Непосредственные результаты комбинированных операций у больных распространенным раком яичников: опыт ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

О.В. Кожевникова, С.О. Никогосян, В.С. Ананьев, В.В. Кузнецов, А.С. Шевчук

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: *Ольга Валерьевна Кожевникова dr.kozhevnikova@mail.ru*

Цель исследования *– оценка интра- и послеоперационных осложнений у больных, перенесших комбинированный объем хирургических вмешательств по поводу распространенного рака яичников.*

Материалы и методы. *В ретроспективное исследование включены пациентки, которым выполнены первичные или интервальные циторедуктивные операции в комбинированном объеме по поводу распространенного (III–IV стадия) рака яичников (РЯ) в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2005 по 2017 г.*

Результаты. *Проанализированы истории болезни 144 пациенток с РЯ III–IV стадий, которые на первичном или промежуточном этапе лечения подверглись комбинированному объему хирургического вмешательства. В 64,8 % наблюдений выполнен полный и оптимальный объем хирургического лечения. Интраоперационные осложнения отмечены в 7 % наблюдений (n = 10), послеоперационные осложнения – в 38,2 % наблюдений (n = 55). Послеоперационная летальность составила 0,7 % (n = 1).*

Выводы. *Увеличение частоты достижения полной и оптимальной циторедукции, приемлемый уровень интра- и послеоперационных осложнений подтверждают необходимость выполнения комбинированных хирургических вмешательств при распространенном РЯ. Агрессивная хирургическая тактика должна применяться только в специализированных онкологических стационарах с привлечением мультидисциплинарной команды хирургов-онкологов, анестезиологов-реаниматологов с целью улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения распространенного РЯ.*

Ключевые слова: *циторедуктивные операции при раке яичников, резекция кишечника, осложнения после комбинированных операций*

Для цитирования: *Кожевникова О.В., Никогосян С.О., Ананьев В.С. и др. Непосредственные результаты комбинированных операций у больных распространенным раком яичников: опыт ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Тазовая хирургия и онкология 2019;9(4):32–6.*

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-4-32-36

The immediate results of combined operations in patients with advanced ovarian cancer: the experience of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia

O.V. Kozhevnikova, S.O. Nikogosyan, V.S. Ananyev, V.V. Kyznetsov, A.S. Shevchuk

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: *to analyze intraoperative and postoperative complications in patients who underwent combination surgeries for advanced ovarian cancer.*

Materials and methods. *This retrospective study included patients that underwent primary or interval cytoreductive combination surgeries for advanced (grade III–IV) ovarian cancer at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia between 2000 and 2017.*

Results. *We analyzed medical records of 144 patients with grade III–IV ovarian cancer who underwent combination surgery at some stage of their treatment. Almost two-thirds of patients (64.8 %) had complete or optimal volume of surgery. Intraoperative complications were registered in 7 % of patients (n = 10), while postoperative complications were observed in 38.2 % of cases (n = 55). The postoperative death rate was 0.7 % (n = 1).*

Conclusions. *Higher frequency of complete and optimal cytoreduction, as well as acceptable level of intra- and postoperative complications confirm the need for combination surgeries in patients with advanced ovarian cancer. Aggressive surgical tactics should be used only in specialized cancer hospitals with the involvement of a multidisciplinary team that includes cancer surgeons and anesthesiologists in order to improve both short-term and long-term treatment outcomes in patients with advanced ovarian cancer.*

Key words: *cytoreductive surgery for ovarian cancer, intestinal resection, complications after combination surgeries*

For citation: *Kozhevnikova O.V., Nikogosyan S.O., Ananyev V.S. et al. The immediate results of combined operations in patients with advanced ovarian cancer: the experience of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2019;9 (4):32–6.*

Введение

В настоящее время, несмотря на достигнутые результаты лечения распространенного рака яичников (РЯ), смертность от этого заболевания по-прежнему остается высокой. В 70 % наблюдений опухоль переходит на соседние структуры брюшной полости. В связи с этим хирургия распространенного РЯ является актуальной с научной и практической точки зрения [1].

За последние 10–15 лет хирургия РЯ перешла на новый этап развития. Онкогинекологи стали стремиться к выполнению комбинированных хирургических вмешательств путем внедрения и усовершенствования циторедукции в мезо- и эпигастральной области. Пионерами в хирургии «верхнего этажа» брюшной полости при распространенном РЯ по праву можно считать S. Dennis и соавт. [2]. В дальнейшем многие авторы также сообщили о внедрении комбинированных операций при распространенном РЯ. В анализ M. Peiretti и соавт. было включено 259 пациенток с РЯ IIIC–IV стадий в период с 2001 по 2008 г. Авторы сообщили, что резекция различных отделов кишечника выполнялась у 205 (77 %) больных, из них резекция ректосигмоидного отдела толстой кишки – у 148 (57 %), илеоцекальная резекция – у 17 (6 %), резекция тонкой кишки – у 15 (5 %), деперитонизация или резекция диафрагмы проводилась в 44 % случаев, резекция печени – в 4 %, у 2 % пациентов были проведены холецистэктомия и дистальная резекция поджелудочной железы, у 2 (1 %) больных – резекция желудка [3]. В тот же период времени немецкие хирурги [4] опубликовали результаты хирургического лечения 344 больных: 57 в период с 1997 по 2000 г. и 287 в период с 2004 по 2008 г. Во 2-й группе пациентам стали впервые выполнять резекцию печени (11 %), резекцию поджелудочной железы (1,1 %), холецистэктомию (3,7 %), резекцию желудка (2,1 %), резекцию малого сальника (2,1 %). Авторы отметили, что значительно увеличилось количество резекций кишечника – до 62 % по сравнению с 35 % до 2000 г.; диафрагмальная перитонэктомия до 2000 г. выполнялась лишь в 2 % случаев, тогда как с 2004 г. – в 40 %. Также возросло количество спленэктомий – с 3 до 17 %. Подводя итоги исследования, авторы отметили, что удалось снизить количество неоптимальных циторедукций до 14 % по сравнению с 35 % у больных, оперированных до 2000 г., а частота достижения полных циторедукций за счет расширения хирургических вмешательств увеличилась до 62 %. В работе P. Harter и соавт. медиана общей выживаемости при полной циторедукции составила 69 мес, что значительно отличается от медианы общей выживаемости у больных, оперированных в стандартном объеме (45 мес) [4].

В исследовании S. Wallace и соавт. [5] опубликованы сведения о том, что благодаря выполнению комбинированных операций частота достижения полной циторедукции увеличилась с 32,7 % (период с 2003 по 2006 г., $n = 202$) до 54,3 % наблюдений (период с 2007 по 2011 г., $n = 245$), а частота неоптимальной циторедукции снизилась с 20,3 до 7,3 % ($p < 0{,}001$). В общей группе пациенток медиана безрецидивной выживаемости увеличилась с 16 до 19 мес, а медиана общей выживаемости – с 36 до 40 мес. Медиана общей выживаемости в подгруппе пациенток с полной циторедукцией не была достигнута (период наблюдения >60 мес).

Таким образом, новый уровень хирургии у больных распространенным РЯ обусловлен в первую очередь дополнительными этапами операции: резекцией толстой и тонкой кишок, тазовой/диафрагмальной перитонэктомией, резекцией печени, резекцией поджелудочной железы, холецистэктомией, резекцией желудка. Анализ литературы подтверждает, что выполнение комбинированных циторедуктивных операций позволяет значительно улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения пациенток с поздними стадиями РЯ [2–5].

Цель нашего **исследования** состоит в оценке интра- и послеоперационных осложнений у больных, перенесших комбинированный объем хирургического вмешательств по поводу распространенного РЯ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены пациентки, которым выполнены первичные или интервальные циторедуктивные операции в комбинированном объеме по поводу распространенного (III–IV стадия) РЯ в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2005 по 2017 г.

В исследование не были включены больные муцинозным РЯ после аппендэктомии в рамках стандартного хирургического лечения, пациентки с синхронными и метахронными злокачественными новообразованиями.

Основные оцениваемые параметры – интра- и послеоперационные осложнения и послеоперационная смертность после комбинированных операций у больных распространенным РЯ.

Дополнительно оценивали длительность хирургического вмешательства, объем кровопотери. Длительность нахождения в стационаре оценивали от момента госпитализации до выписки. Смертность определяли как любую смерть, возникшую в течение 90 дней после операции.

Степень послеоперационных осложнений оценивали по классификации Clavien–Dindo.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23.

Результаты

В ретроспективный анализ включены 144 пациентки с распространенным РЯ: 102 (64,8 %) с III стадией РЯ (из них со стадией IIIA – 3 (1,9 %), IIIB – 3 (1,9 %), IIIC – 96 (60,8 %)) и 42 (26,6 %) с IV стадией.

Гистологический тип опухоли был следующим: серозная аденокарцинома – 91,6 % (n = 132), эндометриоидная аденокарцинома – 2,7 % (n = 4), муцинозная аденокарцинома – 3,4 % (n = 5), смешанный вариант опухоли – 2 % (n = 3). Большую группу составила низкодифференцированная серозная аденокарцинома – 43,7 % (n = 63), умеренно дифференцированная аденокарцинома – 20,8 % (n = 30), высокодифференцированная – 14,5 % (n = 21), неуточненная – 20,8 % (n = 30).

Мы проанализировали объемы комбинированных операций. Наиболее часто в опухолевый процесс при распространенном РЯ были вовлечены различные отделы тонкой и толстой кишки, и, как следствие, резекция того или иного отдела кишки – самый частый этап комбинированного хирургического вмешательства. В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 104 (72,2 %) пациентки с распространенным РЯ подверглись резекциям различных отделов кишки. Тонкая кишка резецирована в 14,6 % наблюдений (n = 23), аппендэктомия выполнена в 25,3 % наблюдений (n = 40), резекция левых отделов ободочной кишки – в 34,2 % наблюдений (n = 54), резекция правых отделов ободочной кишки – в 7,6 % наблюдений (n = 12), прямая кишка – в 17,7 % наблюдений (n = 28).

Другие объемы комбинированных вмешательств включали спленэктомию – 11,8 % наблюдений (n = 20), резекцию печени – 7,6 % (n = 13), резекцию мочевого пузыря – 6,5 % (n = 11), резекцию мочеточников – 4,1 % (n = 7), резекцию поджелудочной железы – 2,4 % (n = 4), холецистэктомию – 2,9 % (n = 5), резекцию желудка (дистальную субтотальную) – 1,2 % (n = 2). Тазовая перитонэктомия тотальная или частичная была выполнена в 81,3 % наблюдений (n = 85), диафрагмальная перитонэктомия или резекция диафрагмы – в 10 % (n = 17) (табл. 1).

Мультимодальные хирургические операции с множественными резекциями различных органов (более 2), по данным нашего анализа, выполнены в 22,7 % наблюдений (n = 36). Экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, резекция различных отделов кишки (аппендэктомия, правосторонняя гемиколэктомия, резекция перечной ободочной кишки, левосторонняя гемиколэктомия, резекция ректосигмоидного отдела кишки, резекция прямой кишки) для максимальной циторедукции дополнены диафрагмальной перитонэктомией (полной или частичной) в 10 случаях, резекцией селезенки в 5 случаях, резекцией мочеточников в 5 случаях, резекцией мочевого пузыря в 3 случаях, холецистэктомией в 3 случаях, резекцией хвоста поджелудочной железы в 1 случае, резекцией печени в 7 случаях, резекцией желудка в 2 случаях.

Полная циторедукция (операция без остаточной опухоли) была достигнута в 38,8 % наблюдений

Таблица 1. *Этапы комбинированных операций, выполненные в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2000 по 2017 г. у больных раком яичников, n = 144*

Table 1. *Stages of combinations surgeries performed in patients with ovarian cancer (n = 144) at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, between 2000 and 2017*

Вмешательство Surgery	Число пациенток, *n* (%) Number of patients, *n* (%)
Спленэктомия Splenectomy	18 (12,5)
Диафрагмальная перитонэктомия/резекция Diaphragmatic peritonectomy/resection	16 (11,1)
Полная/частичная тазовая перитонэктомия Complete/partial pelvic peritonectomy	42 (29,1)
Резекция кишки: Intestinal resection:	104 (72,2)
тонкая кишка small intestine	21 (14,6)
правые отделы ободочной кишки right colon	11 (7,6)
левые отделы ободочной кишки left colon	53 (36,8)
прямая кишка rectum	27 (18,7)
Аппендэктомия Appendectomy	37 (25,7)
Резекция печени Liver resection	13 (9,0)
Резекция мочевого пузыря Bladder resection	11 (7,6)
Резекция мочеточников Resection of the ureters	5 (3,5)
Холецистэктомия Cholecystectomy	5 (3,5)
Резекция поджелудочной железы Pancreatic resection	3 (2,0)
Дистальная субтотальная резекция желудка Distal subtotal gastric resection	2 (1,4)
Резекция надпочечников Adrenal resection	2 (1,4)

($n = 56$), оптимальная циторедукция – в 26 % ($n = 38$), неоптимальная – в 34,2 % ($n = 50$) (табл. 2).

Таблица 2. *Объем циторедукции у больных раком яичников III–IV стадий, n = 144*

Table 2. *Volume of cytoreductive surgery in patients with grade III–IV ovarian cancer, n = 144*

Циторедукция Cytoreduction	Число пациенток, *n* (%) Number of patients, *n* (%)
Неоптимальная Non-optimal	50 (34,2)
Оптимальная Optimal	38 (26,0)
Полная Complete	56 (38,8)

При III стадии РЯ (IIIA – IIIC) у 44 (45 %) пациенток удалось добиться полной циторедукции, у 28 (28,5 %) пациенток – оптимальной. Неоптимальная циторедукция была выполнена у 30 (30,6 %) пациенток. Из 42 пациенток с РЯ IV стадии полная циторедукция была выполнена у 12 (5,07 %), оптимальная – у 10 (4,2 %), неоптимальная – у 20 (8,4 %).

Интраоперационные осложнения при комбинированных операциях отмечены у 10 (7 %) больных. Нарушение целостности капсулы селезенки имело место в 5 (3,4 %) случаях, повреждение капсулы печени – в 2 (1,4 %), ранение мочеточников – в 2 (1,4 %), ранение магистальных сосудов – в 3 (1,4 %).

Послеоперационные осложнения отмечены в 38,2 % наблюдений ($n = 55$). Самое частое осложнение – тромбоз вен нижних конечностей (13 (9 %) случаев), лимфоцеле в подвздошных областях – 9 (6,2 %) случаев, послеоперационная пневмония – 5 (3,4 %), атония мочевого пузыря – 5 (3,4 %), внутрибрюшное кровотечение – 4 (2,7 %), септические осложнения (сепсис, перитонит) – 4 (2,7 %). В 8 случаях для коррекции ранних послеоперационных осложнений потребовались повторные хирургические вмешательства. Послеоперационная летальность отмечена в 1 наблюдении, что составляет 0,7 %. Подробная характеристика послеоперационных осложнений представлена в табл. 3.

Послеоперационные осложнения по классификации Clavien–Dindo были распределены следующим образом: осложнения I степени тяжести – 12 % ($n = 19$), II степени тяжести – 18,4 % ($n = 29$), IIIA степени тяжести – 1,9 % ($n = 3$), IIIB степени тяжести – 2,5 % ($n = 4$), IVA степени тяжести – 3,8 % ($n = 6$), IVB степени тяжести – 0, V степени тяжести – 0,7 % ($n = 1$).

Средняя продолжительность проведения комбинированных хирургических вмешательств составила 240 мин (диапазон от 90 до 600 мин), средняя

Таблица 3. *Послеоперационные осложнения у больных распространенным раком яичников III–IV стадий после комбинированных хирургических вмешательств, n = 144*

Table 3. *Postoperative complications in patients with grade III–IV advanced ovarian cancer after combination surgeries, n = 144*

Послеоперационное осложнение Postoperative complications	Число пациенток, *n* (%) Number of patients, *n* (%)
Парез кишечника Intestinal paresis	3 (2,0)
Лимфоцеле Lymphocele	9 (6,2)
Пиелоэктазия Pyeloectasis	3 (2,0)
Пневмония Pneumonia	5 (3,4)
Плевральный выпот Pleural effusion	4 (2,7)
Атония мочевого пузыря Bladder atony	5 (3,4)
Тромбоз вен нижних конечностей Lower limb vein thrombosis	13 (9,0)
Тромбоэмболия легочной артерии Pulmonary embolism	1 (0,7)
Межкишечный абсцесс Interintestinal abscess	1 (0,7)
Низкая тонкокишечная непроходимость (полная, частичная) Low small bowel obstruction (complete, partial)	2 (1,4)
Сепсис, перитонит Sepsis, peritonitis	4 (2,7)
Несостоятельность кишечного анастомоза Intestinal anastomosis leakage	1 (0,7)
Внутрибрюшное кровотечение Intraabdominal bleeding	4 (2,7)
Острый респираторный дистресс-синдром Acute respiratory distress syndrome	2 (2,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения Acute stroke	2 (2,7)
Послеоперационная летальность Postoperative death rate	1 (0,7)

кровопотеря – 1570 мл (от 30 до 14 500 мл). В 41,7 % ($n = 60$) наблюдений потребовалась гемотрансфузия. Среднее время пребывания в стационаре составило 27 дней.

При однофакторном анализе отмечено, что частота интраоперационных осложнений в группе больных с первичной циторедукцией составила 14 % ($n = 20$)

против 8,3 % (n = 12) в группе после интервальной циторедукции, частота послеоперационных осложнений – 25 % (n = 36) против 13,2 % (n = 19).

Обсуждение

Уровень послеоперационных осложнений после комбинированных хирургических вмешательств по поводу распространенного РЯ, по данным мировой литературы, составляет от 19 до 65 % [2, 3, 6, 7]. Многие авторы обсуждают [7–9] частоту несостоятельности кишечного анастомоза, которая встречается до 4,7 % наблюдений после резекции различных отделов кишки по поводу распространенного РЯ, как фактор, значительно влияющий на общую выживаемость больных. В нашем исследовании несостоятельность кишечного анастомоза отмечена в 1 наблюдении, что не позволяет проводить более детальный анализ.

Частота хирургических осложнений, требующих коррекции с помощью инвазивных методов (эндоскопических, повторных хирургических вмешательств), проведения реанимационных мероприятий, либо смерти в раннем послеоперационном периоде (степень осложнений III–IV по классификации Clavien–Dindo) в нашем исследовании составила 8,8 %, что не превышает таковую в других цитируемых работах.

По результатам проведенного ретроспективного анализа установлено, что доля оптимальных циторедукций (R0–1) составила 64,8 %. Однако отмечен высокий уровень неоптимальных операций – 34,2 %, что требует более детального анализа факторов, препятствующих выполнению должного хирургического лечения распространенного РЯ, а также определения четких показаний и противопоказаний для выполнения комбинированных хирургических вмешательств.

Выводы

Таким образом, выполнение комбинированных вмешательств позволяет достичь оптимальной циторедукции у большинства пациенток с распространенными формами РЯ. Дальнейшее совершенствование хирургических технологий и изучение факторов, влияющих на успех операций, позволит улучшить полученные результаты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ESGO Ovarian Cancer Surgery Guidelines. European Society of Gynaecological Oncology, 2017. V. 2. Available at: http://guidelines.esgo.org.
2. Chi D.S., Eisenhauer E.L., Zivanovic O. et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. Gynecol Oncol 2009;114(1):26–31.
3. Peiretti M., Zanagnolo V., Aletti G.D. et al. Role of maximal primary cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian and tubal cancer: Surgical and oncological outcomes. Single institution experience. Gynecol Oncol 2010;119(2):259–64. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.07.032.
4. Harter P., Muallem Z.M., Buhrmann C. et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2011;121(3):615–9.
5. Wallace S., Kumar A., Mc Gree M. et al. Efforts at maximal cytoreduction improve survival in ovarian cancer patients, even when complete gross resection is not feasible. Gynecologic Oncology 2017;145(1):21–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.029.
6. Benedetti Panici P., Di Donato V., Fischetti M. et al. Predictors of postoperative morbidity after cytoreduction for advanced ovarian cancer: Analysis and management of complications in upperabdominal surgery. Gynecol Oncol 2015;137(3):406–11. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.03.043.
7. Peiretti M., Bristow R.E., Zapardiel I. et al. Rectosigmoid resection at the time of primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. A multi-center analysis of surgical and oncological outcomes. Gynecol Oncol 2012;126(2):220–3. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.04.030.
8. Grimm C., Harter P., Alesina P.F. et al. The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage risk in advanced ovarian cancer surgery. Gynecol Oncol 2017;146(3):498–503. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.06.007.
9. Bartl T., Schwameis R., Stift A. et al. Predictive and prognostic implication of bowel resections during primary cytoreductive surgery in advanced epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2018;28(9):1664–71. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001369.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 27.09.2019. **Принята к публикации:** 29.10.2019.
Article received: 27.09.2019. **Accepted for publication:** 29.10.2019.