой выполнение мультиорганных резекций для достижения полной циторедукции становится частью стандартных операций.

Для обзора литературы использованы базы поиска National Library of Medicine (MEDLINE)/PubMed, Cochrane Review Library. Проанализировано семь исследований (одно из них – рандомизированное) с участием 699 пациенток и один Кокрановский обзор 2019 года.

Диагностическая лапароскопия для выбора дальнейшего метода лечения у пациенток с III–IV стадией СРЯ впервые описана Vergote в 1998 году [12]. Он использовал этот метод у 77 пациенток. Из 28 пациенток, которые были выбраны в группу первичной циторедукции путем диагностической лапароскопии, у 79% удалось достичь полной циторедукции (в данной публикации автор считает это остаточной опухолью менее 0,5 см).

С 2000 по 2004 год в Campus Biomedico University (Рим, Италия) 87 пациенткам с подозрением на распространенный СРЯ была выполнена диагностическая лапароскопия, из которых опухолевый процесс признан резектабельным в 53 (61%) случаях. В 96% первичная циторедукция была выполнена в полном объеме – макроскопическое отсутствие опухоли. Это исследование описали в своей публикации Angioli и соавторы [13]. До внедрения диагностической лапароскопии количество полных циторедукций в данном медицинском учреждении составляло 46%.

В проспективное исследование Fagotti и соавторы в 2005 году включили 64 пациентки с подозрением на распространенный СРЯ [14]. Целью исследования являлось определение возможности лапароскопии быть предиктором полной циторедукции. Недостатком лапароскопического метода перед лапаротомическим стала невозможность оценки забрюшинных лимфатических узлов (92% случаев). Среди 64 пациенток 39 были расценены как резектабельные с возможностью выполнения полной циторедукции, которая в итоге была достигнута в 34 случаях (87%). В 13% остаточная опухоль составила более 1 см. Причинами неполной циторедукции (4 из 5) было метастатическое поражение парааортальных лимфатических узлов с вовлечением стенки аорты и/или нижней полой вены. Как итог, автор не рекомендует использование диагностической лапароскопии у пациенток, опухолевый процесс которых по данным компьютерной томографии признан резектабельным, а использовать данный

метод только в случаях, когда вопрос о возможности полной циторедукции после получения клинко-радиологических данных является спорным.

На основании данного исследования была продолжена работа по созданию предиктивной шкалы циторедукции (Fagotti score – predictive index score (PIV) [15]. В основу предиктивной шкалы взята оценка 7 параметров:

- опухолевое поражение сальника,
- перитонеальный канцероматоз,
- канцероматоз поддиафрагмального пространства,
- поражение брыжейки,
- инфильтрация стенки кишки,
- инфильтрация желудка,
- поражение капсулы печени.

Оценка лимфатических узлов в предиктивную шкалу не включена, учитывая низкую чувствительность (8%). Каждый из параметров оценивали в 2 балла. Производили расчет чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата (positive predictive value – PPV) и прогностической ценности отрицательного результата (negative predictive value – NPV). При PIV больше 8 баллов вероятность достижения полной циторедукции будет низкой, а количество эксплоративных лапаротомий у таких пациентов возрастет до 30%.

В 2008 году теми же авторами (A. Fagotti et al.) была опубликована работа, в которой данная предиктивная шкала (PIV) была применена в проспективном исследовании с участием 113 пациенток с III–IV стадией РЯ [16]. Были изучены 7 параметров в качестве предикторов циторедукции. По результатам исследования, средний PIV составил 8 баллов, но частота «неоправданных лапаротомий» составила 40,5% (в сравнении с 30% в исследовании 2005 года).

В ретроспективном исследовании Jean-Luc Brun [17] из 55 пациенток с СРЯ III–IV стадии 26 были распределены в группу первичной циторедукции путем диагностической лапароскопии. В группу неoadъювантной химиотерапии (невозможность достичь полной циторедукции) вошли пациентки с выраженной коморбидной патологией и/или распространенным опухолевым процессом: диффузное поражение серозной оболочки тонкого и/или толстого кишечника, брыжейки, диафрагмы, капсулы печени. У 14 (54%) пациенток удалось достичь полной циторедукции (полное отсутствие опухолей), однако было отмечено, что результаты операций напрямую зависели от квалификации хирурга: в 100% случаев полная циторедукция достигнута при вмешательстве, выполненном онкогинекологом, и лишь в 33% – хирургом не онкологического профиля.

Marianne J. Rutten в 2016 году опубликовала результаты рандомизированного многоцентрового исследования из Нидерландов, в которое было включено 201 пациентку с СРЯ III–IV стадий [18]. Путем слепой рандомизации сформировано две группы: в первой (102 пациентки) выбор метода лечения был основан на результатах диагностической лапароскопии, во второй (99 человек) – все пациентки подлежали первичной циторедукции.

Авторами была выдвинута гипотеза, согласно которой использование диагностической лапароскопии позволит снизить частоту неоптимальных циторедукций (остаточная опухоль более 1 см) на 20%, так как по статистике в Нидерландах частота таких операций у пациенток с СРЯ составляет 40%. Критериями, которые определяли распределение пациентки в группу неoadъювантной химиотерапии по результатам диагностической лапароскопии, были:

- обширные «сливные» метастатические поражения (с вовлечением селезенки и позадибрюшного пространства),
- поражение серозы кишечника и/или брыжейки кишечника, которые требуют резекции более 150 см для достижения полной циторедукции,

– диффузное поражение брюшины поддиафрагмального пространства.

По результатам данного исследования, полной циторедукции удалось достичь у 41% пациенток в группе лапароскопии, и у 25% – в группе первичной циторедукции. Период без прогрессирования в группе лапароскопии составлял 13,7 мес и 15,5 мес – у пациенток, которые подверглись ПЦР; медиана выживаемости составила 44,4 мес и 46,3 мес соответственно. Группе исследователей удалось подтвердить свою гипотезу – диагностическая лапароскопия позволяет достоверно снизить количество неоптимальных циторедукций («неоправданных лапаротомий») у пациенток с распространенными формами СРЯ.

Проспективное исследование Nicole D. Fleming опубликовано в 2018 году [19]. В нем приняли участие 215 пациенток со II–IV стадией РЯ. На диагностическом этапе всем было выполнено лапароскопическое вмешательство с целью оценки распространенности процесса. Использовали оценочную шкалу A. Fagotti (при сумме баллов более 8 пациентка начинала лечение с химиотерапевтического этапа). Восемьдесят четыре пациентки определены в группу неoadъювантной химиотерапии и 110 – в группу первичной циторедукции. Полная циторедукция достигнута в 88% случаев в группе циторедукции и в 74% – в группе химиотерапии; медиана времени до прогрессирования составила 12,9 мес и 21,4 мес соответственно.

В 2019 году опубликован Кокрановский обзор, целью которого было определение эффективности лапароскопической диагностики в качестве предиктора полной циторедукции у пациенток с РЯ [20]. В обзор включены 18 исследований (1 – рандомизированное) и 1563 пациентки. По результатам анализа, от 16% до 73% пациенток имели распространенный опухолевый процесс – они определены в группу неoadъювантной химиотерапии; от 27% до 84% случаев расценены как резектабельные, то есть возможность проведения хирургического вмешательства с остаточной опухолью менее 1 см. Однако число ложноположительных лапароскопических вмешательств и количество пациенток, которые получили неoadъювантную химиотерапию, но могли вместо этого на первом этапе получить хирургическое лечение в объеме полной циторедукции, не известны.

Прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) для полной циторедукции составила от 0,54 до 0,96. Это означает, что на каждые 100 женщин, подвергшихся хирургическому лечению после диагностической лапароскопии, остаточную опухоль определяли в пределах от 4 до 46 случаев. NPV для оптимальной циторедукции составила от 0,69 до 1,0. Это означает, что от 0 до 31 случая размер остаточной опухоли после первичной циторедукции составил до 1 см: таким образом, в этих случаях на первом этапе хирургическое вмешательство не было оправданным.

ВЫВОДЫ

На сегодня не существует универсальной модели, которая позволяет прогнозировать возможный исход первичной циторедукции. Поэтому необходимы дальнейшие исследования по поиску комбинаций клинических, радиологических и лапароскопических данных для выбора оптимальной стратегии.

Лапароскопия позволяет расширить диагностические возможности и индивидуализировать тактику лечения больных с серозным раком яичников (СРЯ), оценить возможность выполнения первичной полной циторедукции, уменьшить число неоправданных эксплоративных вмешательств. Это методика, которую можно рутинно использовать у пациенток с распространенными формами СРЯ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Свиницкий Валентин Станиславович – Научно-исследовательское отделение онкогинекологии Национального института рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43; тел.: (050) 387-44-33. *E-mail: vsvintsitski@ukr.net*

Рекута Алина Сергеевна – Научно-исследовательское отделение онкогинекологии Национального института рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43; тел.: (098) 108-31-87. *E-mail: Alina-re@ukr.net*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. (2018). Cancer statistics, CA Cancer J. Clin. 68 (1) (2018) 7–30.
- Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Михайлович ЮЙ. (2019). Бюлетень Національного канцер-реєстру № 20 – «Рак в Україні, 2017-2018»: 101-9.
- DiSilvestro PA. (2019) Shaping the standard of care in ovarian cancer management: A review of Gynecologic Oncology Group. Gynecol. Oncol. 1-145.
- Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. (2015). Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet 386:249-257.
- Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. (2010). Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med 363:943-953.
- Chang SJ, Bristow RE. (2012). Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: Redefining 'optimal' residual disease. Gynecol Oncol 125(2):483-92.
- Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. (2009). Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer 115(6): 1234–44. MEDLINE: 19189349.
- Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. (2007). The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. Gynecol Oncol. 105(3): 801-8.
- Chi DS, Zivanovic O, Palayekar MJ, Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Leitao MM, Brown CL, Barakat RR. (2009). A contemporary analysis of the ability of preoperative serum CA-125 to predict primary cytoreductive outcome in patients with advanced ovarian, tubal and peritoneal carcinoma. Gynecol Oncol. Jan.112(1):6-10.
- Muallem M.Z., Parashkevova A, Almuheimid J, Richter R, Diab Y, Braicu EI, Sehoul J. (2017). Preoperative CA-125 Values as a Predictive Factor for the Postoperative Outcome in Primary Serous Ovarian Cancer Anticancer Res. Jun 37(6):3157-3161.
- Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, Fishman EK, O'neill MJ, Trimble EL, et al. (2000). A model for predicting surgical outcome in patient with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. Cancer 89:1532–40.
- Vergote IB, De Wever I, Decloedt J, Tjalma W, Van Gramberen M, et al. (2000). Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced ovarian cancer. SeminOncol. 127: 31-36.
- Angioli R, Palaia I, Zullo MA, Muzii L, Mancini N. (2006). Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol. 100: 455-461.
- Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo Voi R, Bifulco G, et al. (2005). Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. Gynecologic Oncology 96: 729-735.
- Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, et al. (2006). A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study Ann Surg Oncol. 13: 1156-1161.
- Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G. (2008). Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol. 199: 642.
- Brun JL, Rouzier R, Selle F, Houry S, Uzan S. (2009). Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery for stage III/IV ovarian cancer: contribution of diagnostic laparoscopy. BMC Cancer. 9: 171.
- Marianne J. Rutten, Hannah S. van Meurs, Roelien van de Vrie, Katja N. Gaarenstroom, Christiana A. Naaktgeboren, Toon van Gorp et al. (2017). Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 35:613-621
- Fleming ND, Nick AM, Coleman RL, Westin SN, Ramirez PT, Soliman PT, Fellman B, Meyer LA, Schmeler KM, Lu KH, Sood AK. (2018). Laparoscopic Surgical Algorithm to Triage the Timing of Tumor Reductive Surgery in Advanced Ovarian Cancer. Obstet Gynecol. Sep;132(3):545-554.
- Van de Vrie R., Rutten M.J., Asseler J.D. (2019). Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in women with advanced ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev.

Статья поступила в редакцию 19.10.2019