

Прогностическая значимость первичных и интервальных циторедуктивных операций при раке яичников поздних стадий

В.Н. Журман^{1,2}, В.М. Нечушкина^{3,4}, А.В. Масленникова⁴

¹ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

³АНО «Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа EAF0», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Аннотация

Обоснование. Современные методы лечения рака яичников поздних стадий (III–IV) основаны на незамедлительном и максимальном в полном объеме хирургическом удалении всех проявлений опухолевого процесса. Однако в некоторых случаях хирургическое лечение приходится проводить после неоадьювантной химиотерапии (НАХТ). Различия в эффективности лечения при обоих подходах являются предметом дискуссий в онкогинекологии.

Цель. Проанализировать общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) больных раком яичников поздних стадий (III–IVB) в зависимости от сроков и оптимальности циторедуктивной операции.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 467 больных раком яичников III–IVB стадий, которые получали комплексное лечение на базе ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» в период 2004–2021 гг.

Результаты. Достоверные преимущества в ОВ и ВБП имели больные раком яичников III–IVB стадий, которым выполнена первичная циторедукция (ПЦР), по сравнению с больными, которым проведена интервальная циторедукция (ИЦР). При неоптимальном объеме ПЦР ОВ достоверно ниже, чем при ПЦР в полном или оптимальном объеме. Отмечается тенденция к лучшей ОВ и ВБП у больных с ПЦР в полном и оптимальном объеме по сравнению с больными, которым выполнена ИЦР в полном или оптимальном объеме. Проведение НАХТ больным серозной карциномой яичников low-grade III–IVB стадий достоверно ухудшает непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Заключение. У больных раком яичников поздних стадий выполнение ПЦР в полном или оптимальном объеме является основным лечением. Проведение НАХТ оправдано только как терапия отчаяния при тяжелом общем состоянии или крайней распространенности болезни.

Ключевые слова: рак яичников, распространенные стадии, первичная и интервальная циторедукция, неоадьювантная химиотерапия, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, бевацизумаб

Для цитирования: Журман В.Н., Нечушкина В.М., Масленникова А.В. Прогностическая значимость первичных и интервальных циторедуктивных операций при раке яичников поздних стадий. Современная Онкология. 2025;27(2):150–156. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203174

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Рак яичников остается насущной проблемой онкогинекологии, характеризуется высоким уровнем смертности, коварством клинических проявлений и отсутствием симптомов на ранних стадиях в большинстве случаев. В этой связи данный тип рака диагностируется на поздней стадии, что приводит к быстрому метастазированию и низкой выживаемости пациентов. Согласно мнению экспертов, изложенному в клинических рекомендациях [1], тактика лечения больных первичным распространенным раком яичников (III–IV стадий) заключается в проведении хирургического вмешательства в объеме полной или оптимальной циторедукции, т.е. с удалением всех видимых проявлений болезни. При определенных показаниях, таких как тяжелый соматический статус, выраженная распространенность опухолевого процесса, применяется другая тактика, включающая интервальную циторедукцию (ИЦР) в максимально короткие сроки после 2–3 курсов неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) с последующим проведением еще 3–4 курсов химиотерапии (ХТ) по той же схеме [1].

Исследования демонстрируют достоверно более высокую общую выживаемость (ОВ) больных при реализации первого подхода и выполнении полной или оптимальной первичной

циторедукции (ПЦР) [2]. Выбор в пользу ПЦР при распространенном раке яичников обусловлен стремлением к отсутствию остаточной опухоли как фактора высокого риска рецидива заболевания. В опубликованных рандомизированных исследованиях EORTC [3], CHORUS [4], SCORPION [5] и данных, представленных Memorial Sloan Kettering Cancer Center [6], посвященных первичному хирургическому лечению рака яичников III–IV стадии, продемонстрированы различающиеся в достаточно широких пределах результаты ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП).

В последние десятилетия частота оптимальных ПЦР за счет формирования и улучшения подходов к хирургии рака яичников неуклонно возрастает – от 36–72% в 1990–1997 гг., 51–80% в 2000–2009 гг. до 43–96% – в 2012–2016 гг., несмотря на некоторые различия данных у разных авторов, обусловленные региональными и клиническими особенностями [3, 5].

Отсутствие полного охвата выполнения первичных оптимальных циторедукций зависит от многих факторов, в частности от отсутствия хирургических навыков исполнителя, исходно имеющегося генерализованного процесса, труднодоступности удаляемых опухолевых очагов [7]. Сторонники ИЦР обосновывают свой выбор в пользу второго подхода

Информация об авторах / Information about the authors

Журман Варвара Николаевна – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ ПКД, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ТГМУ. E-mail: varvara2007@yandex.ru

Нечушкина Валентина Михайловна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе, гл. науч. сотр. АНО EAF0, проф. каф. онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО ПИМУ. SPIN-код: 8523-6798

Масленникова Анна Владимировна – д-р мед. наук, зав. каф. онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики им. проф. Н.Е. Яхонтова ФГБОУ ВО ПИМУ

Varvara N. Zhurman – Cand. Sci. (Med.), Primorsky Regional Oncological Dispensary, Pacific State Medical University. E-mail: varvara2007@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6927-3336

Valentina M. Nechushkina – D. Sci. (Med.), Scientific and Educational Center “Eurasian Oncological Program EAF0”, Privolzhsky Research Medical University. ORCID: 0000-0002-1855-9692

Anna V. Maslennikova – D. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University. ORCID: 0000-0003-0434-4372

Prognostic significance of primary and interval cytoreductive surgery in late-stage ovarian cancer. A retrospective study

Varvara N. Zhurman^{1,2}, Valentina M. Nechushkina^{3,4}, Anna V. Maslennikova⁴

¹Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia;

²Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

³Scientific and Educational Center "Eurasian Oncological Program EAF0", Moscow, Russia;

⁴Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Background. Modern methods of treatment of late-stage ovarian cancer (III–IV) are based on the immediate and maximum surgical removal of all manifestations of the tumor process. However, in some cases, surgical treatment has to be performed after neoadjuvant chemotherapy. Differences in the effectiveness of treatment with both approaches are the subject of discussion in oncogynecology.

Aim. Analysis of overall survival and progression-free survival in patients with late-stage ovarian cancer (IIIC–IVB) depending on the timing and optimality of cytoreductive surgery.

Materials and methods. A retrospective analysis of 467 patients with stage III–IV ovarian cancer who received comprehensive treatment at the Primorsky Regional Oncological Dispensary in the period 2004–2021.

Results. Significant advantages in overall survival and progression-free survival were in patients with ovarian cancer of stages IIIC–IVB, who underwent primary cytoreduction (PCR), compared with patients who underwent interval cytoreduction. With suboptimal PCR volume, the overall survival rate is significantly lower than with full or optimal PCR. There is a tendency to better OS and IBD in patients with PCR in full and optimal volume, compared with patients who underwent PCR in full or optimal volume. Neoadjuvant chemotherapy in patients with serous ovarian carcinoma of low-grade IIIC–IVB stages significantly worsens immediate and long-term treatment results.

Conclusion. In patients with advanced ovarian cancer, performing primary cytoreduction in full or optimal volume is the main treatment. Neoadjuvant chemotherapy is justified only as a therapy of despair in severe general condition or extreme prevalence of the disease.

Keywords: ovarian cancer, common stages, primary and interval cytoreduction, neoadjuvant chemotherapy, overall survival, progression-free survival, bevacizumab

For citation: Zhurman VN, Nechushkina VM, Maslennikova AV. Prognostic significance of primary and interval cytoreductive surgery in late-stage ovarian cancer. A retrospective study. Journal of Modern Oncology. 2025;27(2):150–156. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203174

к лечению снижением риска послеоперационных осложнений, сохранением качества жизни больных, поскольку возникают возможности избежать комбинированных операций, наложения кишечных стом [8].

У больных с первичной оптимальной циторедукцией отмечаются существенно выше медианы продолжительности жизни – ПЖ (41 и 71,7 мес) и медианы ВБП (15 и 21,7 мес) в клиниках, которые позиционируют себя как проводящие агрессивную хирургию первичного рака яичников [9, 10]. Тем самым основная гипотеза исследований сравнения ОВ больных при распространенном раке яичников после ПЦР и после НАХТ заключается в лучшей ОВ и ВБП после операции ПЦР.

В опубликованных рандомизированных исследованиях, посвященных изучению ОВ и ВБП при раке яичников III–IV стадий, продемонстрированы низкие медианы ПЖ в группе ИЦР, но отмечено в последующем их улучшение – от 30 мес в 2010 г. до 43 мес в 2020 г. [4], что, возможно, связано с совершенствованием хирургических навыков и появлением новых противоопухолевых лекарственных препаратов. В работах I. Vergote и S. Kehoe и соавт. ОВ больных раком яичников III–IV стадий при НАХТ не уступала ОВ больных, которым проведена ПЦР [4]. Авторы считают, что в данной группе больных проведение НАХТ является приемлемым алгоритмом лечения.

Таким образом, отсутствие четких критериев для отбора больных первичным распространенным раком яичников поздних стадий для ПЦР требует дальнейших исследований для унифицирования хирургических подходов к лечению рака яичников поздних стадий.

Цель исследования – проанализировать общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) больных раком яичников поздних стадий (IIIC–IVB) в зависимости от сроков и оптимальности циторедуктивной операции.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ 467 больных с морфологически верифицированным диагнозом рака яичников IIIC–IVB стадий

проводился на базе онкологического отделения хирургических методов лечения в онкогинекологии ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» в период 2004–2021 гг. Критерии отбора для включения в исследование: эпителиальные формы рака яичников у больных, которым проводилось амбулаторное и/или стационарное лечение либо наблюдение в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер». Критерии исключения: отсутствие морфологической верификации диагноза, отказ от противоопухолевого лечения, включающего проведение хирургического вмешательства в разные сроки.

Данные включали следующее: дату постановки и снятия с учета, возраст, диагноз согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (С56), клиническую стадию заболевания, сроки и оптимальность хирургического вмешательства.

Данные о результатах наблюдения за больными, включенными в исследование, получали из амбулаторных карт, историй болезни и электронной программы «ОНКОР» (oncor.pkmiaс).

Обработка данных, расчеты и подготовка графического материала осуществлены при помощи пакета программ Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 26 в среде операционной системы Windows 11.

У больных первичным раком яичников IIIC–IVB стадий анализировали результаты лечения и выживаемость. Рассчитывали ОВ и ВБП с использованием таблиц дожития, метод Каплана–Мейера. Для попарного сравнения медиан выживаемости в группах использован лог-ранговый критерий. Относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) при сравнении выживаемости оценивали с помощью регрессионного однофакторного анализа Кокса. Значимость коэффициентов модели оценена по критерию Вальда. Для принятия решений о статистической значимости использован уровень значимости 0,05.

Медиана возраста больных составила 56,0 года. Большинство пациенток имели IIIC стадию заболевания – 343 (73,4%) из

467 больных, IV стадия – у 124 (26,6%) из 467 больных. У большинства больных встречалась серозная карцинома high-grade (345 из 467 больных; 73,9%), у 60 (12,8%) из 467 больных – серозная карцинома low-grade, у 47 (10,1%) из 467 больных – серозная карцинома без указания степени злокачественности.

Циторедуктивные операции заключались в максимальном удалении макроскопически определяемой опухоли. Объем остаточной опухоли определял оптимальность циторедукции: полная циторедукция – отсутствие макроскопически определяемых опухолевых очагов, оптимальная циторедукция – одна или более остаточных опухолевых очагов не более 1 см, неоптимальная циторедукция – остаточная опухоль более 1 см.

Стоит отметить, что у 319 (68,3%) из 467 больных лечение начиналось с ПЦР, но у 157 (49,2%) из 319 больных – в неоптимальном объеме, у 131 (41,1%) из 319 больных ПЦР выполнена в полном и оптимальном объеме. Отмечается высокий процент отсутствия данных в протоколах хирургического вмешательства о характере циторедуктивной операции и наличии или отсутствии остаточной макроскопической опухоли – у 36 (13,1%) из 454 больных. На долю ИЦР пришлось 31,7% (148 из 467 больных), их них 83% – в неоптимальном объеме (122 из 148 больных). Большинство пациенток получили ХТ в комбинации препаратов платины + таксаны – 335 (71,7%) из 467 больных. Косвенным признаком эффективности проведенного лечения является снижение онкомаркера СА-125: у данной группы больных медиана онкомаркера СА-125 до начала лечения составила 458,5 Ед/мл, а после проведенного комплексного первичного лечения – 14,6 Ед/мл.

Результаты

В группе больных с ПЦР отмечались преимущества в отношении ОВ: медиана ПЖ составила 70,0±8,0 мес, 5-летняя ОВ – 54,5±3,6%, у больных, которым выполнена ИЦР, медиана ПЖ составила 39,0±4,0 мес, 5-летняя ОВ – 29,6±4,4% ($p<0,001$, ОР 1,8, 95% ДИ 1,4–2,3); табл. 1, 2, рис. 1.

Кроме того, с высокой статистической значимостью различалась ВБП: у больных, которым выполнена ПЦР, медиана ВБП составила 22,0±2,1 мес, 5-летняя ВБП – 28,2±3,2%, у больных, которым выполнена ИЦР, медиана ВБП составила 15,0±0,7 мес, 5-летняя ВБП – 13,8±3,1% ($p<0,001$, ОР 1,6, 95% ДИ 1,3–2,0).

Больные серозным раком яичников low-grade имеют более благоприятный прогноз при низкой чувствительности к ХТ, что отличается от течения серозного рака яичников high-grade. Нами проанализирована ОВ и ВБП у больных серозной карциномой яичников high-grade и low-grade в зависимости от сроков выполнения циторедуктивной операции. Отмечено, что при выполнении ИЦР у больных серозной карциномой low-grade ОВ и ВБП достоверно ниже, чем при выполнении ПЦР: медиана ПЖ при ПЦР составляет 69,0±30,2 мес, 5-летняя ОВ – 47,8±9,0%, при ИЦР – 40,0±1,1 мес и 27,5±13,5% [$p=0,008$, ОР 1,54, 95% ДИ 1,54 (1,12–3,29)]; медиана ВБП при ПЦР составляет 20,0±1,4 мес, 5-летняя ВБП – 40,5±8,0%, при ИЦР – 15,0±1,0 мес и 9,4±8,9% [$p=0,040$, ОР 1,5, 95% ДИ 1,5 (1,1–3,3)]; табл. 3, 4, рис. 2.

Дальнейшему анализу подверглись больные раком яичников IIIC–IVB стадий, которые имели данные в протоколах операции о наличии остаточной опухоли – 430 (92,1%) из 467 больных, отсутствовали данные у 37 (7,9%) больных. ПЦР выполнены 288 (67,0%) из 430 больных, ИЦР – 142 (33,0%) из 430 больных. У больных раком яичников IIIC–IVB стадий, которым на I этапе выполнена циторедуктивная операция в полном или оптимальном объеме (т.е. без макроскопически определяемой остаточной опухоли или с остаточной опухолью до 1 см), отмечены преимущества в ОВ, медиана ПЖ выше на 38 мес, 5-летняя ОВ на 30,0% выше по сравнению с больными, которым выполнена ПЦР в неоптимальном объеме ($p<0,001$, ОР 2,5, 95% ДИ 1,7–3,8). В группе ИЦР также наблюдались преимущества в ОВ у больных с полным или оптимальным объемом вмешательства, медиана ПЖ выше на 21 мес, 5-летняя ОВ – на 17,0% по сравнению с больными, которым выполнена

Таблица 1. ОВ больных раком яичников IIIC–IVB стадий в зависимости от срока циторедукции
Table 1. OS of patients with ovarian cancer (OC) stages IIIC–IVB depending on the cytoreduction period

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p^*	ОР (95% ДИ)
ПЦР (1)	316	54,5±3,6	70,0±8,0	<0,001(1; 2)	С
ИЦР (2)	151	29,6±4,4	39,0±4,0		

*Здесь и далее в табл. 2, 5, 6 – уровень значимости для сравнения групп, в скобках указаны группы, с которыми производилось сравнение; здесь и далее в табл. 2–6, 9, 10: жирным шрифтом выделены статистически значимые ОР; С – константа, группа, с которой проводится сравнение.

Таблица 2. ВБП больных раком яичников IIIC–IVB стадий в зависимости от срока циторедукции
Table 2. PFS of patients with stage IIIC–IVB OC depending on the cytoreduction period

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p^*	ОР (95% ДИ)
ПЦР (1)	316	28,2±3,2	22,0±2,1	<0,001(1; 2)	С
ИЦР (2)	151	13,8±3,1	15,0±0,7		

Таблица 3. ОВ больных раком яичников IIIC–IVB стадий при серозной карциноме high-grade и low-grade в зависимости от срока циторедукции
Table 3. OS of patients with stage IIIC–IVB OC in high-grade and low-grade serous carcinoma depending on the cytoreduction period

Фактор	n	5-летняя выживаемость,% (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
Серозная карцинома high-grade					
ПЦР	226	49,6±4,8	63,0±9,1	0,001	С
ИЦР	119	29,3±5,1	38,0±4,4		1,71 (1,25–2,32)
Серозная карцинома low-grade					
ПЦР	48	47,8±9,0	69,0±30,2	0,008	С
ИЦР	12	27,5±13,5	40,0±1,1		1,54 (1,12–3,29)

Таблица 4. ВБП больных раком яичников IIIC–IVB стадий при серозной карциноме high-grade и low-grade в зависимости от срока циторедукции
Table 4. PFS of patients with stage IIIC–IVB OC in high-grade and low-grade serous carcinoma depending on the cytoreduction period

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
Серозная карцинома high-grade					
ПЦР	226	20,0±3,8	20,0±1,4	0,010	С
ИЦР	119	14,4±3,6	15,0±0,9		1,7 (1,3–2,3)
Серозная карцинома low-grade					
ПЦР	48	40,5±8,0	20,0±1,4	0,040	С
ИЦР	12	9,4±8,9	15,0±1,0		1,5 (1,1–3,3)

*Уровень значимости для сравнения групп.

ИЦР в неоптимальном объеме ($p<0,001$, ОР 3,3, 95% ДИ 2,2–5,0); табл. 5, 6, рис. 3.

Пациентки, которым выполнена ПЦР в полном и оптимальном объеме, прогрессировали после 1-й линии ХТ достоверно позже. В группе больных с ПЦР в полном и оптимальном объемах ВБП выше (медиана ВБП – 24,0±2,0 мес, 5-летняя ВБП – 43,2±5,9%), чем у больных, которым выполнена первичная неоптимальная циторедукция [медиана ВБП – 16,0±1,3 мес, 5-летняя ВБП – 12,3±3,3% ($p<0,001$; ОР 2,7, 95% ДИ 2,0–3,7)]. В группе больных с ИЦР не отмечалось статистически значимых различий ВБП в зависимости от оптимальности, но

Рис. 1. Выживаемость больных раком яичников IIIC–IVB стадий в зависимости от срока циторедукции.
Fig. 1. Survival of patients with OC stages IIIC–IVB depending on the cytorreduction period.

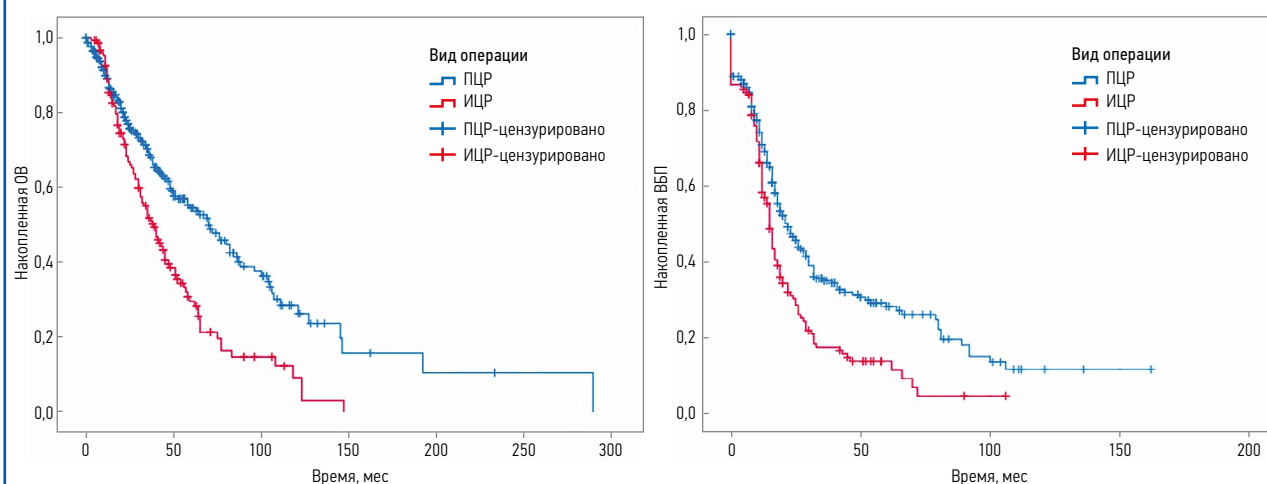


Рис. 2. Выживаемости больных раком яичников IIIC–IVB стадий при серозной карциноме high-grade в зависимости от срока циторедукции.
Fig. 2. Survival rates of stage IIIC–IVB OC patients with high-grade serous carcinoma depending on the cytorreduction period.

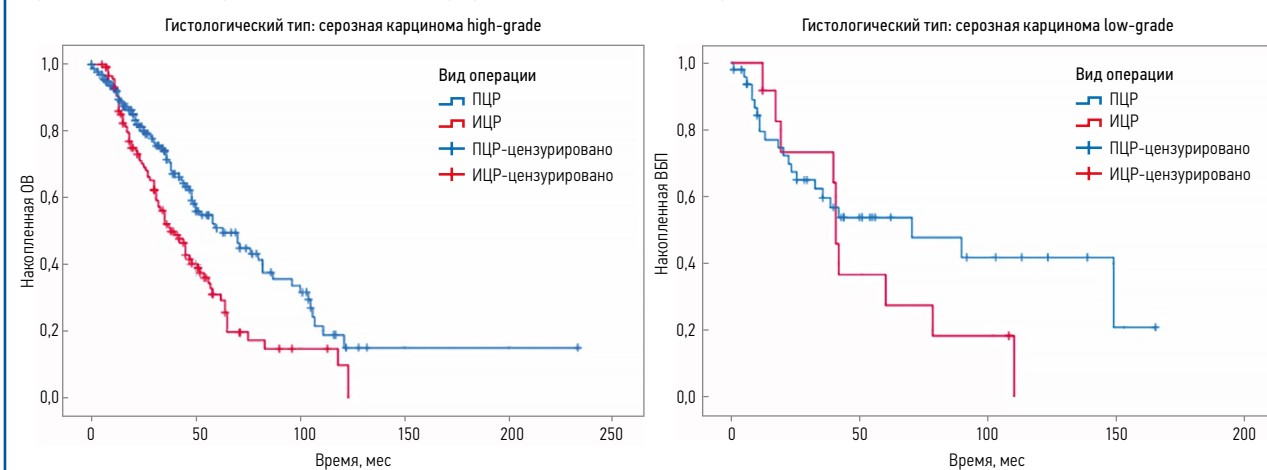


Таблица 5. ОБ больных раком яичников IIIC–IVB стадий в зависимости от срока и оптимальности циторедукции
Table 5. OS of patients with OC stages IIIC–IVB depending on the term and optimality of cytorreduction

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
ПЦР полная и оптимальная (1)	131	70,1±5,5	82,0±18,5	<0,001 (1; 2) <0,001 (1; 4)	С
ПЦР неоптимальная (2)	157	40,1±5,0	44,0±4,8	<0,001 (2; 1) 0,037 (2; 3)	2,5 (1,7–3,8)
ИЦР полная и оптимальная (3)	20	44,2±14,2	56,0±15,4	0,037 (2; 3) 0,027 (3; 4)	1,6 (0,8–3,4)
ИЦР неоптимальная (4)	122	27,2±4,7	35,0±3,4	<0,001 (4; 1) 0,027 (4; 3)	3,3 (2,2–5,0)

Примечание. Здесь и далее в табл. 6: приведены только статистически значимые различия.

Таблица 6. ВБП больных раком яичников IIIC–IVB стадий в зависимости от срока и оптимальности циторедукции
Table 6. PFS of patients with OC stages IIIC–IVB depending on the term and optimality of cytorreduction

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
ПЦР полная и оптимальная (1)	131	43,2±5,9	24,0±2,0	<0,001 (1; 2) <0,001 (1; 4)	С
ПЦР неоптимальная (2)	157	12,3± 3,3	16,0±1,3	<0,001 (2; 1)	2,7 (2,0–3,7)
ИЦР полная и оптимальная (3)	20	36,4±12,0	19,0±3,8	>0,05	1,6 (0,9–3,1)
ИЦР неоптимальная (4)	122	10,2±3,1	15,0±1,3	< 0,001 (4; 1)	2,8 (2,0–3,9)

Рис. 3. Выживаемость больных раком яичников IIIC–IVB стадий в зависимости от срока и оптимальности циторедукции.
Fig. 3. Survival of patients with stage IIIC–IVB OC depending on the timing and optimality of cytoreduction.

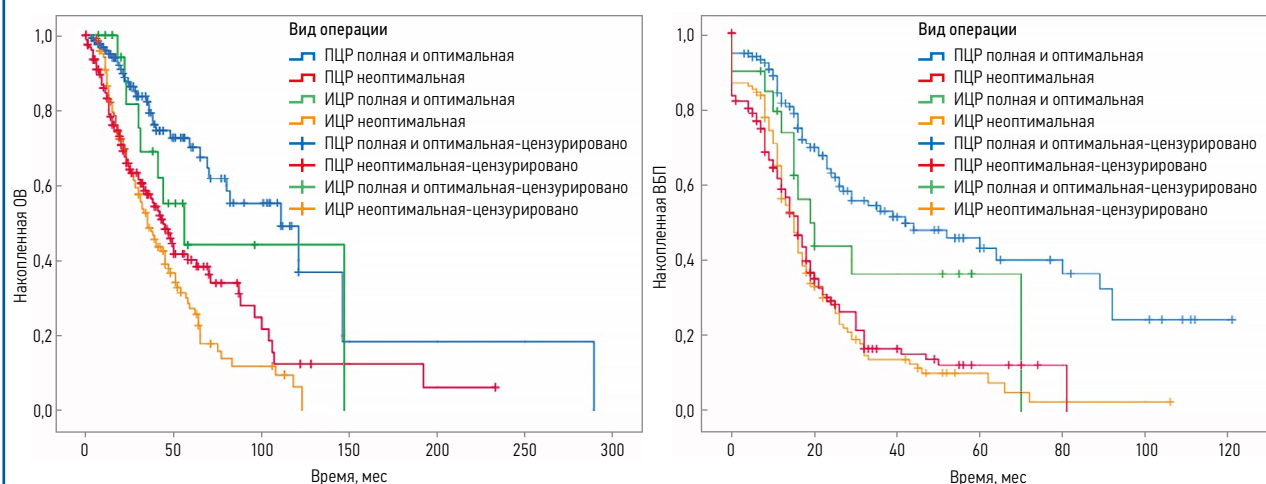


Таблица 7. ОБ больных раком яичников IIIC–IVB стадий группы высокого риска
Table 7. OS of patients with OC stage IIIC–IVB of the high-risk group

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
IV стадия + бев (1)	19	52,8±19,9	62,0±0,0	>0,05 со всеми	С
IV стадия без бев (2)	73	42,0±7,2	45,0±9,4	>0,05 со всеми	1,5 (0,7–2,9)
IIIC неоптимальные ПЦР и ИЦР + бев (3)	47	40,2±13,2	38,0±8,6	>0,05 со всеми	1,2 (0,6–2,6)
IIIC неоптимальные ПЦР и ИЦР без бев (4)	129	34,0±5,2	47,0±4,6	>0,05 со всеми	1,7 (0,9–3,4)

Примечание. Здесь и далее в табл. 8: *статистически значимых различий не обнаружено; бев – бевацизумаб.

Таблица 8. ВБП больных раком яичников IIIC–IVB стадий группы высокого риска
Table 8. PFS of patients with OC stage IIIC–IVB of the high-risk group

Фактор	n	5-летняя выживаемость, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
IV стадия + бев (1)	19	0,0	22,0±5,4	>0,05 со всеми	С
IV стадия без бев (2)	73	14,8±5,4	18,0±1,8	>0,05 со всеми	1,4 (0,7–3,0)
IIIC неоптимальные ПЦР и ИЦР + бев (3)	47	25,2±10,2	21,0±4,2	>0,05 со всеми	1,1 (0,5–2,7)
IIIC неоптимальные ПЦР и ИЦР без бев (4)	129	10,7±4,0	16,0±1,1	>0,05 со всеми	1,7 (0,9–3,4)

наблюдалась тенденция в отношении лучшей ВБП у больных с ИЦР в полном или оптимальном объеме (см. табл. 6, рис. 3).

В табл. 7 и 8 представлены результаты анализа ОБ и ВБП у больных раком яичников IIIC–IVB стадий группы высокого риска – больные с IV стадией, с IIIC стадией, которым выполнена ПЦР в неоптимальном объеме, и все пациенты, которым выполнена ИЦР. Оценивались ОБ и ВБП в группе больных при добавлении бевацизумаба (7,5–15 мг/кг 1 раз в 21 день) к 1-й линии ХТ с последующим введением в монорежиме, всего 22 введения (или до прогрессирования или непереносимой токсичности, если они наступят раньше), и в группе больных, которым бевацизумаб не назначался. Значимых различий в ОБ и ВБП в сравниваемых группах не получено (рис. 4).

Поскольку ПЦР и ИЦР оказывали достоверно значимое влияние на ОБ и ВБП, проведен многофакторный анализ, который показал, что при выполнении ПЦР риск смерти снижался на 50,0% (95% ДИ для ОР 0,4–0,7) по сравнению с больными с ИЦР. У больных с выполненной ПЦР риск прогрессирования снижался на 30,0% (95% ДИ для ОР 0,5–0,8) по сравнению с больными с ИЦР (табл. 9, 10).

Обсуждение

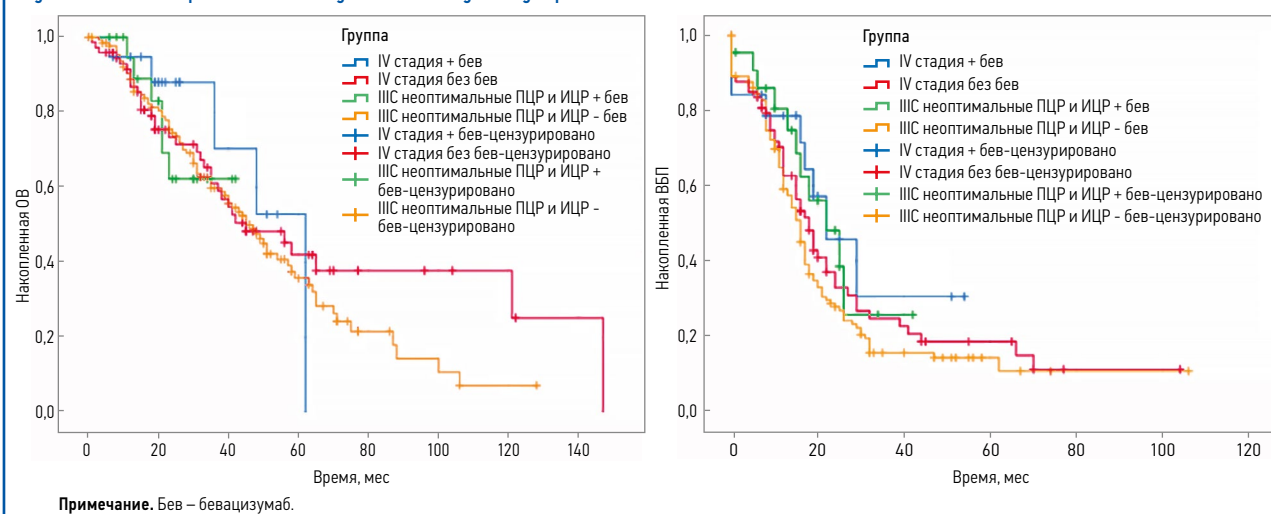
В проведенных трех крупных рандомизированных исследованиях не получено достоверных преимуществ в ОБ и ВБП у больных с ПЦР по сравнению с больными, которым хирургическое лечение проведено после НАХТ [3, 10, 11]. В исследовании A. Fagotti и соавт. медиана ВБП и ПЖ составили 15,0 и 41,0 мес при ПЦР, 14,0 и 43,0 мес при НАХТ соответственно

(ОР 1,05, 95% ДИ 0,77–1,44; $p=0,73$; ОР 1,12, 95% ДИ 0,76–1,65; $p=0,56$) [11]. В исследовании S. Kehoe и соавт. медиана ПЖ составила 22,6 мес при ПЦР по сравнению с 24,1 мес при НАХТ (95% ДИ 0,72–1,05 для ОР 0,87–0,98) [4]. При этом, по данным D. Chi и соавт., медиана ВБП и ПЖ составила 17,0 и 50,0 мес соответственно при обоих методах лечения [3], а по результатам А.С. Тюляндиной медиана ВБП при ПЦР составила 15,6 мес, после ИЦР – 11,5 мес ($p=0,002$; ОР 0,61, 95% ДИ 0,39–0,81); медиана ПЖ – 57,6 мес при ПЦР и 38,0 мес при ИЦР ($p=0,04$; ОР 0,64, 95% ДИ 0,41–0,99) [12].

Тем не менее многие крупные онкологические центры предпочитают начинать лечение с выполнения циторедуктивной операции с максимальным удалением всех макроскопически определяемых опухолевых очагов. В нашей работе достоверные преимущества в ОБ и ВБП отмечены у больных раком яичников IIIC–IVB стадий, которым выполнена ПЦР, по сравнению с больными, которым хирургическое лечение проведено после НАХТ ($p<0,001$; ОР 1,8, 95% ДИ 1,4–2,3 для ОБ; $p<0,001$; ОР 1,6, 95% ДИ 1,3–2,0 для ВБП). Всего у 319 (68,3%) из 467 больных лечение начиналось с ПЦР, у 157 (49,2%) из 319 больных объем операции являлся неоптимальным. Частота ПЦР в полном и оптимальном объеме составила 41,1%, при этом проведение НАХТ не увеличило частоту полных и оптимальных циторедукций (13,5%).

В международных исследованиях EORTC, CHORUS и по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», на долю первичных оптимальных циторедукций пришлось 38,2, 43,1 и 20,4% и интервальных оптимальных – 81,0, 67,7 и 66,7%

Рис. 4. Выживаемость больных раком яичников IIIC–IVB стадий группы высокого риска.
Fig. 4. Survival rate of patients with OC stages IIIC–IVB of high-risk group.



операций соответственно [2, 10, 11]. В наших исследованиях низкий процент полных и оптимальных ИЦР, вероятно, обусловлен тем, что в течение долгого времени врачи нашего региона воспринимали ИЦР как операцию, направленную на удаление первичного очага, ограничиваясь зачастую лапаротомией, экстирпацией матки с придатками, оменэктомией. В последние годы данный подход изменился, при этом максимальные преимущества в ОБ и ВБП имелись у больных с полной и оптимальной ПЦР (медиана ПЖ – $82,0 \pm 18,5$ мес, 5-летняя ОБ – $70,1 \pm 5,5\%$; медиана ВБП – $24,0 \pm 2,0$ мес, 5-летняя ВБП – $43,2 \pm 5,9\%$) по сравнению с больными, которым выполнена неоптимальная ПЦР (медиана ПЖ – $44,0 \pm 4,8$ мес, 5-летняя ОБ – $40,1 \pm 5,0\%$; медиана ВБП – $16,0 \pm 1,3$ мес, 5-летняя ВБП – $12,3 \pm 3,3\%$; $p < 0,001$; ОР 2,5, 95% ДИ 1,7–3,8 для ОБ; $p < 0,001$; ОР 2,7, 95% ДИ 2,0–3,7 для ВБП) и ИЦР в неоптимальном объеме (медиана ПЖ – $35,0 \pm 3,4$ мес, 5-летняя ОБ – $27,2 \pm 4,7\%$; медиана ВБП – $15,0 \pm 1,3$ мес, 5-летняя ВБП – $10,2 \pm 3,1\%$; $p < 0,001$; ОР 3,3, 95% ДИ 2,2–5,0 для ОБ; $p < 0,001$; ОР 2,8, 95% ДИ 2,0–3,9 для ВБП).

В исследованиях EORTC, CHORUS, SCORPION и по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (2006–2017 г.) медиана ПЖ у больных с полной и оптимальной ПЦР составила 29,0, 22,6, 41,0 и 57,6 мес соответственно. В работе D. Chi и соавт. с включением 285 больных раком яичников IIIC–IV стадий число оптимальных циторедукций составило 71,0%, медиана ПЖ больных в данной группе – 71,7 мес [3]. В исследованиях EORTC, CHORUS, SCORPION и по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» медиана ВБП у больных с полной и оптимальной ПЦР составила 12,0, 10,7, 15,0 и 11,5 мес соответственно. В работе D. Chi и соавт. медиана ВБП у больных с оптимальной циторедукцией составила 21,7 мес. В группе полных и оптимальных ИЦР по нашим результатам медиана ПЖ составила $56,0 \pm 15,4$ мес, 5-летняя ОБ – $44,2 \pm 14,2\%$, медиана ВБП – $19,0 \pm 3,8$ мес и 5-летняя ВБП – $36,4 \pm 12,0\%$; в исследованиях EORTC, CHORUS, SCORPION и по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» медиана ПЖ составила 30,0, 24,1, 43,0 и 38,0 мес и медиана ВБП – 12,0, 10,7, 14,0 и 11,5 мес соответственно. В работе D. Chi и соавт. медиана ПЖ составила 42,9 мес, а медиана ВБП – 13,9 мес в аналогичной группе больных. Столь высокие показатели ОБ и ВБП в нашем исследовании, полученные для пациенток с ПЦР, вероятно, обусловлены более тщательным отбором пациентов на ПЦР и более новыми данными, полученными до 2021 г. В целом многофакторный анализ подтвердил, что выполнение ПЦР снижает риск смерти на 50,0% (95% ДИ для ОР 0,4–0,7) и риск прогрессирования – на 30,0% (95% ДИ для ОР 0,5–0,8) по сравнению с ИЦР. Такие же данные продемонстрированы в диссертационной работе А.С. Тюляндиной [3, 12–14].

В наших исследованиях у больных раком яичников IIIC–IVB стадий наблюдалась более высокая эффективность ПЦР

Таблица 9. ОБ больных раком яичников IIIC–IVB стадий в зависимости от сроков циторедукции (многофакторный анализ)
Table 9. OS of patients with stage IIIC–IVB OC depending on the timing of cytoreduction (multivariate analysis)

Фактор	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)
ПЦР	<0,001	0,5 (0,4–0,7)
ИЦР	–	С

Примечание. Здесь и далее в табл. 10: С – константа, группа, с которой проводится сравнение.

Таблица 10. ВБП больных раком яичников IIIC–IVB стадий в зависимости от сроков циторедукции (многофакторный анализ)
Table 10. PFS of patients with OC stages IIIC–IVB depending on cytoreduction terms (multivariate analysis)

Фактор	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)
ПЦР	<0,001	0,7 (0,5–0,8)
ИЦР	–	С

по сравнению с ИЦР. У больных после ПЦР медиана ПЖ выше на 31,0 мес, 5-летняя ОБ – на 24,9% ($p < 0,001$) и медиана ВБП – на 7,0 мес, 5-летняя ВБП – на 14,4% ($p < 0,001$). При этом у больных с ПЦР в неоптимальном объеме достоверно ниже медиана ПЖ на 12,0 мес, чем у больных после НАХТ в полном или оптимальном объеме ($p = 0,037$). У больных раком яичников IIIC–IVB стадий, которым выполнена ПЦР в полном и оптимальном объеме, рецидив случался на 5,0 мес позже, чем после ИЦР в полном или оптимальном объеме ($p < 0,001$). Проведение НАХТ больным серозной карциномой яичников low-grade IIIC–IVB стадий достоверно ухудшает медиану ПЖ на 29,0 мес ($p = 0,008$) и медиану ВБП на 5,0 мес ($p = 0,040$) [10, 15].

Закключение

ОБ пациенток, которым выполнена ПЦР в полном или оптимальном объеме, оказалась достоверно выше, чем у больных с ИЦР в полном или оптимальном объеме. У пациенток с ПЦР отмечены преимущества в ВБП по сравнению с пациентками с ИЦР. Также статистически значимо различались между собой по ВБП группы больных, которым выполнена ПЦР в полном или оптимальном объеме, и группы больных с ПЦР в неоптимальном объеме. У больных группы высокого риска прогрессирования не отмечено достоверных преимуществ от добавления бевацизумаба.

У больных раком яичников IIIC–IVB стадий выполнение НАХТ должно рассматриваться как терапия отчаяния, во всех остальных случаях рекомендовано выполнение ПЦР с максимальным удалением всех проявлений болезни.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. В.Н. Журман – написание, разработка дизайна, сбор и обработка материала; В.М. Нечушкина – редактирование текста, общее руководство; А.В. Масленникова – редактирование текста, общее руководство.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. V.N. Zhurman – writing, design development, collection and

processing of material; V.M. Nechushkina – text editing, general guidance; A.V. Maslennikova – text editing, general guidance.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bercow A, Stewart T, Bregar AJ. Utilization of Primary Cytoreductive Surgery for Advanced-Stage Ovarian Cancer. *JAMA Net Open*. 2024;17(10):2439893. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.39893
- Клинические рекомендации. Рак яичников, рак маточной трубы, первичный рак брюшины. 2020 г. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Под ред. А.Д. Каприн. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/13/1326_kr20C48C56C57MZ.pdf. Ссылка активна на 12.12.2023 [Clinical guidelines. Ovarian cancer, fallopian tube cancer, primary peritoneal cancer. 2020. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. Edited by AD Kaprin. Available at: http://disuria.ru/_ld/13/1326_kr20C48C56C57MZ.pdf. Accessed: 12.12.2023 (in Russian)].
- Chi DS, Musa F, Dao F. 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). *Gynecol Oncol*. 2012;124(1):10–4. DOI:10.1016/j.jgyno.2011.08.014
- Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386:249–57. DOI:10.1016/S0140-6736(14)62223-6
- Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(11):1657–64. DOI:10.1136/ijgc-2020-001640
- Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2006;106(9):1933–9. DOI:10.1002/cncr.21845
- Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Покатаев И.А., и др. Критерии отбора больных с высоким шансом достижения оптимальной и полной циторедукции. *Злокачественные опухоли*. 2017;7(4):53–62 [Rumyantsev AA, Tjulandina AS, Pokataev IA, et al. Criteria for selection of patients with high chance of complete or optimal debulking in advanced ovarian cancer. *Malignant Tumours*. 2017;7(4):53–62 (in Russian)].
- Gu H, Zhou R, Ni J, et al. The value of secondary adjuvant chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a case-control study post GOG-0213 trial. *Ovarian Reserve*. 2020;13(1):70.
- Городнова Т.В., Котив Х.Б., Петрик С.В., и др. Циторедуктивные операции при раке яичников: обзор литературы и анализ опыта клиники за тринадцать лет. *Вопросы онкологии*. 2018;3:353–65 [Gorodnova TV, Kotiv KhB, Petrik SV, et al. Tsitoreduktivnye operatsii pri rake iaichnikov: obzor literatury i analiz opyta kliniki za trinaatsat let. *Voprosy onkologii*. 2018;3:353–65 (in Russian)].
- Mueller JJ, Zhou QC, Iasonos A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center. *Gynecol Oncol*. 2016;140(3):436–42. DOI:10.1016/j.jgyno.2016.01.008
- Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): final analysis of perioperative outcome. *Eur J Cancer*. 2016;59:22–33. DOI:10.1016/j.ejca.2016.01.017
- Тюляндина А.С. Клинические и биологические основы выбора рациональной терапии распространенного рака яичников: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018 [Tjulandina AS. Klinicheskie i biologicheskie osnovy vybora ratsionalnoi terapii rasprostranennogo raka iaichnikov : dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2018 (in Russian)].
- Максимов С.Я., Соболев И.В., Хаджимба А.С., и др. Циторедуктивные операции в онкогинекологии. *Практическая онкология*. 2016;17(3):184–99 [Maksimov SYa, Sobolev IV, Khadzhimba AS, et al. Tsitoreduktivnye operatsii v onkoginekologii. *Prakticheskaja onkologija*. 2016;17(3):184–99 (in Russian)].
- Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(12):1702–10. DOI:10.1245/s10434-006-9058-0
- Журман В.Н. Оценка эффективности лечения пациенток с раком яичников IIВ–IIIB стадий. *Казанский медицинский журнал*. 2024;105(4):543–50 [Zhurman VN. Evaluation of the treatment effectiveness in patients with stage IIB–IIIB ovarian cancer. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(4):543–50 (in Russian)]. DOI:10.17816/KMJ624991

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.01.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 06.06.2025



OMNIDOCTOR.RU