

# Хирургическое лечение больных с рецидивами рака яичников: обзор литературы

О.А. Егенов<sup>✉1</sup>, И.С. Стилиди<sup>1-3</sup>, А.С. Тюляндина<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Провести анализ имеющихся в современной литературе данных о роли повторной циторедукции при комплексном лечении рецидивов рака яичников (РЯ).

**Материалы и методы.** Поиск источников производился в системах Clinicaltrials.gov, PubMed, Medline, NCCN, Scopus, GynecolOncol, Elibrary. В написании обзора литературы использован 31 источник, опубликованный с января 1989 г. по декабрь 2020 г.

**Результаты.** Основным методом лечения рецидивов РЯ является проведение системной химиотерапии. Роль хирургического лечения активно обсуждается на протяжении нескольких десятков лет. Выполнение оперативного вмешательства с последующей химиотерапией, согласно имеющимся данным ретроспективных проспективных рандомизированных исследований, оказало благоприятное влияние на отдаленные результаты лечения при условии достижения полной циторедукции в сравнении только с системным лечением платиночувствительного рецидива РЯ. Валидированная прогностическая модель помогает обеспечить селекцию пациентов, подходящих для оперативного лечения, следовательно, правильный отбор на повторную циторедукцию имеет первостепенное значение для выявления больных с высоким шансом достижения полной циторедукции, что снижает количество неэффективных операций у пациенток с резидуальной опухолью.

**Заключение.** Полная циторедукция всех макроскопически определяемых рецидивных опухолевых очагов в комбинации с последующей системной химиотерапией сопровождается улучшением времени без прогрессирования и продолжительности жизни у тщательно отобранной группы пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ. Повторная циторедукция при платинорезистентных и платинорезистентных рецидивах ухудшает прогноз и не приводит к увеличению показателей выживаемости. Селекция пациенток является ключевым моментом при повторной циторедуктивной операции. Выбор методики селекции больных находится в процессе обсуждения. Планирование лечения всех пациенток с рецидивом РЯ следует обсуждать на мультидисциплинарных консилиумах с участием специалистов смежных специальностей, а при рассмотрении хирургической опции лечения – выполнять ее в крупных центрах, обладающих большим опытом хирургического лечения РЯ, его рецидивов и выполнения сложных мультиорганных резекций.

**Ключевые слова:** обзор, рак яичников, бесплатиновый интервал, платиночувствительный рецидив, платинорезистентный рецидив, платинорезистентный рецидив, вторичная циторедукция

**Для цитирования:** Егенов О.А., Тюляндина А.С., Стилиди И.С. Хирургическое лечение больных с рецидивами рака яичников: обзор литературы. Современная Онкология. 2021;23(4):638–644. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201223

## Введение

Рак яичников (РЯ) является одной из ведущих причин смерти от злокачественных новообразований органов репродуктивной системы, от которых ежегодно умирают более 180 тыс. женщин во всем мире [1]. Одной из основных клинических проблем является лечение рецидивов РЯ, которые возникают примерно у 75% женщин в течение 2 лет с момента постановки диагноза [2]. Прогрессирование заболевания может проявляться в виде локорегионарного рецидива [тазовый рецидив, поражение брюшины малого таза и брюшной полости, забрюшинных и тазовых лимфатических узлов (ЛУ), метастазы (мтс) по капсуле печени и селезенки],

или отдаленного метастазирования (поражение плевры с формированием выпота, паренхимы печени, селезенки, легких, других групп ЛУ и головного мозга), или сочетания того и другого. Наиболее распространенными локализациями рецидива являются малый таз и брюшина [3].

О роли и месте хирургического лечения при рецидиве РЯ ведутся дискуссии на протяжении последних 30 лет. Химиотерапия (ХТ) в настоящее время является основным методом лечения больных с рецидивом РЯ [4]. Тем не менее все большее число данных подтверждает, что вторичная циторедукция (ВЦ) улучшает продолжительность жизни (ПЖ) у правильно отобранной популяции пациенток, страдающих

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Егенов Омар Алиевич – аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения №6 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: egenov.omar@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8681-7905

Стилиди Иван Сократович – акад. РАН, проф., д-р мед. наук, зав. онкологическим отделением хирургических методов лечения №6, дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», зав. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0493-1166; SPIN-код: 9622-7106

Тюляндина Александра Сергеевна – д-р мед. наук, зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6104-7473; SPIN-код: 4848-7126

✉Omar A. Egenov – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: egenov.omar@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8681-7905

Ivan S. Stilidi – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0493-1166; SPIN code: 9622-7106

Aleksandra S. Tyulyandina – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6104-7473; SPIN code: 4848-7126

# Surgical treatment of recurrent ovarian cancer: A review

Omar A. Egenov<sup>✉1</sup>, Ivan S. Stilidi<sup>1-3</sup>, Aleksandra S. Tyulyandina<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To analyze the data available in the modern literature on the role of repeated cytoreduction in the complex treatment of relapses ovarian cancer (OC).

**Materials and methods.** Sources were searched in the following systems Clinicaltrials.gov, PubMed, Medline, NCCN, Scopus, Gynecol Oncol, Elibrary. After analyzing the literature review, 31 sources were used, published from January 1989 to December 2020.

**Results.** The main method of treatment relapses of OC is administration of systemic chemotherapy. The role of surgical treatment has been actively discussed for several decades. According to the available data of retrospective, prospective, randomized trials, performing surgery following chemotherapy had a favorable effect on the long-term results of treatment just in case of achieving complete cytoreduction in comparison with only chemotherapeutic treatment of platinum-sensitive recurrence of OC. A validated prognostic model helps to perform the selection of suitable patients for surgical treatment, therefore, the correct selection for secondary cytoreduction allows to identify the patients with a high chance of achieving complete cytoreduction, which reduces the number of ineffective operations in patients with residual tumors.

**Conclusion.** Complete cytoreduction of all macroscopically detectable recurrent tumor lesions in combination with subsequent systemic chemotherapy leads to an improvement in progression-free survival and life expectancy in a carefully selected group of patients with platinum-sensitive recurrent OC. Secondary cytoreduction in platinum-refractory and platinum-resistant relapses deteriorates the prognosis and doesn't lead to an increase in survival rates. Patient selection is the key point in secondary cytoreductive surgery. The choice of the methodology of selection of patients is in the process of discussion. When planning treatment, all patients with recurrent OC should be discussed at multidisciplinary teams with the participation of specialists in related specialties. Considering a surgical treatment option should be performed it in large centers with extensive experience in the surgical treatment of OC, relapses, performing complex multi-organ resections.

**Keywords:** review, ovarian cancer, platinum-free interval, platinum-sensitive recurrence, platinum-resistant recurrence, platinum-refractory recurrence, secondary cytoreduction

**For citation:** Egenov OA, Tyulyandina AS, Stilidi IS. Surgical treatment of recurrent ovarian cancer: A review. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):638–644. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201223

рецидивом РЯ, при условии достижения полной циторедукции [5–7]. Медиана ПЖ после полной ВЦ по данным различных отчетов составляет 42,3–63,2 мес, а процент полных циторедукций – от 41,5 до 76,7% [8–12].

**Цель исследования** – сбор доступных доказательств о пользе хирургического лечения и оценка влияния размера резидуальной опухоли на время без прогрессирования (ВБП) и ПЖ при рецидиве РЯ. Поиск источников производился в системах Clinicaltrials.gov, PubMed, Medline, NCCN, Scopus, GynecolOncol, Elibrary. В написании обзора литературы использован 31 источник, опубликованный с января 1989 г. по декабрь 2020 г.

## Критерии и прогностические модели для отбора больных с высоким шансом достижения полной повторной циторедуктивной операции при рецидиве РЯ

В 1998 г. 2-й Международный консенсус по РЯ предложил следующие критерии для оптимальных кандидатов на ВЦ [13]:

- 1) ВБП > 12 мес;
- 2) ответ на терапию 1-й линии;
- 3) возможная полная циторедукция на основе предоперационной оценки;
- 4) удовлетворительный статус по шкале ECOG;
- 5) молодой возраст.

Однако это утверждение основывалось скорее на мнениях экспертов, чем на достоверных данных, в связи с чем члены Немецкой экспертной группы Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian (AGO-OVAR) решили провести ретроспективное многоцентровое исследование AGO-OVAR DESKTOP, в котором участвовали 267 пациенток из 25 различных центров Германии и Швейцарии, перенесших ВЦ по поводу первого рецидива РЯ с января 2000 по декабрь 2003 г. В 85,8% случаев больным была проведена

платиносодержащая ХТ 1-й линии. У 168 (62,9%) пациенток время от окончания первичного лечения составило 12 мес и более, у 23,6% – 6–12 мес, а у 13,5% не превышало 6 мес. В 73,4% случаев рецидив локализовался за пределами таза. Полная ВЦ достигнута у 133 (49,8%) больных. У 46,8% пациенток проведена послеоперационная ХТ 2-й линии на основе препаратов платины. Медиана времени наблюдения после ВЦ составила 19 мес. Факторами, связанными с достижением полной циторедукции при многофакторном анализе, являлись: общий статус пациентки по шкале ECOG 0 баллов (отношение шансов – ОШ 2,65;  $p < 0,001$ ), отсутствие асцита на момент рецидива  $\geq 500$  мл (ОШ 5,08;  $p < 0,001$ ), отсутствие резидуальной опухоли после первичной циторедукции (ОШ 2,46;  $p < 0,001$ ) или I/II стадия РЯ по FIGO для пациенток, у которых отсутствовали данные о результатах первичного хирургического лечения и резидуальной опухоли (ОШ 1,87;  $p = 0,036$ ). При соблюдении всех вышеперечисленных критериев вероятность достижения полной ВЦ составляет 79%. ПЖ пациенток после полной ВЦ была более чем в 2 раза выше по сравнению с ПЖ больных после неполной ВЦ (медиана ПЖ 45,2 мес против 19,7 мес соответственно; относительный риск – ОР 3,71; 95% доверительный интервал – ДИ 2,27–6,05;  $p < 0,0001$ ). Размер резидуальной опухоли не повлиял на выживаемость больных в группе неполной циторедукции. При наличии остаточной опухоли диаметром 1–10 мм и >10 мм медиана ПЖ пациенток составила 19,6 и 19,7 мес соответственно (ОР 0,84; 95% ДИ 0,51–1,40;  $p = 0,502$ ) [7].

Исследователи не остановились на достигнутом. Р. Harter и соавт. в международном многоцентровом исследовании DESKTOP II проспективно валидировали предиктивные факторы, продемонстрировавшие значимость в многофакторном анализе, на основании которых осуществлялся отбор в исследование. При наличии всех 3 критериев, предска-

зывают полную циторедукцию, больные расценивались как AGO score (+) и AGO score (-) при несоответствии хотя бы 1 из 3 вышеперечисленных критериев. С августа 2006 по март 2008 г. 46 международных центров зарегистрировали 516 пациенток с 1 или 2-м платиночувствительным рецидивом РЯ. У 129 из 261 AGO score (+) больных произошел первый рецидив, и они составили основную когорту исследования. Большинство пациенток (81,4%) получили ХТ 1-й линии на основе платины и таксанов. Среднее время с момента окончания предыдущей терапии – 25,3 мес. В 62% случаев рецидив локализовался в тазу. Частота полной циторедукции у всех AGO score (+) пациенток составила 75% (95% ДИ 67–82%; 111 из 148) и 76% (95% ДИ 69–83%; 98 из 129) в основной группе исследования с 1-м рецидивом. В группе AGO score (-) больных (n=255) у 198 пациенток развился 1-й рецидив, у 57 – 2-й рецидив РЯ. Циторедуктивные операции выполнены у 64 (32%) AGO score (-) больных с первым рецидивом РЯ и у 16 (28%) AGO score (-) пациенток со 2-м рецидивом РЯ. Полная циторедукция достигнута у 40 (63%) из 64 AGO score (-) пациенток с 1-м рецидивом и у 11 (69%) из 16 AGO score (-) больных со 2-м рецидивом РЯ. Частота осложнений была умеренной, включая повторные операции у 11% и периоперационную летальность у 0,8% больных [14].

На основании проведенного анализа была создана шкала, получившая название «AGO score» (табл. 1).

Множество исследований подтвердило высокую вероятность выполнения полной циторедукции у AGO score (+) пациенток, однако, напротив, также ряд авторов сообщили о высоком уровне ложноотрицательных результатов данной шкалы [15, 16].

В 2006 г. D. Chi и соавт. опубликовали ретроспективную работу, в которой проанализированы результаты лечения 153 пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ, перенесших ВЦ в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна-Кеттеринга (MSKCC) с 1987 по 2001 г. [17]. Полная ВЦ выполнена 62 (41%) больным. У 82 (54%) пациенток опухоль локализовалась в малом тазу. При многофакторном анализе отмечено, что на ПЖ больных после ВЦ статистически значимо влияли время от окончания первичного лечения ( $p=0,004$ ), количество рецидивных опухолевых очагов ( $p=0,01$ ) и размер остаточной опухоли после ВЦ ( $p<0,001$ ). При медиане времени наблюдения после ВЦ, равной 36,9 мес, медиана ПЖ составила 41,7 мес (95% ДИ 36,0–47,2 мес). Было показано, что, чем длиннее светлый промежуток после окончания ХТ 1-й линии, тем больше ПЖ: если время от окончания первичного лечения и до развития рецидива составляло 6–12 мес, то медиана ПЖ больных после ВЦ равнялась 30 мес; при возникновении рецидива в сроках 13–30 мес и более 30 мес с момента завершения первичного лечения медиана ПЖ пациенток равнялась 39 и 51 мес соответственно ( $p=0,005$ ). Количество рецидивных опухолевых очагов также оказывало влияние на выживаемость больных: при наличии у больной 1 рецидивного опухолевого очага медиана ПЖ после ВЦ равнялась 60 мес; нескольких рецидивных опухолевых очагов – уменьшалась до 42 мес, а при наличии канцероматоза медиана ПЖ составляла всего лишь 28 мес ( $p<0,001$ ). Аналогично размер резидуальной опухоли после ВЦ ассоциировался с длительностью ПЖ пациенток: при наличии остаточной опухоли после ВЦ диаметром менее 0,5 см медиана ПЖ больных составляла 56 мес, более 0,5 см – вдвое меньше – только 27 мес ( $p<0,001$ ) [17]. Авторы подчеркнули, что ВБП и количество рецидивных опухолевых очагов следует использовать в качестве критериев отбора больных на ВЦ при рецидиве РЯ (табл. 2).

Значимое количество метастазов по брюшине, ассоциированных с неполной циторедукцией, –  $\geq 20$  рецидивных очагов. Для пациенток с несколькими рецидивными очагами и ВБП 6–12 мес или с карциноматозом и ВБП 13–30 мес ВЦ может быть рассмотрена, и решение может быть индивидуализировано на основе различных факторов, таких как

**Таблица 1. Шкала AGO score [16]**  
**Table 1. The AGO score scale [16]**

AGO score (+)	AGO score (-)
ВБП > 6 мес	Несоответствие любому из перечисленных критериев
Статус по шкале ECOG – 0 баллов на момент рецидива	
Полная первичная циторедукция или ранняя стадия заболевания (FIGO I/II)	
Отсутствие асцита или его объем < 500 мл	
<b>Примечание.</b> Пациентке может быть выполнена ВЦ при соответствии всем перечисленным критериям (вероятность достижения полной циторедукции составляет 75%).	

**Таблица 2. Критерии центра им. Слоуна-Кеттеринга для отбора больных на ВЦ при рецидиве РЯ [17]**  
**Table 2. Memorial Sloan-Kettering criteria for patient selection for secondary cytoreduction in recurrent OC [17]**

ВБП	Один рецидивный очаг	Несколько рецидивных очагов	Карциноматоз ( $\geq 20$ рецидивных очагов)
6–12 мес	+	+/-	-
12–30 мес	+	+	+/-
>30 мес	+	+	+
<b>Примечание:</b> «+» – ВЦ рекомендуется, «+/-» – ВЦ рассматривается, «-» – ВЦ не рекомендуется.			

точное ВБП, размеры опухоли, возраст больной, сопутствующие заболевания, статус ECOG, пожелания пациентки и доступ к экспертным центрам с большим хирургическим опытом [17].

В 2012 г. W.-J. Tian и соавт. создали математически обоснованную модель [18]. Исследователи, стремясь лучше оценить факторы, связанные с полной ВЦ, провели международное исследование, проанализировав 9 ранее опубликованных работ. В метаанализ включены результаты лечения 1075 пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ, перенесших ВЦ в 7 мировых центрах. Полная циторедукция достигнута у 434 (40%) больных, причем этот показатель варьировал от 8,3 до 65,9%, в зависимости от медицинского учреждения. Проведенный многофакторный анализ продемонстрировал, что полная ВЦ ассоциировалась с 6 факторами: стадия по классификации FIGO, наличие резидуальной опухоли после первичной циторедукции, ВБП, оценка по шкале ECOG, уровень СА-125 и наличие асцита на момент выявления рецидива. Каждый показатель оценивался по бальной системе от 0 до 3 (табл. 3).

В результате группа низкого риска с большей вероятностью достигнет полной ВЦ. Несмотря на высокую чувствительность данной модели (83,3%), специфичность составила всего 57,6%, что было ассоциировано с высоким уровнем ложноотрицательных результатов [15, 16, 18].

R. Cowan и соавт. в 2017 г. опубликовали весьма интересное исследование, где для прогнозирования полной циторедукции ретроспективно применили критерии MSK, AGO score и модель Tian в популяции больных (n=214) с платиночувствительным рецидивом РЯ [19]. Все три модели продемонстрировали высокую частоту прогнозирования полной циторедукции – 87–88%. Однако точность AGO score была намного ниже, чем у моделей MSK и Tian, – 49, 86 и 88% соответственно. У 13 из 15 AGO score (-) пациенток достигнута полная циторедукция. Из 4 больных, отнесенных к «группе высокого риска» в соответствии с моделью Tian, полная циторедукция достигнута только у 1 пациентки. Послеоперационных летальных исходов не зафиксировано. При сравнении моделей AGO и Tian с MSK-критериями  $p$ -значения теста Mc Nemar были <0,001 и 0,366 соответственно. Это означает, что MSK-критерии хорошо согласуются с моделью

**Таблица 3. Модель Tian для прогнозирования полной ВЦ при рецидиве РЯ [18]**  
**Table 3. Tian model for predicting complete secondary cytoreduction in recurrent OC [18]**

Факторы	Баллы					
	0	0,8	1,5	1,8	2,4	3,0
Стадия по FIGO	I/II	III/IV				
Остаточная опухоль после первичной циторедукции, мм	0		>0			
Время до прогрессирования, мес	≥16				<16	
Оценка по шкале ECOG	0–1				2–3	
CA125 на момент рецидива, Ед/мл	≤105			>105		
Асцит на момент рецидива	Нет					Есть

**Примечание.** Низкий риск ≤0–4,7 балла – вероятность полной ВЦ 53,4%. Высокий риск >4,7 балла – вероятность полной ВЦ 20,1%.

Tian и плохо согласуются со шкалой AGO score. Исходя из анализа, для данной популяции критерии AGO были слишком строгими, и их применение исключило бы ВЦ в 51% случаев. Критерии MSK включают категорию «рассмотрение ВЦ», к которой отнесены 29 пациенток. Применительно к этой промежуточной когорте модель Tian точно предсказала результат в 26 из 29 случаев. Поэтому может быть разумным рассмотреть возможность использования модели Tian для дальнейшей стратификации пациентов, которые попадают в категорию «рассмотрение ВЦ» при использовании критериев MSK. Кроме того, этот анализ включал когорту из 31 больного с ВВП 6–12 мес [19]. Хотя консенсус предпочитает ВВП>12 мес, эта избранная группа также показала умеренное улучшение выживаемости с медианой ПЖ 40,7 мес, что выше, чем у многих больных, которые лечились только ХТ и ответили на нее [20, 21].

G. Bogani и соавт. в ретроспективном исследовании (n=194), используя анализ искусственной нейронной сети (ИНС), выявили 4 основных фактора, определяющих возможность достижения полной циторедукции при рецидиве РЯ: ВВП, локализация рецидива в забрюшинных ЛУ, резидуальная опухоль после первичной циторедукции и исходная стадия по FIGO. У пациенток с полной циторедукцией медиана ПЖ составила 40,5 мес против 23,0 мес для больных с неполной циторедукцией соответственно ( $p<0,001$ ). Рецидив в забрюшинных ЛУ ассоциировался с большей частотой достижения полной циторедукции по сравнению с перитонеальным рецидивом. G. Bogani и соавт. отметили, что карциноматоз не следует рассматривать как противопоказание для ВЦ, так как наличие метастатических очагов по брюшине имело ограниченное влияние на возможность выполнения полной циторедукции [22].

В другом исследовании G. Bogani и соавт. в той же популяции больных ретроспективно применили шкалу AGO score и MSK-критерии. Из 66 AGO score- (-) пациенток 45 выполнена полная циторедукция, 3 (75%) из 4 больных, которые не соответствовали ни одному из критериев AGO (исходно неполная циторедукция, ECOG >0 и асцит), выполнена полная циторедукция. Согласно MSK-критериям полная ВЦ произведена 87,1% (142 из 163) больных, которым была рекомендована ВЦ, и 61,1% (11 из 18) пациенток в когорте рассмотрения ВЦ. Кроме того, полная ВЦ выполнена 2 (66,7%) из 3 пациенток, которым ВЦ не рекомендовалась. Следовательно, авторы подтвердили прогностическую ценность критериев AGO-OVAR и MSK, но, по мнению исследователей, сами по себе эти критерии могут быть слишком строгими, что запрещает эффективное лечение пациенток, не соответствующих этим критериям, и что в ВЦ не должно быть отказано только на основании этих критериев [23].

R. Van de Laag и соавт. отметили, что шкала AGO и модель Tian показали частоту прогнозирования полной ВЦ в 82,0 и 80,3% случаев, частоту ложноотрицательных результатов – в 68,5 и 55,6% случаев соответственно [16].

### Значение и место хирургического лечения при рецидиве РЯ

ВЦ определяется как операция, выполняемая после окончания первичного лечения и безрецидивного периода [24]. Первое исследование, описывающее значение ВЦ при рецидиве РЯ, опубликовано J. Vereck и соавт. в 1983 г. Медиана выживаемости больных после оптимальной ВЦ (определяемая как наличие резидуальной опухоли ≤1,5 см) равнялась 20 мес по сравнению с 5 мес после субоптимальной ВЦ. Авторы также сообщили, что время от окончания первичного лечения, симптомы, асцит и исходная распространенность опухолевого процесса были важными прогностическими факторами для выживаемости [24]. В 1988 г. специалисты из онкологического центра им. MD Anderson представили опыт лечения 33 больных с 1-м рецидивом РЯ. Медиана выживаемости после ВЦ при наличии резидуальной опухоли <1 см составила 19,5 мес по сравнению с 8,3 мес при наличии резидуальной опухоли ≥1 см ( $p<0,004$ ). Авторы представили достаточно интересные данные: если интервал между первичной циторедукцией и ВЦ был <12 мес, то медиана выживаемости после ВЦ составляла 7,3 мес по сравнению с 18,3 мес при интервале между первичной и ВЦ ≥12 мес ( $p<0,004$ ) [25]. M. Morris и соавт. пришли к выводу, что медиана выживаемости женщин с резидуальной опухолью <2 см после ВЦ составляет 18 мес, в то время как выживаемость пациенток с резидуальной опухолью ≥2 см равнялась 13,3 мес. Также авторы обратили внимание на то, что при интервале ≥18 мес и <18 мес между первичной циторедукцией и ВЦ выживаемость больных после ВЦ составляла в среднем 19 и 13,5 мес соответственно [26]. Интерпретация результатов этих исследований позволяет сделать вывод о том, что хирургия при платинорезистентных (бесплатиновый интервал – БПИ<6 мес) и платинорефрактерных (прогрессирование во время платиносодержащей ХТ 1-й линии либо в течение 1 мес после ее завершения) рецидивах РЯ не приводит к улучшению выживаемости.

ПЖ пациенток с рецидивом РЯ (независимо от локализации) в исследовании W. Kuhn и соавт. была лучше среди перенесших ВЦ (с последующей системной ХТ), чем среди больных, получавших только ХТ (медиана ПЖ 38 мес против 12 мес;  $p=0,0001$ ) [27]. Аналогично F. Janicic и соавт. в своем пилотном исследовании (n=30) обнаружили, что послеоперационная терапия 2-й линии статистически значимо влияет на ПЖ ( $p=0,04$ ) [28]. Данные приведенных и других аналогичных по модели исследований ретроспективных работ способствовали повышению интереса и внимания к хирургическому лечению рецидива РЯ.

Фактически, полное удаление рецидивных очагов связано с улучшением выживаемости и снижением химиорезистентности [9, 15, 29]. В 2009 г. R. Bristow и соавт. провели метаанализ, основанный на серии из 40 когорт, включающих 2019 пациентов, и обнаружили, что каждое 10% увеличение

**Таблица 4. Результаты рандомизированных исследований III фазы по оценке роли ВЦ при первом рецидиве РЯ**  
**Table 4. Results of phase III randomized trials assessing the role of secondary cytoreduction in the first recurrence of OC**

Исследования	GOG-213 [10]	DESKTOP III [11]	SOC1/SGOG [12]
Число больных	485	407	357
Критерии селекции	Мнение хирурга	AGO	iMODEL+ПЭТ/КТ
Полная циторедукция, %	67	74,2	76,7
ВБП, операция, мес	21,4	21,2	19,2
ВБП, химиотерапия, мес	16,5	14,0	11,9
ПЖ, операция, мес	53,6	53,7	58,1
ПЖ, химиотерапия, мес	65,7	46,0	53,9

доли пациенток с полной ВЦ ассоциировалось с 3-месячным увеличением ПЖ [30].

R. Van De Laag и соавт. в 2016 г. представили результаты ретроспективного анализа 408 больных, прооперированных по поводу рецидива РЯ в 38 голландских госпиталях. Полная ВЦ произведена у 295 (72,3%) пациенток. Медиана ПЖ была в 2 раза выше у больных в группе полной ВЦ по сравнению с когортой пациенток с неполной ВЦ (медиана ПЖ 57 мес против 28 мес соответственно,  $p < 0,001$ ). Прогностическими факторами выживаемости при многофакторном анализе являлись: несерозный гистотип опухоли (ОР 0,65; 95% ДИ 0,45–0,94), длительное ВБП (ОР 0,29; 95% ДИ 0,07–1,18), хороший статус ECOG (ОР 0,68; 95% ДИ 0,49–0,94), ВЦ без предоперационной ХТ (ОР 0,72; 95% ДИ 0,51–1,01) и полная ВЦ (ОР 0,46; 95% ДИ 0,33–0,64). Проведение ХТ перед ВЦ негативно влияло на результаты лечения больных, медиана ПЖ в когорте предоперационной ХТ+ВЦ [ $n=122$  (29,9%)] составила 40 мес (95% ДИ 29,3–50,7) против 54 мес в группе ВЦ без предоперационной ХТ [ $n=286$  (70,1%); 95% ДИ 46,7–64,3;  $p=0,03$ ] [29].

В обзоре Cochrane, опубликованном в 2013 г. Т. Al Rawahi и соавт., представлен метаанализ 7 ретроспективных и 2 проспективных когортных нерандомизированных работ, рассматривающих влияние размера резидуальной опухоли на результаты ВЦ у женщин с платиночувствительным рецидивом РЯ. Все работы однозначно указывают на то, что преимущество в выживаемости достигается только при полной ВЦ [31].

### Рандомизированные исследования III фазы по изучению роли оперативного вмешательства у пациенток с первым платиночувствительным рецидивом РЯ

На сегодняшний день имеются данные рандомизированного исследования III фазы GOG-213 ( $n=485$ ), опубликованного в 2019 г. R. Coleman и соавт., противоречат результатам рандомизированных работ DESKTOP III и SOC1/SGOG относительно преимущества хирургического лечения по сравнению с только системным лечением больных при возникновении 1-го платиночувствительного рецидива РЯ (табл. 4) [10].

Согласно результатам GOG-213 выполнение ВЦ не улучшает показатели лекарственной терапии этой группы больных. Рандомизация пациенток осуществлялась в группу ВЦ с последующей платиносодержащей ХТ ( $n=240$ ) или в группу только системной ХТ ( $n=245$ ). Медиана БПИ составила 20,4 и 18,8 мес в группах хирургии + ХТ и только системной терапии. Первичная конечная точка исследования – ПЖ пациенток. При медиане наблюдения за больными 48,1 мес медиана общей ПЖ в группе ВЦ+ХТ составила 53,6 мес и 65,7 мес в группе только ХТ (ОР 1,28; 95% ДИ 0,92–1,78;  $p=0,08$ ). Показатель 3-летней ОВ составляет 76 и 75% соответственно. Медиана ВБП составила 18,2 и 16,5 мес в группе хирургии и только ХТ (ОР 0,88; 95% ДИ 0,70–1,11). Полная циторедукция достигнута у 150 (67%) из 224 прооперированных больных. Выполнение ВЦ не приводило к

значимому росту количества осложнений. При сравнении результатов лечения больных с полной циторедукцией после операции и группой ХТ отмечаются достоверное увеличение медианы ВБП с 18,2 до 21,4 мес в группе хирургии (ОР 0,68; 95% ДИ 0,51–0,90) и отсутствие выигрыша по показателю общей ПЖ: 56 мес в группе полной циторедукции и 65,7 мес в группе ХТ (ОР 1,03; 95% ДИ 0,74–1,46). Следует обратить внимание на то, что медиана ПЖ и ВБП у пациенток с неполной циторедукцией существенно ниже, чем у больных в когорте только системной ХТ (медиана ПЖ 37,8 мес против 65,7 мес и медиана ВБП 13,1 мес против 16,5 мес соответственно) [10].

На виртуальном конгрессе ASCO (2020 г.) наконец были озвучены окончательные данные рандомизированного исследования III фазы DESKTOP III ( $n=407$ ), целью которого являлась оценка целесообразности и возможности выполнения полной циторедукции при возникновении 1-го рецидива РЯ [30]. Первичная конечная точка исследования – ПЖ. Включались пациентки с наличием всех 4 критериев шкалы AGO score [11]. Больные рандомизированы в группу ВЦ с последующей системной ХТ производными платины ( $n=206$ ) или в группу контроля ( $n=201$ ), где пациентки получали стандартную платиносодержащую ХТ. ВЦ выполнена у 187 пациенток. Полная ВЦ достигнута у 74,2% больных. Медиана общей ПЖ в когорте пациенток с полной ВЦ и послеоперационной платиносодержащей ХТ была достоверно выше, чем в группе больных, которым проводилась только системная ХТ (медиана общей ПЖ 53,7 мес против 46,0 мес соответственно; ОР 0,75; 95% ДИ 0,58–0,96;  $p=0,02$ ). Аналогично медиана ВБП при подгрупповом анализе была статистически значимо выше в группе полной ВЦ по сравнению с когортой больных, получавших только системное лечение (медиана ВБП составила 21,2 мес против 14,0 мес соответственно; ОР 0,56;  $p < 0,0001$ ). И наоборот, медиана общей ПЖ и ВБП в группе пациенток с неполной ВЦ была даже ниже, чем в когорте больных, получавших только системное лечение (медиана общей ПЖ 28,8 мес против 46 мес и медиана ВБП 13,7 мес против 14,0 мес соответственно). Иными словами, наличие резидуальной опухоли после ВЦ нивелирует преимущество в выживаемости у когорты больных, подвергнутых хирургическому лечению, что еще раз подчеркивает важность правильной селекции пациенток перед планированием хирургического вмешательства с целью достижения полной повторной циторедукции. В исследовании также было показано увеличение медианы времени до 3-й линии ХТ в группе полной ВЦ+ХТ ( $p < 0,001$ ). Показатели 3-летней ОВ в группе хирургии и без нее равнялись 84 и 62% соответственно [30].

Другим немаловажным событием 2020 г., подтвердившим улучшение выживаемости при полной ВЦ, является представление на том же конгрессе ASCO данных рандомизированного исследования SOC1/SGOG ( $n=357$ ) по оценке значения ВЦ с последующей ХТ и только ХТ при первом платиночувствительном рецидиве РЯ [31]. В исследование включались больные с индексом iMODEL менее 4,7 [15]. Дополнительно больным выполняли позитронно-эмиссионную и

компьютерную томографию (ПЭТ/КТ) для исключения канцероматоза. В группу оперативного лечения рандомизированы 182 пациентки и 175 – в когорту только ХТ. Полная ВЦ выполнена у 76,7% пациенток. Послеоперационные осложнения 3-й степени в течение 30 дней после операции наблюдались у 5,2% пациенток, летальных случаев не зарегистрировано. Медиана ВВП (19,2 мес против 11,9 мес) и 2-летней БРВ (38% против 22%) была достоверно выше в группе полной ВЦ по сравнению с только системным лекарственным лечением больных (ОР 0,58; 95% ДИ 0,45–0,74;  $p < 0,001$ ). Медиана ВВП у пациенток, которым выполнена неполная циторедукция, составила 12,9 мес. Предварительный анализ 3-летней общей выживаемости демонстрирует недостоверное его увеличение в группе хирургии. Окончательные данные по общей выживаемости будут представлены позже [12].

## Обсуждение

Повторная полная циторедукция при рецидиве РЯ достижима не во всех случаях, ухудшая при этом прогноз и задерживая начало химиотерапии. Критерии отбора больных на повторную циторедукцию сильно различаются, в связи с чем остается открытым вопрос о том, какие критерии отбора следует использовать. На наш взгляд, модель MSK является наиболее удобной для использования в клинической практике, так как в отличие от модели Tian имеет меньше переменных, необходимых для расчета, что подчеркивает ее простоту применения. Но, несмотря на это, MSK-критерии требуют валидации в проспективном исследовании с целью определения показателей чувствительности и специфичности. Шкала AGO и модель Tian являются единственными утвержденными на международном уровне моделями для прогнозирования полной циторедукции при рецидиве РЯ. Высокая частота прогнозирования полной циторедукции всех 3 моделей указывает на то, что они полезны для быстрого скрининга пациенток на повторную циторедукцию. Однако критерии AGO являются слишком строгими, и, как сообщалось в описанных в данной статье исследованиях, модель TIAN и шкала AGO имеют высокую частоту ложноотрицательных результатов. Ретроспективное исследование 2016 г., проведенное клиникой Мэйо, также подтвердило это заключение. В популяции из 192 пациенток, перенесших ВЦ, полная циторедукция достигнута у 64% AGO score (-) пациенток [6].

Если в DESKTOP III и SOC1/SGOG отбор пациенток осу-

ществлялся на основании шкалы AGO score и модели Tian с индексом iMODEL менее 4,7, то в исследовании GOG-213 отсутствовали четкие критерии отбора пациенток для выполнения ВЦ, отбор проводился на основании решения хирурга. Еще хотелось бы обратить внимание на следующие аспекты исследования GOG-213: длительный период времени между выполнением ВЦ и началом 2-й линии ХТ, медиана 30 дней; нехарактерно высокие цифры ПЖ в когорте лекарственной терапии и отсутствие данных о дальнейшем лечении, что не исключает вероятность последующего прохождения хирургического лечения пациентками из контрольной группы и исчезновения различий между когортами. Эти данные ограничивают возможность экстраполяции полученных результатов на всю популяцию больных с рецидивами РЯ.

Во всех 3 рандомизированных исследованиях III фазы при достижении полной ВЦ отмечена тенденция к увеличению ВВП и пролонгации ПЖ в DESKTOP III, SOC1/SGOG в сравнении с только лекарственным лечением 1-го платиночувствительного рецидива РЯ. Однако у больных с неполной циторедукцией хирургическое лечение не приводило к улучшению отдаленных результатов.

## Заключение

Полная циторедукция всех макроскопически определяемых рецидивных опухолевых очагов в комбинации с последующей системной химиотерапией сопровождается улучшением ВВП и ПЖ у тщательно отобранной группы пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ. Повторная циторедукция при платинорефрактерных и платинорезистентных рецидивах ухудшает прогноз и не приводит к увеличению показателей выживаемости. Селекция пациенток является ключевым моментом при повторной циторедуктивной операции. Выбор методики селекции больных находится в процессе обсуждения. При планировании лечения всех пациенток с рецидивом РЯ следует обсуждать на мультидисциплинарных консилиумах с участием специалистов смежных специальностей, а при рассмотрении хирургической опции лечения выполнять ее в крупных центрах, обладающих большим опытом хирургического лечения РЯ, его рецидивов и выполнения сложных мультиорганных резекций.

**Раскрытие информации.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
- Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, et al. Participants of the fifth ovarian cancer consensus conference. Fifth ovarian cancer consensus conference of the gynecologic cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol.* 2017;28(4):727-32.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2017;2017(1):7-30. DOI:10.3322/caac.21387
- Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., и др. Практические рекомендации по лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3s2-1):183-95 [Tjuljandin SA, Kolomiec LA, Morhov KJ, et al. Prakticheskie rekomendacii po lecheniju raka jaichnikov, pervichnogo raka brjushiny i raka matochnyh trub. *Zlokachestvennyye opuholi.* 2020;10(3s2-1):183-95 (in Russian)].
- Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Тюляндина А.С., и др. Повторные циторедуктивные вмешательства при раке яичников. *Злокачественные опухоли.* 2018;3s1:42-6 [Nechushkina VM, Morhov KJ, Tjuljandina AS, et al. Povtornyye citoreduktivnyye vmeshatel'stva pri rake jaichnikov. *Zlokachestvennyye opuholi.* 2018;3s1:42-6 (in Russian)].
- Janco JM, Kumar A, Weaver AL, et al. Performance of AGO score for secondary cytoreduction in a high-volume U.S. center. *Gynecol Oncol.* 2016;141:140-7.
- 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;13:1702-10.
- Tanner EJ, Chi DS, Eisenhauer EL, et al. Surveillance for the detection of recurrent ovarian cancer: survival impact or lead-time bias? *Gynecol Oncol.* 2010;117:336-40.
- Tian WJ, Jiang R, Cheng X, et al. Surgery in recurrent epithelial ovarian cancer: benefits on Survival for patients with residual disease of 0.1–1 cm after secondary cytoreduction. *J Surg Oncol.* 2010;101:244-50.
- Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(20):1929-39.
- Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol.* 2020;38(15):6000.
- Zang R, Zhu J, Shi T, et al. A randomized phase III trial of secondary cytoreductive surgery in later recurrent ovarian cancer: SOC1/SGOG-0V2. *J Clin Oncol.* 2020;38(15):6001.
- Berek JS, Bertelsen K, Du Bois A, et al. Consensus statements. *Ann Oncol.* 1999;10(1):S87-S92.
- Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: The multicenter intergroup study DESKTOP II. A project of the AGO kommission OVAR, AGO study group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(2):289-95.
- Laas E, Luyckx M, De Cuyper M, et al. Secondary Complete Cytoreduction in Recurrent Ovarian Cancer: Benefit of Optimal Patient Selection Using Scoring System. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(2):238-46.
- Van De Laar R, Massuger LFAG, Van Gorp T, et al. External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;137(2):210-5.

17. 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;106:1933-9.
18. Tian W-J, Chi DS, Sehouli J, et al. A Risk Model for Secondary Cytoreductive Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: An Evidence-Based Proposal for Patient Selection. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):597-604.
19. Cowan RA, Eriksson AG, Jaber SM, et al. A comparative analysis of prediction models for complete gross resection in secondary cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;145:230-5.
20. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIg CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer*. 2012;107(4):588-91.
21. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;139(1):10-6.
22. Bogani G, Rossetti D, Ditto A, et al. Artificial intelligence weights the importance of factors predicting complete cytoreduction at secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(5):e66.
23. Bogani G, Tagliabue E, Signorelli M, et al. A score system for complete cytoreduction in selected recurrent ovarian cancer patients undergoing secondary cytoreductive surgery: predictors- and nomogram-based analyses. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(3):e40.
24. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, et al. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1983;61:189-93.
25. Morris M, Gershenson DM, Wharton JT. Secondary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: nonresponders to first-line therapy. *Gynecol Oncol*. 1989;33:1-5.
26. Morris M, Gershenson DM, Wharton JT, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1989;34:334-8.
27. Kuhn W, Schmalfeldt B, Pache L, et al. Disease-adapted relapse therapy for ovarian cancer: results of a prospective study. *Int J Oncol*. 1998;13:57-63.
28. Janicke F, Holscher M, Kuhn W, et al. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer*. 1992;70:2129-36.
29. van de Laar R, Kruitwagen RF, Int'Hout J, et al. Surgery for recurrent epithelial ovarian cancer in the Netherlands: a population-based cohort study. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26:268-75.
30. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):265-74.
31. Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. February 2013. DOI:10.1002/14651858.CD008765.pub3



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021