

УДК 616-006

РАСПРОСТРАНЕННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ: ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

С.А.Рапиева

*Ошский межобластной центр онкологии при
МЗ Кыргызской Республики, Кыргызская Республика, г Ош, e-mail: srapieva78@mail.ru*

А.Р.Жумабаев

*Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения
квалификации им. С.Б. Даниярова, Кыргызская Республика, г Бишкек, jumabaev61@mail.ru*

Аннотация. В статье приведен анализ наблюдений за 326 пациентками с распространенным раком яичников (РЯ), с 2000 по 2015 гг., получавших лечение в Ошском межобластном центре онкологии при МЗ КР (ОМОЦО). В 130 (40%) случаях лечение начиналась с операции, в 196 (60%) с химиотерапии. В 185 (57%) случаях выполнялась стандартная операция (пангистерэктомия и удаление большого сальника), в 125 (38,2%) случаях паллиативная операция (удаление опухоли яичника + резекция большого сальника) и в 16(4,8%) случаях-пробная лапаротомия. При выполнении операции на первом этапе оптимальная и неоптимальная циторедукция были достигнуты в 57% случаев. Неадъювантная химиотерапия была эффективной в 282 (86,5%) случаях, что позволило выполнить полную оптимальную и оптимальную циторедуктивную операцию в 140 (42,9%) случаях. Таким образом, в клинических исследованиях было продемонстрировано, что схема НХТ-ЦО не менее эффективно, чем ПЦО, однако до сих пор отсутствуют ясные доказательства преимущества проведения НХТ.

Ключевые слова: распространенный рак яичников, неoadъювантная химиотерапия, циторедуктивная операция, выживаемость, смертность.

ADVANCED OVARIAN CANCER: CHOICE OF TREATMENT

S.A.Rapieva

Osh Interregional Oncology Center

Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Kyrgyz Republic, Osh city, e-mail:

srapieva78@mail.ru

A.R. Zhumabaev

Kyrgyz State Medical Institute for Retraining and Advanced Training named after S.B.

Daniyarov, Kyrgyz Republic, Bishkek, jumabaev61@mail.ru

Annotation. The article provides an analysis of observations of 326 patients with advanced ovarian cancer (OC), from 2000 to 2015, who received treatment at the Osh Interregional Oncology Center under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (OMOCOC). In 130 (40%) cases, treatment began with surgery, in 196 (60%) with chemotherapy. In 185 (57%) cases, standard surgery (panhysterectomy and removal of the greater omentum) was performed, in 125 (38.2%) cases, palliative surgery (removal of the ovarian tumor + resection of the greater omentum) and in 16 (4.8%) cases, trial laparotomy. When performing the operation at the first stage, optimal and non-optimal cytoreduction were achieved in 57% of cases. Non-adjuvant chemotherapy was effective in 282 (86.5%) cases, which made it possible to perform complete

optimal and optimal cytoreductive surgery in 140 (42.9%) cases. Thus, in clinical studies it has been demonstrated that the NHT-CO regimen is no less effective than PCR, but there is still no clear evidence of the benefit of NHT.

Keywords: *advanced ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, cytoreductive surgery, survival, mortality.*

ЖАЙЫЛГАН ЭНЕЛИК БЕЗИНИН РАГЫ: ДАРЫЛОО ТАКТИКАСЫН ТАНДОО

С.А.Рапиева

Ош облустар аралык онкология борбору

Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлиги, Кыргыз Республикасы, Ош,

e-mail: srapieva78@mail.ru

Жумабаев А.Р

Кыргыз мамлекеттик кайра даярдоо жана квалификацияны жогорулатуу медициналык институту С.Б. Даниярова атындагы, Кыргыз Республикасы, Бишкек,

jumabaevb1@mail.ru

Аннотация. *Макалада 2000-жылдан 2015-жылга чейин Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигине караштуу Ош облустар аралык онкология борборунда (ОМОКО) дарыланган 326 энелик бездин рагы (ЭБР) менен ооругандардын байкоосуна талдоо берилген. 130 (40%) учурда дарылоо хирургиялык жол менен, 196 (60%) химиотерапия менен баишталган. 185 (57%) учурда стандарттык хирургия (пангистерэктомия жана чоң сөөктү алып салуу), 125 (38,2%) учурда паллиативдик хирургия (жумуртка безинин ишишгин алып салуу + чоң сөөктүн резекциясы) жана 16 (4,8) учурда жасалган. %) учурлар, сыноо лапаротомиясы. Операцияны биринчи этапта аткарууда 57% учурларда оптималдуу жана оптималдуу эмес цитородукцияга жетишкен. Адьюванттык эмес химиотерапия 282 (86,5%) учурда эффективдүү болду, бул 140 (42,9%) учурда толук оптималдуу жана оптималдуу цитородуктивдүү хирургияны жүргүзүүгө мүмкүндүк берди. Ошентип, клиникалык изилдөөлөрдө АЭХТ-ЦО режими ТЦОдон кем эмес эффективдүү экени далилденген, бирок дагы эле АЭХТнын пайдасы тууралуу так далилдер жок.*

Негизги сөздөр: *өнүккөн энелик бездин рагы, неоадьювант химиотерапия, цитородуктивдүү операция, аман калуу, өлүм.*

Актуальность проблемы. По оценке Всемирной организации здравоохранения ежегодно заболеваемость раком яичников (РЯ) составляет 3,7% в структуре онкологических заболеваний среди женщин и 4,2% в общей смертности от рака. РЯ диагностируется в 70% случаев на 3-4 стадиях заболевания, что связывают с недостатком адекватных программ скрининга и отсутствием ранних клинических симптомов заболевания [1].

В структуре онкологических заболеваний среди женского населения России РЯ занимает 9-е место, что соответствовало 4,2 % в 2018 году. «Грубый» показатель заболеваемости РЯ в России в 2018 году составил 18,19

на 100 тысяч женского населения, что в абсолютном выражении составило 14 318 новых случаев заболевания. Средний возраст женщин на момент установления диагноза – 59,3 года. Стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости РЯ составил 11,14 случаев на 100 тысяч женского населения. Прирост показателя заболеваемости РЯ за предшествующие 10 лет (с 2008 года) составил 4,66 % [2].

В 2018 году в России от РЯ умерли 7616 женщин. В структуре причин онкологической смертности среди женщин РЯ в России занимает 8-е место (5,5 %). «Грубый» показатель смертности от РЯ в России в 2018 году составил 9,48 на 100 тысяч женского населения. Стандартизированный по возрасту показатель смертности от РЯ в России в 2018 году составили 4,92 на 100 тысяч населения [2].

При распространенности опухоли и состоянии пациентки, позволяющих выполнить оптимальную циторедуктивную операцию на первом этапе, рекомендуется проведение хирургического вмешательства в объеме полной или оптимальной циторедукции, т.е. удаление всех видимых проявлений болезни [8].

При невозможности выполнения оптимальной циторедуктивной операции на первом этапе рекомендуется начинать лечение с химиотерапии (ХТ) [7, 8,9,10]. К пациенткам, которым показана предоперационная ХТ, могут относиться больные с тяжелым соматическим статусом, а также с крайне выраженной распространенностью опухолевого процесса, делающей невозможным выполнение оптимальной циторедукции. Эти пациентки нуждаются в промежуточной циторедуктивной операции в максимально короткие сроки (после 2–3 курсов индукционной ХТ). После операции пациенткам проводится дополнительно 3–4 курса ХТ по той же схеме.

Рак яичников - одна из наиболее чувствительных к цитотоксическим препаратам солидных опухолей: стандартная комбинированная химиотерапия таксанами и препаратами платины оказывается высокоэффективной у 80% больных данной категории. При этом все большее распространение получает неoadъювантной химиотерапии НХТ с последующей циторедуктивной операцией ЦО (НХТ+ЦО) [4,5]. Проведение НХТ направлена на снижение биологической активности опухоли и уменьшение ее размеров, а также уменьшение накопления асцита в брюшной полости и плеврита.

В рандомизированном исследовании проведенном Европейской организацией по исследованию и лечению рака и Канадским национальным институтом рака, в котором сравнивали эффективность первичной ЦО(ПЦО) и НХТ+ЦО [6], были включены 718 женщин с раком яичников III - IV

стадий, которые были распределены на 2 группы: 1-ю группу составили пациентки, которым была проведена ПЦО с последующей химиотерапией на основе платины, 2-ю группу – больные после НХТ-ЦО. Наибольший объем остаточной опухоли составлял не более 1 см после ПЦО у 41,6% больных и у 80,6% пациенток после НХТ-ЦО. В обеих группах показатели времени до прогрессирования и общей выживаемости (ОВ) были сопоставимы, однако развитие послеоперационных осложнений, инфекций, кровотечений и послеоперационная смертность оказались несколько выше после ПЦО. При этом было отмечено значительное снижение ОВ в течении первых 3 месяцев за счет послеоперационной смертности и отложенного начала химиотерапии в группе ПЦО. Полное удаление опухоли являлось основным независимым фактором прогноза общей выживаемости. Авторы полагают, что эффективность НХТ-ЦО сопоставимы с эффективностью ПЦО с последующей НХТ у женщин с раком яичников III или IV стадии с большой опухолевой массой. Основным прогностическим критерием является полное удаление опухоли вне зависимости от этапности лечения пациента.

К настоящему времени схема НХТ-ЦО стало предпочтительным режимом лечение пациенток распространенным РЯ [5]. Несмотря на то, что НХТ может иметь практическое значение у больных, которым невозможно провести необходимое хирургическое вмешательство, ПЦО нельзя исключать из методов оптимального лечения [4].

Прогрессированием РЯ считается наличие любого из следующих критериев [12]: (а) клинически или радиологически подтвержденное прогрессирование; (б) рост СА125 в два раза выше верхней границы нормы (если ранее он находился в пределах нормы) или рост СА125 в два раза выше своего наименьшего значения, зарегистрированного во время проводимого лечения (если во время лечения нормализации СА125 не зафиксировано), подтвержденный повторным анализом с интервалом не менее 1 недели. [14]

Критерии прогрессирования РЯ не являются абсолютным показанием для начала новой линии ХТ, а служат для оценки эффективности предыдущего лечения, например, для оценки длительности бесплатинового интервала. Показаниями к ХТ второй и последующих линий являются рост очагов и наличие жалоб со стороны пациентки, связанных с прогрессированием опухолевого процесса [13]. ХТ, и/или таргетную терапию, и/или гормонотерапию рекомендуется начинать у пациенток с рецидивом РЯ при наличии показаний и отсутствии медицинских противопоказаний не позднее 60 дней от момента выявления клинических симптомов прогрессирования заболевания. [11,12]

Во время операции важной остается визуальная оценка внутрибрюшинной диссеминации опухоли. При этом неясно, будет ли интраоперационная визуальная оценка одинаково в случае ПЦО и НХТ-ЦО, что несомненно важно для выполнения оптимальной циторедукции опухоли. Предоперационная НХТ может вызвать фиброз и спаечный процесс в брюшной полости, что влияет на интраоперационную оценку опухолевой диссеминации [7]. При гистологическом исследовании влияние НХТ на опухоль было показано, что НХТ вызывает изменения в виде некроза опухоли, фиброза, макрофагальной инфильтрации и воспаления, спровоцированного опухолью [8]. Известно, что эти параметры являются значимыми прогностическими факторами при солидных опухолях, исходя из этого, можно предположить, что их значение является важным при планировании лечения женщин с раком яичников (РЯ) [9].

Целью настоящего исследования было оценить эффективность и показания к первичному выполнению циторедуктивной операции или неадьювантной химиотерапии.

Материал и методы. Нами проанализированы истории болезни 326 пациенток с распространенным раком яичников (РРЯ), за 2000-2015гг., получавших лечение в Ошском межобластном центре онкологии (ОМОЦО) при МЗ КР. В 130 (40%) случаях лечение начиналась с операции и в 196(60%)- с химиотерапии. В 185 (57%) случае выполнялась стандартная операция (пангистерэктомия и удаление большого сальника), в 125 (38,2%) случаях паллиативная операция удаление опухолей яичников, резекция большого сальника) и в 16(4,8%) случаях - пробная лапаротомия. Существуют следующие виды операций: полная циторедуктивная операция – выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также всех видимых проявлений опухолевого процесса без макроскопически определяемых остаточных опухолевых масс; 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; неоптимальная 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.

Результаты и обсуждение. При выполнении операции на первом этапе оптимальная и неоптимальная циторедукция были достигнуты в 57% случаев. Неoadьювантная химиотерапия была эффективной в 282 (86,5%)

случаях, что позволило выполнить полную оптимальную и оптимальную циторедуктивную операцию в 140(42,9%) случаях. Нами установлено, что наличие массивной опухолевой инфильтрации брюшины, панцерного сальника, поражение забрюшинных лимфатических узлов, вовлечение в опухолевый процесс тонкой и толстой кишки, асцит, плеврит являются показаниями к проведению химиотерапии на первом этапе. Только при эффективности НХТ возможно успешное выполнения последующего оперативного вмешательства. 5-летняя выживаемость пациентов с оптимальной первичной циторедуктивной операцией составила 40,4%. В случае массивной опухолевой диссеминации, полисерозита, вовлечение в опухолевый процесс соседних органов проведение неадьювантной химиотерапии позволяет выполнить полные оптимальные и оптимальные операции с 5-летней выживаемостью 24,2%.

Заключение. Таким образом, в клинических исследованиях было продемонстрировано, что схема НХТ-ЦО не менее эффективно, чем ПЦО, однако до сих пор отсутствуют ясные доказательства преимущества проведения НХТ. Массивное опухолевое поражение при раке яичников является показанием к проведению неoadьювантной химиотерапии. Во всех остальных случаях первичное выполнения операции возможно с высокой частотой полных оптимальных и оптимальных циторедуктивных оперативных вмешательств, что в свою очередь ведет к увеличению 5-летней выживаемости. Применение НХТ перед ЦО является предпочтительным подходом при сравнении с первичным хирургическим лечением. Остается важным нерешенный вопрос об оптимальном режиме НХТ, который повысил бы ее эффективность. Несмотря на то, что по данным некоторых клинических исследований безрецидивный период и ОВ не отличались в группах НХТ-ЦО и ПЦО, у пациенток, получавших НХТ, значительно реже развивались неблагоприятные явления, а также был ниже уровень послеоперационной смертности, чем у пациенток группы ПЦО.

Литература:

1. Жордания К.И. Злокачественные новообразования яичников. Энциклопедия клинической онкологии. -М., 2004.С.25-26.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.
3. Тюляндин С.А. Рак яичников: химиотерапия второй линии // Практическая онкология. -2000. №4. -С 32-33.
4. Мерабашвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб: Коста. - 2011. - Вып. II, Часть I. С.332.

5. Жордания С.А. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников //Практическая онкология. - 2000.-№4.-С.19-22.
6. Орлова Р.В. Современное стандартное лечение больных раком яичников// Практическая онкология. -2000.№4.-С. 42-44.
7. Vergote I., Trope C.G., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer // N Engl J Med. – 2010. – V. 363. – P. 943–53.
8. Elattar A. et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer //Cochrane database of systematic reviews. – 2011. – №. 8. 2A
9. Yang L. et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: A meta-analysis of perioperative outcome //PloS one. – 2017. – Т. 12. – №. 10. – С. e0186725.
10. Xiao Y. et al. Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy versus Primary Surgery in Ovarian Carcinoma International Federation of Gynecology and Obstetrics Stages IIIc and IV: A Systematic Review and Meta-Analysis //Gynecologic and obstetric investigation. – 2018. – Т. 83. – №. 3. – С. 209-219.
11. Stuart G., Kitchener H., Bacon M. et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Statement on Clinical Trials in Ovarian Cancer Int J Gynecol Cancer 2011;21: 750Y755.
12. Rustin G.J., Vergote I., Eisenhauer E. et al. Definitions for Response and Progression in Ovarian Cancer Clinical Trials Incorporating RECIST 1.1 and CA 125 Agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg) // Int J Gynecol Cancer. – 2011. – V 21, N 2. – P. 419–23.
13. Rustin G.J., van der Burg M.E., Griffin C.L. et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial // Lancet. – 2010. – V. 376, N 9747. – P. 1155–63.
14. Al Rawahi T. et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – №. 2