

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017  
УДК 618.11-006.04-089

Загаштоков А.З., Никогосян С.О., Левченко Н.Е.

## ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ УСПЕШНОЕ ВЫПОЛНЕНИЕ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

*В статье рассмотрены литературные данные о попытках создания различных прогностических моделей с целью оптимизации показаний к хирургическому лечению и достижения оптимальных циторедуктивных операций у больных с распространённой формой рака яичников.*

*Приведены данные различных авторов о чувствительности и специфичности рентгенологических методов исследования, лапароскопии, опухолевых маркеров и т. д. в диагностике распространённости рака яичников и их прогностическая ценность для планирования оптимальных циторедуктивных операций.*

*Продemonстрированы созданные разными авторами прогностические модели, применяющие комплексный подход к хирургическому лечению рака яичников, которые помимо диагностики распространённости опухолевого процесса рассматривают функциональное состояние больных, сопутствующие заболевания, возраст, гематологические биохимические изменения крови и т. д.*

**Ключевые слова:** рак яичников, циторедуктивные операции, оптимальная циторедукция, компьютерная томография, опухолевые маркеры, CA-125 HE4, диагностическая лапароскопия, прогностическая модель.

**Для цитирования:** Загаштоков А.З., Никогосян С.О., Левченко Н.Е. Факторы, определяющие успешное выполнение циторедуктивных операций у больных раком яичников. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (6): 307–312. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-6-307-312>

**Для корреспонденции:** Загаштоков Аслан Замахашиевич, аспирант гинекологического отделения НИИ клинической онкологии; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23. E-mail: zagamedik@mail.ru.

Zagashnikov A.Z., Nikogosyan S.O., Levchenko N.E.

## FACTORS DETERMINING THE SUCCESSFUL PERFORMANCE OF CYTOREDUCTIVE OPERATIONS IN OVARIAN CANCER PATIENTS

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, 115478, Russian Federation

*The article reviews literature data on attempts to create various prognostic models with the goal of optimizing indications for surgical treatment and achieving optimal cytoreductive operations in patients with a common form of ovarian cancer. The data of various authors on the sensitivity and specificity of X-ray methods of investigation, laparoscopy, tumor markers, etc. are given in the diagnosis of the spreading of ovarian cancer and their prognostic value for planning optimal cytoreductive operations. There have been demonstrated created by different authors prognostic models which use a complex approach to the surgical treatment of ovarian cancer, which in addition to diagnosing the spreading of the tumor process consider the functional state of the patient, concomitant diseases, age, hematological biochemical changes in the blood, etc.*

**Keywords:** overview; ovarian cancer; cytoreductive surgery; optimal cytoreduction; computed tomography; tumor markers; CA-125 HE4; diagnostic laparoscopy; prognostic model.

**For citation:** Zagashnikov A.Z., Nikogosyan S.O., Levchenko N.E. Factors determining the successful performance of cytoreductive operations in ovarian cancer patients. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22 (6): 307–312. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-6-307-312>

**For correspondence:** Aslan Z. Zagashnikov, MD, Postgraduate Student of the Department of Gynecology of the Research Institute of Clinical Oncology; Moscow, 115478, Russian Federation. E-mail: zagamedik@mail.ru

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

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 10 October 2017  
Accepted 26 October 2017

Выполнение оптимальной циторедукции у больных раком яичников является главной целью хирургического лечения и основным фактором прогноза заболевания [1]. Однако часто это требует выполнения расширенных комбинированных вмешательств, связанных с повышенным риском послеоперационных осложнений и отсрочкой дальнейшей системной химиотерапии. Возможность выполнения оптимальной циторедукции является определяющей для дальнейшей тактики лечения.

Попытки стандартизовать показания к выполнению оптимальных циторедуктивных операций до сих пор ещё не увенчались успехом. Впервые целесообраз-

ность максимально возможного удаления проявлений рака яичников во время операции была продемонстрирована Е. Munnell ещё в 1968 г. У такого подхода нашлись и противники, аргументировавшие свою позицию тем, что прогноз у пациенток и возможность удаления всех очагов опухоли определяются не столько объёмом хирургического вмешательства, сколько исходной распространённостью заболевания [2].

Для разрешения этих споров в 2003 г. S. Eisenkop и соавт. провели проспективный анализ, в котором оценивали распространённость рака яичников и полноту циторедукции по цифровым шкалам. При многофакторном анализе выявлено, что на прогноз выживаемо-

сти у пациенток циторедукция имела большее влияние, чем распространённость заболевания [3]. Таким образом, была опровергнута распространённая концепция о том, что удаление опухоли не играет большой роли при значительном распространении рака яичников по брюшной полости. С точки зрения доказательной базы вопрос был решён, однако сложности стандартизации техники операции не позволили полноценно внедрить заложенные идеи в широкую клиническую практику. Несмотря на использование общепринятых принципов агрессивной хирургической тактики, фактическая частота выполнения оптимальных циторедукций по данным различных авторов варьирует в пределах 17–87% [4]. В специализированных клиниках разброс данного показателя ниже, однако также вариабелен и составляет около 60–90% [5, 6]. При публикации собственных результатов авторы утверждают, что используют стандартизованные показания и тактику хирургического лечения. В то же время возможность достижения оптимальной циторедукции – субъективное понятие для каждого отдельного хирурга и даже отдельной клиники. Таким образом, степень выгоды от выполнения оптимальной циторедукции окажется различной для разных клиник и будет определяться профессионализмом и опытом хирурга. В данном анализе литературы мы постараемся определить объективные факторы выполнения оптимальных циторедуктивных операций у больных раком яичников и предложить возможные пути стандартизации хирургической тактики в практике онкогинеколога.

### Понятие оптимальной циторедукции у больных раком яичников

Как яичников – уникальное онкологическое заболевание, при котором возможно достижение выраженного лечебного эффекта за счёт циторедуктивных операций. Однако не любая циторедуктивная операция оправдана с онкологической точки зрения. Так, W.J. Hoskins и соавт. продемонстрировали, что выигрыш в выживаемости достигается только для пациенток, у которых объём резидуальной опухоли не превышает 2 см [7]. Выполнение операций с неоптимальной циторедукцией не приносит выигрыша в выживаемости, что связано с высоким риском осложнений и отсрочкой начала потенциально эффективной химиотерапии [8]. Соответственно, прогнозирование выполнимости оптимальной циторедукции может иметь большое значение для улучшения результатов лечения. В 1992 г. исследователи Gynecologic Oncology Group study (GOG) предложили единое определение оптимальной циторедукции у больных раком яичников. К этой группе они предложили относить операции с объёмом резидуальной опухоли, не превышающим 1 см [9]. Данное определение используется в большинстве современных исследований, а использованный критерий достоверно коррелирует с выживаемостью пациенток.

Тем не менее остаётся ряд нерешённых проблем и факторов, которые могут снижать достоверность получаемых результатов. Так, D.S. Chi и соавт. говорят о невозможности адекватного воспроизведения использованных методов оценки размеров остаточной опухоли как за счёт объективных (невозможность дифференцировать воспалительные изменения от опухолевых, анатомическая недоступность очага для полноценной ревизии), так и субъективных причин

(неадекватность измерения, неполноценная ревизия брюшной полости) [10]. Это ведёт к значительным расхождениям при публикации результатов использования оптимальной циторедукции и сложности организации мультицентровых исследований.

Кроме того, удаление всех проявлений болезни в объёме R0 способно дополнительно улучшить прогноз у больных раком яичников, хотя это бывает достижимо только у 23% больных с III стадией заболевания и у 8% больных с IV стадией заболевания [3].

Проведение неoadъювантной химиотерапии в популяционном исследовании позволило повысить частоту выполнения операций в объёме R0 с 32 до 63% [11]. При этом начало лечения с химиотерапевтического этапа не ухудшает отдалённых результатов, ключевой остаётся возможность достижения оптимальной циторедукции [12]. Было предложено определение оптимальной циторедукции как полного отсутствия макроскопических проявлений заболевания, однако оно не прижилось в научном сообществе из-за низкого процента выполнимости подобных операций [13]. Несмотря на наличие унифицированной терминологии, в каждом третьем исследовании авторы либо предлагают новое определение оптимальной циторедукции, либо не уточняют этот термин [14]. В данном обзоре, как и в большинстве опубликованных исследований, мы будем определять оптимальную циторедукцию как операцию, после которой объём оставшейся опухоли не превышает 1 см.

### Рентгенологические методы прогнозирования возможности выполнения оптимальной циторедукции

Компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием входит в стандарт предоперационного обследования больных раком яичников в большинстве развитых стран мира [15, 16]. Возможность использования данного метода для прогнозирования выполнения оптимальных циторедуктивных операций изучалась в ряде работ.

Так, В.Е. Nelson и соавт. ретроспективно исследовали данные КТ 42 пациенток, которым были выполнены попытки циторедуктивных операций. Критериями нерезектабельности по данным КТ были признаки врастания очагов в большом сальнике в селезёнку, узлы более 2 см по диафрагме, на поверхности или в паренхиме печени, брыжейке тонкой кишки, жёлчном пузыре, а также данные о поражении парааортальных лимфатических узлов выше уровня отхождения почечных сосудов. Авторы использовали собственное определение оптимальной циторедукции – допустимый объём резидуальной опухоли 2 см. Оперативное вмешательство в таком объёме удалось выполнить у 23 из 24 пациенток, у которых отсутствовали негативные факторы по данным КТ, и у 6 из 18 пациенток, у которых присутствовали негативные факторы при обследовании. Авторы сделали заключение о низкой прогностической ценности КТ для определения возможности оптимальной циторедукции. Идентичные параметры признаны прогностически значимыми и другими авторами, но также с низкой корреляцией при оценке данных рентгенологического обследования и интраоперационной ревизии [17].

К. Vaqil соавт. также отметили невысокие показатели чувствительности и специфичности КТ в определении распространённости рака яичников – 68,3 и 89% соответственно. На основании анализа результатов лечения 36 пациенток они определили, что наиболее

часто невозможность выполнения оптимальной циторедукции отмечается у пациенток с КТ-признаками поражения брыжейки тонкой кишки ( $p = 0,011$ ) и при врастании метастатических очагов большого сальника в соседние органы ( $p = 0,025$ ). Точность диагностики этих параметров составила 86,1%. Таким образом, только в определённых клинических ситуациях КТ имела прогностическое значение [18].

Другие авторы считают возможным использование КТ для отбора больных с очевидно неблагоприятными факторами, а также при необходимости её комбинации с другими методами обследования для более детального определения прогноза. Так, на материале 118 пациенток, Н.К. Kim и соавт. продемонстрировали, что сочетание любых двух выявляемых на КТ факторов: сращения сальника с желудком или селезёнкой ( $p = 0,007$ ), увеличенные более 2 см паховые или тазовые лимфоузлы ( $p < 0,001$ ), узлы в брыжейке тонкой кишки более 2 см ( $p = 0,001$ ) у 100% пациенток определяет невозможность выполнения оптимальной циторедукции [19]. При этом любой из этих факторов по отдельности не имел такого важного значения.

Следует отметить, что рентгенологические факторы выполнения оптимальной циторедукции также значительно варьируют для разных клиник. S.C. Dowdy и соавт. выполнили оптимальную циторедукцию у 62 (71%) из 87 больных раком яичников, при этом только диффузное утолщение брюшины по данным КТ было фактором неудачной операции ( $p = 0,016$ ). При этом даже в случае сочетания наличия диффузного утолщения брюшины и асцита оптимальной циторедукции удалось добиться у 32% оперированных пациенток [20]. Это в очередной раз говорит о доминирующем влиянии субъективного фактора в выполнении циторедуктивных вмешательств и невозможности создания универсальной модели, которая была бы актуальна в различных клинических центрах.

Значимость фактора хирурга наглядно продемонстрирована в мультицентровом исследовании А. AxteII и соавт. Авторы создали основанную на данных КТ прогностическую модель выполнения оптимальных циторедуктивных операций. Были обобщены данные трёх клинических центров (А, В и С). В центре А из 65 пациенток достичь оптимальной циторедукции удалось в 78% случаев. Единственными КТ-предикторами оптимальной циторедукции были распространение заболевания на диафрагму и брыжейку тонкой кишки ( $p = 0,02$ ). Модель обладала высокой точностью – 77%. Однако при её использовании в центрах В и С точность модели падала до 34 и 64% соответственно. И наоборот, эффективные в центрах В и С прогностические модели оказались неинформативными в центре А. Авторы сделали вывод о необходимости разработки персонализированных прогностических моделей для каждой отдельной клиники [21].

Некоторые авторы предпринимали попытки интеграции данных КТ и других клинических показателей, включая уровень онкомаркера СА125 и функциональный статус. R.E. Bristow и соавт. продемонстрировали эффективную модель с чувствительностью 100% и специфичностью 85% на основе комбинации этих данных. Из рентгенологических параметров наиболее значимыми были наличие утолщений или опухолевых узлов по брюшине или в брыжейке тонкой кишки диаметром более 2 см, а также наличие лимфатических узлов размерами более 1 см выше уровня почечных сосудов.

Следует отметить невысокий уровень оптимальной циторедукции в данном исследовании (48,8%) [22]. Похожее исследование было проведено авторами во главе с G. Ferrandina. Их прогностическая модель была эффективна при интеграции данных КТ, онкомаркера СА125 и функционального статуса [23]. Из рентгенологических факторов они дополнительно выделили объём асцитической жидкости более 500 мл, а также разделили клинически значимый размер лимфоузлов выше и ниже уровня почечных сосудов: 1 и 2 см соответственно. Тем не менее, данная модель не была валидирована в других клинических центрах [22]. При этом отсутствие валидации следует трактовать не только как несовершенство модели, но и как доказательство высокой степени субъективности факторов, которые могут послужить причиной выполнения неоптимальной циторедукции в различных клиниках.

R.S. Suidan и соавт. использовали комплексный подход и выделили 11 факторов неудачи циторедуктивных операций: возраст старше 60 лет, уровень онкомаркера СА125 выше 600 Ед/мл, ASA 3–4, наличие узла в корне брыжейки тонкой кишки, воротах селезёнки, области жёлчного пузыря, супрааренальных парааортальных лимфоузлов, брыжейки толстой кишки, выраженного асцита [24]. Следует отметить, что только у 33% пациенток в этом исследовании выполнена оптимальная циторедукция. В проанализированных работах количество негативных факторов прогноза обратно пропорционально проценту успеха хирургических вмешательств.

Возможность использования позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) вместо КТ для оценки вероятности выполнения оптимальной циторедукции находится на стадии исследования. Существующие данные не доказывают преимущества нового метода при планировании хирургических вмешательств [25–28].

J.M. Janco и соавт. дополнительно включили в прогностическую модель тромбоцитоз, индекс массы тела и предоперационный уровень альбумина. На значительном клиническом материале (279 пациенток) удалось добиться оптимальной циторедукции в 90,7% наблюдений. При этом только низкий функциональный статус, диффузное утолщение брюшины и лимфаденопатия парааортальных лимфоузлов были связаны с успехом хирургического вмешательства [29].

## Онкомаркеры

Онкомаркер СА125 неоднократно изучали в качестве предиктора оптимальной циторедукции. В исследовании, включавшем 99 пациенток, у 73% из которых был выполнен необходимый объём операции, S. Memarzadeh и соавт. показали достоверные различия средних уровней СА125 между группами с оптимальной и неоптимальной циторедукцией (569 против 1520 Ед/мл;  $p < 0,007$ ). Пороговым значением оказалось 912 Ед/мл. Тем не менее его специфичность в прогнозировании успеха операции составила всего 54%, а чувствительность – 58% [30].

A. Arits и соавт. на основании анализа данных 132 пациенток с частотой оптимальной циторедукции 42,7% определили значительно более низкое пороговое значение СА125 – 330 Ед/мл. Однако величина AUC для этого критерия составила всего 0,576 ( $p = 0,617$ ). В этом же исследовании потеря веса и наличие асцита были более значимо связаны с риском неоптимальной циторедукции (AUC 0,76;  $p < 0,001$ ) [31].

Таким образом, уровень CA125 был связан с вероятностью успешной операции, однако его предиктивное значение было недостаточным для клинического использования. К схожим выводам пришли и другие исследователи [32–34].

V. Raupovic и соавт. использовали более новый маркер для прогнозирования оптимальной циторедукции – HE4. Необходимый объем операции был выполнен 22 из 50 пациенток. Средние значения HE4 в этих группах достоверно различались: 478 против 756 пмоль/л ( $p < 0,001$ ), а пороговое значение составило 413 пмоль/л. Отношение шансов оптимальной циторедукции было достоверно ниже у пациенток с уровнем HE4 выше 413 пмоль/л (ОШ 4,921;  $p = 0,021$ ) [35]. Z. Tang и соавт. пришли к схожим выводам: в их исследовании было включено 90 пациенток, из которых у 43 была выполнена оптимальная циторедукция. Пороговое значение HE4 составило 473 пмоль/л, успешные операции были выполнены у 27,3 и 66,7% пациенток со значением HE4 выше и ниже данного уровня соответственно. Отношение шансов составило 5,044 и было статистически достоверно  $p = 0,002$  [36]. Y. Shen и соавт. продемонстрировали более высокое прогностическое значение HE4 по сравнению с CA125 в прогнозировании оптимальной циторедукции (AUC 0,758 против 0,633), а пороговое значение было ниже, чем в других работах – 353,2 пмоль/л [37]. А.М. Chudecka-Glaz и соавт. также продемонстрировали преимущество HE4 перед CA125 в прогнозировании оптимальной циторедукции, пороговые значения составили 345 Ед/мл и 218,4 пмоль/л соответственно [38]. Комбинация этих маркеров может повысить прогностическое значение, но она изучалась только у пациентов, ранее получавших химиотерапию [39].

### Диагностическая лапароскопия

Диагностическая лапароскопия успешно внедрена в практику рутинного обследования больных с III–IV стадией рака яичников в ряде специализированных клиник [40, 41]. Данный метод позволяет с высокой точностью оценить все аспекты распространения опухолевого процесса, за исключением поражения забрюшинных лимфатических узлов. В мультицентровом исследовании Olympia-MITO 13 была продемонстрирована точность лапароскопии выше 80% для оценки каждого из параметров распространения рака яичников. Сложнее всего оказалась оценка деформации корня брыжейки тонкой кишки/наличия узлов в корне брыжейки тонкой кишки. Только в одном из участвовавших в исследовании центров не удалось добиться 80% точности для оценки распространения заболевания [42].

В мультицентровом исследовании LapOvCa приняли участие 8 голландских клиник, 102 пациенткам, которые готовились к хирургическому лечению, была предварительно выполнена диагностическая лапароскопия, а 99 – сразу попытка циторедукции. Выполнение лапароскопии позволило снизить частоту эксплоративных лапаротомий с 39 до 10% ( $p < 0,001$ ). Авторы не уточняют конкретные причины отказа от выполнения циторедуктивной операции на первом этапе, но указывают, что чаще всего это было связано с распространением опухолевых узлов по диафрагме и сливными метастазами в большом сальнике. Пациентки, у которых заболевание было сочтено нерезектабельным, были направлены на неоадьювантную химиотерапию.

В итоге за весь курс лечения тотальной циторедукции (полного удаления всех макроскопических проявлений заболевания) удалось добиться у 57% пациенток в группе диагностической лапароскопии и у 40% пациенток в контрольной группе ( $p = 0,006$ ). Авторы объясняют достигнутое преимущество оптимизацией тактики лечения и более ранним началом химиотерапии у больных с нерезектабельным раком яичников [43].

A. Fagotti и соавт. разработали прогностическую модель при проведении диагностической лапароскопии [44]. Баллы начислялись при наличии тотального поражения большого сальника, распространенного канцероматоза, сливных узлов на поверхности диафрагмы, поражения тонкой и толстой кишки, селезенки, желудка, малого сальника, метастазов в печени. Дополнительные баллы начислялись для локализаций узлов, которые с точностью более 60% определяли невозможность оптимальной циторедукции [44]. Эффективность данной шкалы была валидирована M. Petrillo и соавт. При сумме баллов выше 10 ни у одной пациентки не удалось выполнить полного удаления всех проявлений заболевания и у каждой третьей больной операция ограничивалась эксплоративной лапаротомией. Полная циторедукция была выполнена у 57,5% из 135 пациенток, при этом более чем у половины (53,3%) потребовалось выполнение этапов операции в верхнем этаже брюшной полости [45]. J. Brun и соавт. предложили упростить данную шкалу и оставить только следующие параметры: наличие опухолевых узлов по диафрагме, в корне брыжейки тонкой кишки, в желудке, метастазы в печени. Авторы утверждают, что сокращение числа оцениваемых параметров не оказывает негативного влияния на общую достоверность прогностической модели [46].

### Обсуждение

Единое определение критериев возможности выполнения операции в оптимальном объеме при распространенном раке яичников в литературе отсутствует. G. Aletti и соавт. предложили определение «высокой опухолевой диссеминации» – наличие узлов более 4 см в диаметре в брыжейке тонкой кишки или по диафрагме и наличие метастазов в печени. Таким пациентам авторы предлагают проводить на первом этапе химиотерапевтическое лечение [47]. Это одно из редких определений, которое прижилось в литературе и использовалось другими авторами [48]. Из представленных в обзоре данных очевидно, что это не единственные критерии, которые являются распространенными причинами невозможности оптимальной циторедукции на первом этапе лечения. Независимые группы авторов говорят о значении наличия сливных метастатических узлов в большом сальнике, врастающих в соседние органы, метастазов в забрюшинные лимфатические узлы выше уровня почечных ножек, множественных участков поражения толстой и тонкой кишки. При этом для каждой клиники набор этих параметров может быть индивидуальным и определяться опытом хирургической бригады и степенью допустимой хирургической агрессии, принятой в клинике. Если первый фактор исключительно субъективен, то допустимые объемы операции потенциально можно стандартизировать.

G. Aletti и соавт. предложили систему оценки сложности хирургического вмешательства в зависимости от набора необходимых этапов и степени распространенности опухолевого процесса. Каждому этапу присваи-

вался рейтинг от 1 до 3 баллов. Один балл начислялся за выполнение каждого из следующих этапов: экстирпации матки с придатками, удаления большого сальника, тазовой лимфодиссекции, парааортальной лимфодиссекции, тазовой перитонеумэктомии, абдоминальной перитонеумэктомии, резекции тонкой кишки; 2 балла – за выполнение резекции диафрагмы, спленэктомии, резекции печени; 3 балла – за выполнение резекции прямой кишки. Если суммарно сложность планируемого вмешательства составляет 8 баллов и более – оно считается неоправданным, 3 балла и менее – обязательным к выполнению. Остальные случаи рассматриваются индивидуально [49]. Основной проблемой такого алгоритма является невозможность его использования на дооперационном этапе из-за низкой достоверности данных диагностических методов исследования. Поэтому чаще всего он используется для принятия интраоперационных решений. Появление в практике диагностической лапароскопии позволило использовать аналогичные алгоритмы принятия решений до выполнения лапаротомного разреза. Примерами таких прогностических моделей являются описанные выше модели А. Fagotti и соавт. [44] и J. Brun и соавт. [46]. Несмотря на то что процедура является инвазивной, никто из авторов не отметил осложнений данного вмешательства, а его проведение не послужило причиной отсрочки для химиотерапии.

Однако ни один из методов по отдельности не может позволить оценить все факторы, важные для принятия решения о тактике хирургического лечения. Так, при диагностической лапароскопии невозможна оценка забрюшинных лимфатических узлов, поражение которых является распространённой причиной отказа от проведения циторедуктивного вмешательства на первом этапе [20]. Статус забрюшинных лимфатических узлов можно определить по данным КТ, которая, в свою очередь, имеет низкую чувствительность в определении опухолевых диссеминатов, легко доступных для лапароскопической диагностики. Поэтому любые попытки разработки прогностических моделей выполнения оптимальной циторедукции в будущем должны основываться не на одном, а нескольких диагностических методах.

Само определение оптимальной циторедукции тоже имеет свои ограничения. Так, К.Н. Eng и соавт. продемонстрировали, что у пациенток со схожими клиническими параметрами наличие «просовидных» проявлений диссеминации по брюшине снижает медиану общей выживаемости на срок до 30 мес [50]. При этом удаление «просовидных» метастазов не обязательно для выполнения оптимальной циторедукции, а их наличие невозможно определить по данным доступных рентгенологических методов обследования.

## Заключение

Таким образом, мы представили обзор современных методов прогнозирования успеха хирургических вмешательств у больных раком яичников. Определение опухолевых маркеров хотя и коррелирует с вероятностью полноценного удаления опухоли, но имеет недостаточную специфичность и не может использоваться отдельно от других данных обследования. КТ и диагностическая лапароскопия могут внести большой вклад в принятие данного решения, при этом оба метода имеют свои ограничения и способны дополнить друг друга при совместном использовании. Создание

единой универсальной прогностической модели в настоящее время не представляется возможным из-за большого числа субъективных факторов, влияющих на успех оптимальной циторедукции. Однако разработка такого инструмента для конкретной клиники с учётом её персональных особенностей и возможностей хирургической бригады представляется оправданной.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Elattar A., Bryant A., Winter-Roach B.A., Hatem M., Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (8): 1–67. CD007565. doi: 10.1002/14651858.CD007565.pub2.
- Munnell E.W. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. A report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952–1961. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1968; 100(6): 790–805.
- Eisenkop S.M., Spirtos N.M., Friedman R.L., Lin W.C., Pisani A.L., Peticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol. Oncol.* 2003; 90(2): 390–6.
- Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K., Trimble E.L., Montz F.J. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(5): 1248–59.
- Eisenkop S.M., Friedman R.L., Wang H.J. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol. Oncol.* 1998; 69(2): 103–8.
- Vergote I., De Wever I., Tjalma W., Van Gramberen M., Decloedt J., van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol. Oncol.* 1998; 71(3): 431–6.
- Hoskins W.J., McGuire W.P., Brady M.F., Homesley H.D., Creasman W.T. et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170(4): 974–9; discussion 979–80.
- Heintz A.P., Hacker N.F., Berek J.S., Rose T.P., Munoz A.K., Lagasse L.D. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma: feasibility and morbidity. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67(6): 783–8.
- Hoskins W.J., Bundy B.N., Thigpen J.T., Omura G.A. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 1992; 47(2): 159–66.
- Chi D.S., Ramirez P.T., Teitcher J.B., Mironov S., Sarasohn D.M. et al. Prospective study of the correlation between postoperative computed tomography scan and primary surgeon assessment in patients with advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma reported to have undergone primary surgical cytoreduction to residual disease 1 cm or less. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(31): 4946–51.
- Nicklin J.L., McGrath S., Tripcony L., Garrett A., Land R. et al. The shift toward neo-adjuvant chemotherapy and interval debulking surgery for management of advanced ovarian and related cancers in a population-based setting: Impact on clinical outcomes. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2017. doi: 10.1111/ajo.12665.
- Onnis A., Marchetti M., Padovan P., Castellan L. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1996; 17(5): 393–6.
- Shah M.M., Estes J.M., Alvarez R.D. No Residual Disease: The New Definition for Optimal Cytoreduction in Ovarian Cancer? *Clin. Ovarian & Other Gynecol. Cancer.* 2012; 5(2): 45–7.
- Angarita A.M., Stone R., Temkin S.M., Levinson K., Fader A.N., Tanner E.J. The Use of «Optimal Cytoreduction» Nomenclature in Ovarian Cancer Literature: Can We Move Toward a More Optimal Classification System? *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2016; 26(8): 1421–7. doi: 10.1097/IGC.0000000000000796.
- Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C., Gonzalez-Martin A., Colombo N. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treat-

- ment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (Suppl. 6): vi24–32. doi: 10.1093/annonc/mdt333.
16. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with ovarian cancer, fallopian tube or primary peritoneal cancer. Association of oncologists of Russia. Moscow; 2014. (in Russian) / Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком яичников, маточной трубы или первичным раком брюшины. Ассоциация онкологов России. М.; 2014.
17. Son H.M., Kim S.H., Kwon B.R., Kim M.J., Kim C.S., Cho S.H. Preoperative prediction of suboptimal resection in advanced ovarian cancer based on clinical and CT parameters. *Acta Radiol.* 2017; 58(4): 498–504. doi: 10.1177/0284185116658683.
18. Bagul K., Vijaykumar D.K., Rajanbabu A., Antony M.A., Ranganathan V. Advanced Primary Epithelial Ovarian and Peritoneal Carcinoma-Does Diagnostic Accuracy of Preoperative CT Scan for Detection of Peritoneal Metastatic Sites Reflect into Prediction of Suboptimal Debulking? A Prospective Study. *Indian J. Surg. Oncol.* 2017; 8(2): 98–104. doi: 10.1007/s13193-016-0601-6.
19. Kim H.J., Choi C.H., Lee Y.Y., Kim T.J., Lee J.W., Bae D.S. et al. Surgical outcome prediction in patients with advanced ovarian cancer using computed tomography scans and intraoperative findings. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2014; 53(3): 343–7.
20. Dowdy S.C., Mullany S.A., Brandt K.R., Huppert B.J., Cliby W.A. The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. *Cancer.* 2004; 101(2): 346–52.
21. Axtell A.E., Lee M.H., Bristow R.E., Dowdy S.C., Cliby W.A., Raman S. et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(4): 384–9.
22. Bristow R.E., Duska L.R., Lambrou N.C., Fishman E.K., O'Neill M.J., Trimble E.L. et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer.* 2000; 89(7): 1532–40.
23. Ferrandina G., Sallustio G., Fagotti A., Vizzielli G., Paglia A., Cucci E. et al. Role of CT scan-based and clinical evaluation in the preoperative prediction of optimal cytoreduction in advanced ovarian cancer: a prospective trial. *Br. J. Cancer.* 2009; 101(7): 1066–73.
24. Suidan R.S., Ramirez P.T., Sarason D.M., Teitcher J.B., Iyer R.B., Zhou Q. et al. A multicenter assessment of the ability of preoperative computed tomography scan and CA-125 to predict gross residual disease at primary debulking for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2017; 145(1): 27–31.
25. Alessi A., Martinelli F., Padovano B., Serafini G., Lorusso D., Lorenzoni A. et al. FDG-PET/CT to predict optimal primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: preliminary results. *Tumori.* 2016; 102(1): 103–7.
26. Hynninen J., Kempainen J., Lavonius M., Virtanen J., Matomaki J., Oksa S. et al. A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2013; 131(2): 389–94.
27. Vargas H., Burger I., Goldman D., Micco M., Sosa R., Weber W. et al. Volume-based quantitative FDG PET/CT metrics and their association with optimal debulking and progression-free survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery. *European radiology.* 2015; 25(11): 3348–53.
28. Ashrafyan L.A., Aslanidi I.P., Mukhortova O.V., Shurupova I.V., Derevyanko E.P., Katunina T.A. et al. Possibilities of positron emission tomography in the diagnosis of primary and recurrent ovarian cancer: a review of the literature. *Opukholy zhenskoy reproduktivnoy sistemy.* 2012; (1): 75–8. (in Russian) / Ашрафян Л.А., Асланиди И.П., Мухортова О.В., Шурупова И.В., Деревянко Е.П., Катунина Т.А. и др. Возможности позитронно-эмиссионной томографии в диагностике первичного и рецидивного рака яичников: обзор литературы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2012; (1): 75–8.
29. Janco J.M., Glaser G., Kim B., McGree M.E., Weaver A.L., Cliby W.A. et al. Development of a prediction model for residual disease in newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2015; 138(1): 70–7.
30. Memarzadeh S., Lee S.B., Berek J.S., Farias-Eisner R. CA125 levels are a weak predictor of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2003; 13(2): 120–4.
31. Aris A.H., Stoot J.E., Botterweck A.A., Roumen F.J., Voogd A.C. Preoperative serum CA125 levels do not predict suboptimal cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2008; 18(4): 621–8.
32. Alcazar J.L., Miranda D., Unanue A., Novoa E., Aleman S., Madariaga L. CA-125 levels in predicting optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2004; 84(2): 173–4.
33. Barlow T.S., Przybylski M., Schilder J.M., Moore D.H., Look K.Y. The utility of presurgical CA125 to predict optimal tumor cytoreduction of epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006; 16(2): 496–500.
34. Savinova A.R., Gataullin I.G. The clinical significance of CA125 in the diagnosis and monitoring of patients with ovarian cancer. *Prakticheskaya meditsina.* 2016; (1): 45–52. (in Russian) / Савинова А.Р., Гатауллин И.Г. Клиническое значение CA125 в диагностике и мониторинге больных раком яичников. *Практическая медицина.* 2016; 1: 45–52.
35. Paunovic V., Protrka Z., Ardalic D., Paunovic T. Usefulness of human epididymis protein 4 in predicting optimal cytoreductive therapy in patients with advanced ovarian cancer. *J. BUON.* 2017; 22(1): 29–33.
36. Tang Z., Chang X., Ye X., Li Y., Cheng H., Cui H. Usefulness of human epididymis protein 4 in predicting cytoreductive surgical outcomes for advanced ovarian tubal and peritoneal carcinoma. *Chin. J. Cancer Res.* 2015; 27(3): 309–17.
37. Shen Y., Li L. Serum HE4 superior to CA125 in predicting poorer surgical outcome of epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol.* 2016; 37(11): 14765–72.
38. Chudecka-Glaz A.M., Cymbaluk-Ploska A.A., Menkiszak J.L., Sompolska-Rzechula A.M., Toloczko-Grabarek A.I., Rzepka-Gorska I.A. Serum HE4, CA125, YKL-40, bcl-2, cathepsin-L and prediction optimal debulking surgery, response to chemotherapy in ovarian cancer. *J. Ovarian Res.* 2014; 7: 62.
39. Pelissier A., Roulot A., Guery B., Bonneau C., Bellet D., Rouzier R. Serum CA125 and HE4 levels as predictors for optimal interval surgery and platinum sensitivity after neoadjuvant platinum-based chemotherapy in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *J. Ovarian Res.* 2016; 9(1): 61.
40. Brun J.L., Rouzier R., Selle F., Houry S., Uzan S., Darai E. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery for stage III/IV ovarian cancer: contribution of diagnostic laparoscopy. *BMC Cancer.* 2009; 9: 171.
41. Fagotti A., Vizzielli G., Fanfani F., Costantini B., Ferrandina G., Gallotta V. et al. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: impact on prognosis in a single institution experience. *Gynecol. Oncol.* 2013; 131(2): 341–6.
42. Fagotti A., Vizzielli G., De Iaco P., Surico D., Buda A., Mandato V.D. et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209(5): 462 e1–462 e11.
43. Rutten M.J., van Meurs H.S., van de Vrie R., Gaarenstroom K.N., Naaktegeboren C.A., van Gorp T. et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(6): 613–21.
44. Fagotti A., Ferrandina G., Fanfani F., Ercoli A., Lorusso D., Rossi M. et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13(8): 1156–61.
45. Petrillo M., Vizzielli G., Fanfani F., Gallotta V., Cosentino F., Chiantera V. et al. Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: proof of a concept. *Gynecol. Oncol.* 2015; 139(1): 5–9.
46. Brun J.L., Rouzier R., Uzan S., Darai E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. *Gynecol. Oncol.* 2008; 110(3): 354–9.
47. Aletti G.D., Eisenhauer E.L., Santillan A., Axtell A., Aletti G., Holschneider C. et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol. Oncol.* 2011; 120(1): 23–8.
48. Eoh K.J., Yoon J.W., Lee J.Y., Nam E.J., Kim S., Kim S.W. et al. A novel algorithm for the treatment strategy for advanced epithelial ovarian cancer: consecutive imaging, frailty assessment, and diagnostic laparoscopy. *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 481.
49. Aletti G.D., Santillan A., Eisenhauer E.L., Hu J., Aletti G., Podratz K.C. et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol. Oncol.* 2007; 107(1): 99–106.
50. Eng K.H., Morrell K., Starbuck K., Spring-Robinson C., Khan A., Cleason D. et al. Prognostic value of miliary versus non-miliary sub-staging in advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2017; 146(1): 52–7.