

Рецидив рака яичников с поражением лимфатических узлов: хирургия или химиотерапия?

И.С. Стилиди¹⁻³, О.А. Егенов^{✉1}, С.Н. Неред^{1,3}, А.Е. Калинин¹, А.С. Шевчук¹, П.П. Архири^{1,3}, Э.А. Сулейманов⁴, А.С. Тюляндина^{1,5}

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

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

⁴Министерство здравоохранения Чеченской Республики, Грозный, Россия;

⁵ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов лечения пациенток, подвергнутых хирургическому лечению в комбинации с системной химиотерапией (ХТ), с контрольной группой больных, получивших только ХТ 2-й линии без хирургического лечения при рецидиве рака яичников (РЯ) с поражением лимфатических узлов (ЛУ), а также поиск прогностических факторов, благоприятно влияющих на время без прогрессирования (ВБП) и продолжительность жизни (ПЖ).

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены больные в возрасте до 75 лет, подвергнутые хирургическому лечению или получившие только ХТ 2-й линии без оперативного вмешательства по поводу изолированного рецидива в ЛУ или сочетанной формы рецидива РЯ, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2005 по 2020 г. Всем больным ранее проведено комбинированное лечение по поводу первичного РЯ. Критерии исключения: отсутствие поражения ЛУ при рецидиве РЯ, первично-множественные злокачественные опухоли, рецидивы неэпителиальных опухолей яичников, наличие сопутствующей патологии в фазе декомпенсации и отсутствие информации о полученном лечении по поводу рецидива РЯ и даты последующего прогрессирования, смерти или последнего наблюдения. Первичная конечная точка исследования – ВБП, а вторичная конечная точка – ПЖ.

Результаты. В окончательный анализ включены 214 пациенток, которые впоследствии поделены на 2 основные группы: исследуемую группу составили больные (n=123; 57,5%), подвергнутые повторной циторедукции + системной ХТ, а в контрольную группу включены пациентки (n=91; 42,5%), получившие только ХТ 2-й линии. В общей популяции пациенток медиана бесплатинового интервала составила 14,0 мес. Платиночувствительный рецидив РЯ развился у 88,3% (189/214) больных, а платинорезистентный рецидив наблюдался в 11,7% (25/214) случаев. В исследуемой группе полная повторная циторедукция достигнута у 70,7% (87/123) пациенток, а неполная – у 29,3% (36/123) больных. Все (n=91) больные в контрольной группе получили ХТ 2-й линии в запланированном объеме. Подавляющему большинству пациенток проведена платиносодержащая ХТ 2-й линии – 87,9% (188/214) больных. Медиана наблюдения равнялась 33,0 (диапазон 0,7–174,0) мес. Отдаленные результаты в группе полной циторедукции достоверно выше – медиана ВБП и ПЖ составила 30,0 и 87,0 мес соответственно, однако в группе неполной циторедукции отдаленные результаты статистически значимо хуже: медиана ВБП и ПЖ составила 10,0 и 29,0 мес против 12,0 и 36,0 мес соответственно в контрольной группе пациенток. Хирургическое лечение в комбинации с ХТ при платинорезистентном рецидиве РЯ не улучшило отдаленные результаты лечения: медиана ВБП оказалась одинаковой в обеих группах – 7,0 мес, а медиана ПЖ составила 24,0 мес против 21,0 мес в контрольной группе (p=0,372).

Заключение. Только полная повторная циторедукция в комбинации с системной ХТ приводит к улучшению отдаленных результатов лечения по сравнению с неполной циторедукцией и только системной ХТ 2-й линии. Неполная повторная циторедукция, несмотря на комбинацию с системной ХТ, ухудшает прогноз и не улучшает результаты только лекарственной терапии пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ. Комбинированное лечение (хирургия + ХТ) при платинорезистентном рецидиве РЯ не приводит к улучшению отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: рецидив рака яичников, повторная циторедукция, полная циторедукция, неполная циторедукция, платиночувствительный рецидив, платинорезистентный рецидив

Для цитирования: Стилиди И.С., Егенов О.А., Неред С.Н., Калинин А.Е., Шевчук А.С., Архири П.П., Сулейманов Э.А., Тюляндина А.С. Рецидив рака яичников с поражением лимфатических узлов: хирургия или химиотерапия? Современная Онкология. 2022;24(2):170–176.

DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201692

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Егенов Омар Алиевич** – аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: egenov.omar@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8681-7905; SPIN-код: 4178-5398; Author ID: 1147456

Стилиди Иван Сократович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. онкологическим отделением хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии), дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», зав. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАУ 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; Author ID: 443520

Неред Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-5403-2396; SPIN-код: 4588-3230; Author ID: 394472

✉ **Omar A. Egenov** – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: egenov.omar@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8681-7905; SPIN code: 4178-5398; Author ID: 1147456

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; Author ID: 443520

Sergey N. Nered – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-5403-2396; SPIN code: 4588-3230; Author ID: 394472

Recurrent of ovarian cancer with lymph node involvement: surgery or chemotherapy? Retrospective cohort study

Ivan S. Stilidi¹⁻³, Omar A. Egenov^{✉1}, Sergey N. Nered^{1,3}, Olesiy E. Kalinin¹, Alexey S. Shevchuk¹, Peter P. Arkhiri^{1,3}, Elkhan A. Suleymanov⁴, Alexandra S. Tyulyandina^{1,5}

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Ministry of Health of the Chechen Republic, Grozny, Russia;

⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To give a comparative analysis of long-term results of treatment of patients after surgical treatment in combination with systemic chemotherapy with a control group of patients who received only second-line chemotherapy without surgical treatment for recurrent ovarian cancer (OC) with lymph node (LN) involvement, as well as the search of prognostic factors that favorably affect progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

Materials and methods. The retrospective analysis included patients under the age of 75 after surgical treatment or after only second-line chemotherapy without surgery for isolated recurrence in the LN or a combined form of recurrence of OC at Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 2005 to 2020. All patients had previously received combined treatment for primary OC. Exclusion criteria: absence of LN involvement in the recurrence of OC, primary multiple malignant tumors, relapses of non-epithelial ovarian tumors, the presence of concomitant pathology in the decompensation phase and lack of information about the treatment received for the recurrence of OC and the date of subsequent progression, death or last observation. The primary endpoint of the study is PFS and the secondary endpoint is OS.

Results. The final analysis included 214 patients, who were subsequently divided into 2 main groups: the study group consisted of patients (n=123; 57.5%) who underwent repeated cytoreduction + systemic chemotherapy, and the control group included patients (n=91; 42.5%) who received only second-line chemotherapy. In the general population of patients, the median platinum-free interval was 14.0 months. Platinum-sensitive recurrence of OC developed in 88.3% (189/214) of patients, and platinum-resistant recurrence was observed in 11.7% (25/214) of cases. In the study group, complete repeated cytoreduction was achieved in 70.7% (87/123) of patients, and incomplete – in 29.3% (36/123) of patients. All 91 patients in the control group received second-line chemotherapy in the planned volume. The vast majority of patients underwent second-line platinum-containing chemotherapy – 87.9% (188/214) of patients. The median follow-up was 33.0 (range 0.7–174.0) months. Long-term results in the complete cytoreduction group were significantly higher – median PFS and OS were 30.0 months and 87.0 months, respectively, however, in the incomplete cytoreduction group, long-term results were statistically significantly worse: median PFS and OS were 10.0 months and 29.0 months versus 12.0 months and 36.0 months, respectively, in the control group of patients. Surgical treatment in combination with chemotherapy for platinum-resistant recurrence of OC did not improve long-term results of treatment: the median PFS was the same in both groups – 7.0 months, and the median OS was 24.0 months versus 21.0 months in the control group ($p=0.372$).

Conclusion. Only complete repeated cytoreduction in combination with systemic chemotherapy leads to an improvement in long-term results of treatment compared with incomplete cytoreduction and only second-line systemic chemotherapy. Incomplete repeated cytoreduction, despite combination with systemic chemotherapy, worsens the prognosis and does not improve the results of drug therapy alone in patients with platinum-sensitive recurrence of OC. Combined treatment (surgery + chemotherapy) for platinum-resistant recurrence of OC does not improve long-term results of treatment.

Keywords: recurrence of ovarian cancer, repeated cytoreduction, complete cytoreduction, incomplete cytoreduction, platinum-sensitive relapse, platinum-resistant relapse

For citation: Stilidi IS, Egenov OA, Nered SN, Kalinin OE, Shevchuk AS, Arkhiri PP, Suleymanov EA, Tyulyandina AS. Recurrent of ovarian cancer with lymph node involvement: surgery or chemotherapy? Retrospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(2):170–176. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201692

Информация об авторах / Information about the authors

Калинин Алексей Евгеньевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отд-ния хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-7457-3889; SPIN-код: 8638-3526; Author ID: 864927

Шевчук Алексей Сергеевич – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд-нием хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-9259-4525; SPIN-код: 9125-1811; Author ID: 699527

Архири Петр Петрович – канд. мед. наук, врач-онколог онкологического отд-ния хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6791-2923; SPIN-код: 6880-4902; Author ID: 866561

Сулейманов Эльхан Абдуллаевич – д-р мед. наук, Минздрав Чеченской Республики. ORCID: 0000-0002-5140-0245; SPIN-код: 5749-7283; Author ID: 1091766

Тюляндина Александра Сергеевна – д-р мед. наук, зав. онкологическим отд-нием лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №4 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; Author ID: 846748

Olesiy E. Kalinin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-7457-3889; SPIN code: 8638-3526; Author ID: 864927

Alexey S. Shevchuk – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-9259-4525; SPIN code: 9125-1811; Author ID: 699527

Peter P. Arkhiri – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6791-2923; SPIN code: 6880-4902; Author ID: 866561

Elkhan A. Suleymanov – D. Sci. (Med.), Ministry of Health of the Chechen Republic. ORCID: 0000-0002-5140-0245; SPIN code: 5749-7283; Author ID: 1091766

Alexandra 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; Author ID: 846748

Введение

Рак яичников (РЯ) занимает лидирующее место по показателю смертности среди гинекологических злокачественных новообразований [1]. Из-за отсутствия специфических симптомов на ранних стадиях заболевания более 2/3 случаев РЯ диагностируется на распространенных стадиях [2]. После радикальной первичной операции и химиотерапии (ХТ) 1-й линии на основе платины у 25–75% пациенток в конечном итоге возникает рецидив заболевания [3]. Тазовая и абдоминальная брюшина являются наиболее частыми локализациями рецидива РЯ [4]. Симультанное поражение лимфатических узлов (ЛУ) и других анатомических локализаций при рецидиве РЯ наблюдается в преобладающем большинстве случаев, тогда как изолированный рецидив в ЛУ встречается крайне редко – у 1–6% пациенток [5, 6].

В настоящее время ХТ по-прежнему является стандартным методом лечения рецидива РЯ, а значение и место повторных циторедуктивных операций – предмет дискуссии на протяжении нескольких десятков лет. М. Ваек и соавт. в недавно опубликованном метаанализе 36 исследований сообщили, что полная повторная циторедукция значительно улучшает отдаленные результаты лечения больных с платиночувствительным рецидивом РЯ [7]. Три проспективных рандомизированных исследования III фазы GOG-213 [8], DESKTOP III [9], и SOC1/SGOG [10], в которых представлены и опубликованы зрелые данные, продемонстрировали, что пациенты, перенесшие R0 циторедукцию при рецидиве РЯ, имеют значительно более длительное время без прогрессирования (ВВП), чем пациенты, получившие только ХТ 2-й линии по поводу первого платиночувствительного рецидива РЯ. Однако получены противоречивые данные о влиянии повторной циторедукции на продолжительность жизни (ПЖ). Авторы рандомизированного исследования GOG-213 сообщили, что даже выполнение R0 циторедукции не улучшает результаты лекарственной терапии больных с первым платиночувствительным рецидивом РЯ. Напротив, результаты 2 крупных рандомизированных исследований III фазы DESKTOP III и SOC1/SGOG не подтвердили результаты исследования GOG-213, согласно данным которых выполнение полной повторной циторедукции с последующей послеоперационной системной платиносодержащей ХТ достоверно улучшает показатели отдаленных результатов лечения по сравнению с только системной ХТ 2-й линии при первом платиночувствительном рецидиве РЯ.

В упомянутых рандомизированных исследованиях не проводился поданализ пациенток с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ, а в имеющихся ретроспективных работах, ограниченных небольшим числом включенных в исследование пациенток, не производился сравнительный анализ с контрольной когортой больных, получивших только лекарственное лечение без повторной циторедуктивной операции, в связи с чем изолированный рецидив в ЛУ до сих пор остается до конца не изученной темой.

Проведение исследования, посвященного изучению роли хирургического лечения при рецидиве РЯ с поражением ЛУ, одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» на заседании ученого совета 10 февраля 2020 г., протокол №2.

Цель исследования – проведение сравнительного анализа отдаленных результатов лечения пациенток, подвергнутых хирургическому лечению в комбинации с системной ХТ, с контрольной группой больных, получивших только ХТ 2-й линии без хирургического лечения при рецидиве РЯ с поражением ЛУ, а также поиск прогностических факторов, благоприятно влияющих на отдаленные результаты лечения, что в конечном итоге позволит разработать алгоритм и оптимизировать тактику лечения данной когорты больных.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены 214 пациенток, получивших лечение по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2005 по 2020 г.

Всем больным ранее проведено комбинированное лечение по поводу первичного РЯ. Критерии включения: возраст до 75 лет, выполнение циторедуктивной операции или проведение только ХТ 2-й линии без оперативного вмешательства по поводу изолированного рецидива в ЛУ или симультанного поражения ЛУ и других анатомических локализаций при рецидиве РЯ (сочетанная форма рецидива РЯ). Критерии исключения: отсутствие поражения ЛУ при рецидиве РЯ, первично-множественные злокачественные опухоли, рецидивы неэпителиальных опухолей яичников, наличие сопутствующей патологии в фазе декомпенсации и отсутствие информации о полученном лечении по поводу рецидива РЯ и даты последующего прогрессирования, смерти или последнего наблюдения.

Рецидив РЯ диагностирован во время запланированного наблюдения, включавшего в себя: клинический осмотр, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза, забрюшинных и периферических ЛУ и определение уровня маркера СА-125 в сыворотке крови каждые 3 мес в течение первых 2 лет, а затем ежегодно каждые 6 мес в течение следующих 5 лет. Позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография назначались в случае клинического подозрения на рецидив РЯ или при повышении уровня СА-125 в 2 раза выше верхней границы нормы или своего наименьшего значения, зарегистрированного во время проводимого лечения, если во время лечения нормализации СА-125 не зафиксировано.

Локорегионарный рецидив констатировался при мета-статическом поражении регионарных (забрюшинных и тазовых) ЛУ, брюшины, капсулы печени и селезенки, культы резецированного большого сальника или первично неудаленного большого сальника, а также при рецидиве в зоне предыдущей операции. Отдаленное прогрессирование регистрировалось при наличии метастазов в паренхиме внутренних органов и/или нерегионарных ЛУ.

Полная циторедукция (R0) констатировалась при выполнении оперативного вмешательства без макроскопически определяемой остаточной опухоли, а неполная – при наличии после повторной циторедукции остаточной опухоли любого диаметра. Эффективность лекарственной терапии оценивалась посредством определения уровня маркера СА-125 и критерия RECIST 1.1. [11], используемых в качестве оценки ответа солидных опухолей на проводимую терапию. Частота объективных ответов (полный или частичный) на лечение вычислялась как процент больных с полными и частичными ответами от общего числа больных с измеряемыми проявлениями заболевания.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM®SPSS®Statistics v. 26) и программы Microsoft®Excel® 2010. Первичная конечная точка исследования – ВВП, а вторичная конечная точка – ПЖ. Время с момента окончания первичного лечения и до развития рецидива РЯ определялось как бесплатиновый интервал. ВВП рассчитывалось с момента начала лечения рецидива РЯ до даты последнего наблюдения пациентки без признаков болезни, прогрессирования заболевания или смерти. ПЖ рассчитывалась с момента начала лечения рецидива РЯ до даты смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Случаи, когда пациентка не умерла и при этом не наблюдается прогрессирования заболевания, рассматривались как цензурированные события.

Медианы сравнивали с использованием t-критерия Стьюдента и теста Манна-Уитни в зависимости от распределения признака количественных данных. Качественные данные сравнивались с использованием χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. При использовании данных статистических методов применялся 95% доверительный интервал и значение двустороннего *p*. Статистически значимым различием считалось *p* < 0,05. Анализ выживаемости проводился по методу Каплана–Мейера. Сравнение групп больных по выживаемости проводилось с помощью теста лог-ранга. Для анализа факторов, оказывающих влияние на отдаленные результаты лечения, использовали регрессионный анализ Кокса.

Таблица 1. Основные характеристики пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ Table 1. Key characteristics of patients with lymph node (LN) involvement in recurrent ovarian cancer (OC)				
Признак	Все больные (n=214)	Исследуемая группа (n=123)	Контрольная группа (n=91)	p
Стадия по FIGO, абс. (%): • I–IIIB • IIIC–IV	79 (36,9) 135 (63,1)	49 (39,8) 74 (60,2)	30 (33) 61 (67)	0,303
Гистологический тип, абс. (%): • Серозная аденокарцинома • Другие гистотипы	194 (90,7) 20 (9,3)	108 (87,8) 15 (12,2)	86 (94,5) 5 (5,5)	0,096
Степень злокачественности, абс. (%): • Low grade • High grade	29 (13,6) 185 (86,4)	21 (17,1) 102 (82,9)	8 (8,8) 83 (91,2)	<0,0001*
Объем первичной циторедукции, абс. (%): • Полная • Оптимальная • Неоптимальная	127 (53,7) 32 (16,4) 55 (29,9)	76 (61,7) 20 (16,2) 27 (21,9)	51 (56,0) 12 (13,2) 28 (30,8)	0,397 0,336 0,144
Возраст, медиана (годы)	56 (24–75)	56 (24–75)	57 (26–73)	0,625
ЕСОГ на момент рецидива, абс. (%): • 0–1 • 2	195 (91,1) 19 (8,9)	115 (93,5) 8 (6,5)	80 (87,9) 11 (12,1)	0,120
Бесплатиновый интервал, мес, медиана (диапазон)	14 (1–186)	18 (1–186)	13 (2–130)	0,001*
Тип рецидива, абс. (%): • Платиночувствительный • Платинорезистентный	189 (88,3) 25 (11,7)	111 (90,2) 12 (9,8)	78 (85,7) 13 (14,3)	0,209
Количество рецидивных опухолевых узлов, медиана	4 (1 – 6 и более)	4 (1 – 6 и более)	5 (1 – 6 и более)	0,490
Количество рецидивных узлов, абс. (%): • До 5 узлов • Более 5 узлов	142 (66,4) 72 (33,6)	79 (64,2) 44 (35,8)	63 (69,2) 28 (30,8)	0,268
Максимальный диаметр рецидивного узла, мм, медиана (диапазон)	30 (10–150)	32 (10–150)	28 (10–104)	0,077
Тип прогрессирования, абс. (%): • Опухолевый • Опухолевый + маркерный	35 (16,4) 179 (83,6)	24 (19,5) 99 (80,5)	11 (12,1) 80 (87,9)	0,102
Асцит на момент рецидива, абс. (%)	30 (14)	14 (11,4)	16 (17,6)	0,137
Характер прогрессирования, абс. (%): • Локорегионарный рецидив • Отдаленное прогрессирование	165 (77,1) 49 (22,9)	92 (74,8) 31 (25,2)	73 (80,2) 18 (19,8)	0,221
Локализация рецидива, абс. (%): • Изолированное поражение ЛУ • Сочетанный рецидив в ЛУ и других локализациях	96 (44,9) 118 (55,1)	65 (52,8) 58 (47,2)	31 (34,1) 60 (65,9)	0,004*
Тип лечения, абс. (%): • Комбинированное: R0 циторедукция + ХТ R1–2 циторедукция + ХТ • Только ХТ 2-й линии	123/214 (57,5) 87/123 (70,7) 36/123 (29,3) 91/214 (42,5)	87 (70,7) 36 (29,3) –	– – 91 (100)	–
Схема ХТ 2-й линии, абс. (%): • Платиносодержащая • Другие схемы • Не проводилась	188 (87,9) 19 (8,9) 7 (3,3)	107 (87,0) 9 (7,3) 7 (5,7)	81 (89) 10 (11) –	0,655 0,351 0,021*
Объективный ответ (оценен у 207 больных), абс. (%): • Полный ответ • Частичный ответ Стабилизация Прогрессирование	167/207 (80,7) 93/207 (44,9) 74/207 (35,7) 27/207 (13) 13/207 (6,3)	101/116 (87,1) 69/116 (59,5) 32/116 (27,6) 12/116 (10,3) 3/116 (2,6)	66/91 (72,5) 24/91 (26,4) 42/91 (46,2) 15/91 (16,5) 10/91 (11,0)	0,009* <0,0001* 0,006* 0,194 0,019*
Поддерживающая терапия, абс. (%)	46 (21,5)	26 (21,1)	20 (22,0)	0,506

*Различия статистически значимы (p<0,05).

Рис. 1. ПЖ при платиновичувствительном рецидиве РЯ с поражением ЛУ в зависимости от типа лечения.
Fig. 1. Life expectancy in platinum-sensitive recurrent OC with LN involvement depending on the type of treatment.

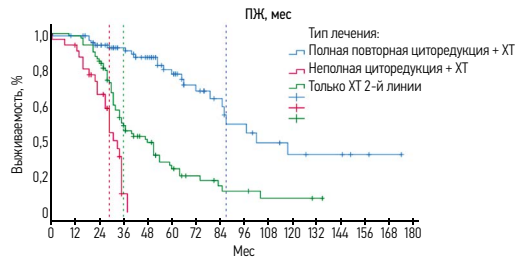


Рис. 2. ВБП при платиновичувствительном рецидиве РЯ с поражением ЛУ в зависимости от типа лечения.
Fig. 2. Progression-free survival (PFS) in platinum-sensitive OC recurrence with LN involvement, depending on the type of treatment.

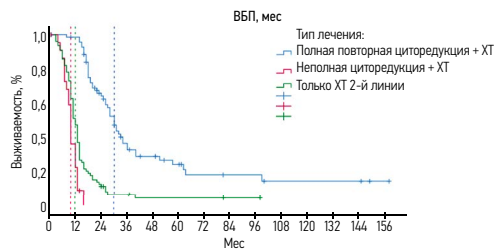


Рис. 3. ПЖ при платинорезистентном рецидиве РЯ с поражением ЛУ в зависимости от типа лечения.
Fig. 3. Life expectancy in platinum-resistant recurrent OC with LN involvement depending on the type of treatment.

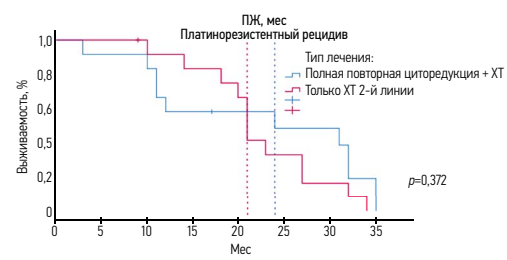
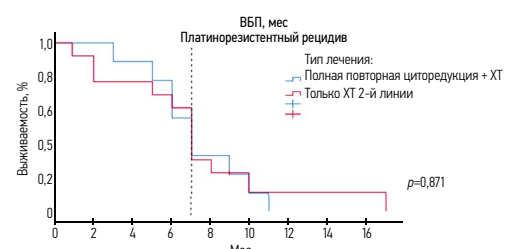


Рис. 4. ВБП при платинорезистентном рецидиве РЯ с поражением ЛУ в зависимости от типа лечения.
Fig. 4. PFS in platinum-resistant recurrent OC with LN involvement depending on the type of treatment.



Результаты

Включенные в окончательный анализ 214 пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ поделены на 2 основные группы: исследуемую группу составили больные ($n=123$; 57,5%), подвергнутые повторной циторедуктивной операции в комбинации с системной ХТ, а в контрольную группу включены пациентки ($n=91$; 42,5%), которым в связи с поражением ЛУ при рецидиве РЯ проводилась только ХТ 2-й линии без оперативного вмешательства. Основные характеристики больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ представлены в табл. 1.

По основным параметрам, которые, вероятно, могли оказать влияние на конечный результат, сравниваемые группы сопоставимы, за исключением степени злокачественности опухоли и длительности бесплатинового интервала. ПС-IV стадии РЯ, аденокарцинома серозного гистологического типа и высокая степень злокачественности опухоли зарегистрированы в подавляющем большинстве случаев. В исследуемой группе больных с опухолью низкой степени злокачественности значительно больше, чем в контрольной группе: 17,1% (21/123) против 8,8% (8/91); $p \leq 0,0001$. R0 первичная или интервальная циторедукция достигнута у 127 (53,7%) из 214 больных, оптимальная (диаметр остаточной опухоли <10 мм) и неоптимальная (диаметр остаточной опухоли >10 мм) циторедукции выполнены у 16,4% (32/214) и 29,9% (55/214) пациенток соответственно.

Медиана возраста на момент диагностики рецидива в общей популяции больных равнялась 56 годам. Подавляющее большинство пациенток (91,1% – 195/214) находились в удовлетворительном общем состоянии (0–1 баллов по шкале ECOG), 8,9% (19/214) больных имели относительно удовлетворительное общее состояние – ECOG 2. Медиана бесплатинового интервала в исследуемой группе достоверно выше, чем в контрольной группе пациенток: 18 мес против 13 мес ($p=0,001$). Платиновичувствительный и платинорезистентный рецидивы РЯ зарегистрированы – у 88,3% (189/214) и 11,7% (25/214) больных соответственно.

Значимых различий между исследуемой и контрольной группами больных по количеству рецидивных узлов, диаметру рецидивной опухоли, наличию асцита на момент рецидива, характеру и типу прогрессирования не наблюдалось. В исследуемой группе больных с изолиро-

ванным рецидивом в ЛУ достоверно больше, чем в контрольной группе пациенток: 52,8% (65/123) против 34,1% (31/91); $p=0,004$. Напротив, в контрольной группе пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ достоверно больше, чем в исследуемой группе больных: 65,9% (60/91) против 47,2% (58/123); $p=0,004$.

В исследуемой группе полная повторная циторедукция и неполная циторедукция выполнены 70,7% (87/123) и 29,3% (36/123) больных соответственно. Все больные ($n=91$) в контрольной группе получили ХТ 2-й линии в запланированном объеме. Платиносодержащая ХТ 2-й линии проведена 87,9% (188/214) больным, 8,9% (19/214) пациенток получили ХТ 2-й линии препаратами, не содержащими платину. Медиана количества курсов ХТ 2-й линии равнялась 6 в исследуемой и контрольной группах.

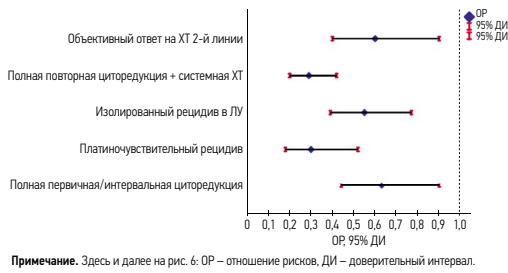
Объективный ответ на ХТ 2-й линии статистически значимо чаще отмечался в исследуемой группе: 87,1% (101/116) против 72,5% (66/91) в контрольной ($p=0,009$). Поддерживающая терапия после окончания ХТ 2-й линии назначена 21,5% (46/214) больных. Значимых различий между исследуемой и контрольной группами пациенток по назначению поддерживающей терапии не отмечено.

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения

Медиана наблюдения в общей популяции всех включенных в исследование 214 больных составила 33,0 (диапазон 0,7–174,0) мес. При проведении сравнительного анализа продемонстрировано явное преимущество в отдаленных результатах лечения при достижении R0 повторной циторедукции: медиана ПЖ в группе R0 циторедукции составила 87,0 мес, тогда как медиана ПЖ в группе неполной повторной циторедукции независимо от диаметра резидуальной опухоли достоверно хуже, чем в контрольной группе пациенток, получивших только ХТ 2-й линии при платиновичувствительном рецидиве РЯ с поражением ЛУ: 29,0 мес против 36,0 мес; $p < 0,0001$ (рис. 1).

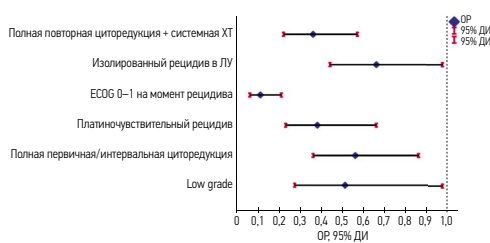
Идентичная тенденция наблюдалась и при анализе ВБП, при выполнении R0 повторной циторедукции медиана ВБП статистически значимо выше – 30,0 мес, а медиана ВБП в группе неполной циторедукции значимо хуже, чем в контрольной группе больных: 10,0 мес против 12,0 мес ($p=0,011$); рис. 2.

Рис. 5. Параметры, продемонстрировавшие благоприятное влияние на ВБП при многофакторном анализе.
Fig. 5. Parameters that demonstrated a beneficial effect on PFS in multivariate analysis.



Примечание. Здесь и далее на рис. 6: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 6. Параметры, продемонстрировавшие благоприятное влияние на ПЖ при многофакторном анализе.
Fig. 6. Parameters that have demonstrated a beneficial effect on life expectancy in multivariate analysis.



Комбинированное лечение платинорезистентного рецидива РЯ с поражением ЛУ не улучшило отдаленные результаты лечения больных. ПЖ и ВБП в исследуемой группе больных, подвергнутых хирургическому лечению в комбинации с системной ХТ, значимо не отличались и сопоставимы с результатами лечения контрольной группы пациенток, получивших только ХТ 2-й линии без оперативного вмешательства: медиана ПЖ составила 24,0 мес против 21,0 мес в контрольной группе, а медиана ВБП оказалась одинаковой как в исследуемой, так и в контрольной группах больных с платинорезистентным рецидивом РЯ и равнялась 7,0 мес (рис. 3, 4).

Однофакторный и многофакторный анализы параметров, влияющих на отдаленные результаты лечения

Следующим шагом мы провели однофакторный и многофакторный анализы с целью идентификации параметров, оказывающих влияние на отдаленные результаты лечения.

Достоверное благоприятное влияние на ВБП при однофакторном анализе оказали: R0 первичная или интервальная циторедукция, низкая степень злокачественности опухоли, I–IIIВ стадия РЯ по FIGO, длительность бесплатинового интервала >6 мес (платиночувствительный рецидив), удовлетворительный соматический статус (ECOG 0–1 баллов), отсутствие асцита и маркерного рецидива на момент диагностики опухолевого рецидива РЯ, изолированный рецидив в ЛУ, комбинированное лечение рецидива РЯ (R0 повторная циторедукция + системная ХТ), наличие <5 опухолевых узлов, платиносодержащая ХТ 2-й линии и объективный ответ (полный или частичный эффект) на ХТ 2-й линии. Прогностическое значение параметров, продемонстрировавших благоприятное влияние на ВБП при однофакторном анализе, далее изучено в рамках многофакторного анализа. Полученная при выполнении многофакторного анализа прогностическая модель характеризовалась статистической значимостью ($\chi^2=163,140$; $p<0,0001$); рис. 5.

Как показано на рис. 5, достоверным самостоятельным благоприятным влиянием на ВБП при многофакторном анализе обладали: R0 первичная или интервальная циторедукция, длительность бесплатинового интервала >6 мес (платиночувствительный рецидив), изолированный рецидив в ЛУ, комбинированное лечение рецидива РЯ (R0 повторная ци-

торедукция + системная ХТ) и объективный ответ (полный или частичный эффект) на ХТ 2-й линии.

На ПЖ при однофакторном анализе достоверным благоприятным влиянием обладали: R0 первичная или интервальная циторедукция, I–IIIВ стадия РЯ по FIGO, низкая степень злокачественности опухоли, длительность бесплатинового интервала >6 мес (платиночувствительный рецидив), удовлетворительный соматический статус (ECOG 0–1 баллов) и отсутствие асцита на момент диагностики рецидива РЯ, изолированный рецидив в ЛУ, наличие <5 опухолевых узлов, комбинированное лечение рецидива РЯ (R0 повторная циторедукция + системная ХТ), платиносодержащая ХТ 2-й линии и объективный ответ (полный или частичный эффект) на ХТ 2-й линии. Прогностическое значение параметров, оказавших благоприятное влияние на ПЖ при однофакторном анализе, также изучено и в рамках многофакторного анализа. Полученная при проведении многофакторного анализа прогностическая модель характеризовалась статистической значимостью ($\chi^2=234,009$; $p<0,0001$); рис. 6.

Статистически значимым самостоятельным благоприятным влиянием на ПЖ при многофакторном анализе обладали: R0 первичная или интервальная циторедукция, низкая степень злокачественности опухоли, длительность бесплатинового интервала >6 мес (платиночувствительный рецидив), удовлетворительный соматический статус (ECOG 0–1 баллов) на момент диагностики рецидива, изолированный рецидив в ЛУ и комбинированное лечение рецидива РЯ (R0 повторная циторедукция + системная ХТ); см. рис. 6.

Обсуждение

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения исследуемой группы больных с контрольной продемонстрировал, что только R0 циторедукция в комбинации с системной ХТ влияет на отдаленные результаты по сравнению с неполной циторедукцией и только системной ХТ 2-й линии при платиночувствительном рецидиве РЯ. В рандомизированных исследованиях III фазы SOC1/SGOG [10] и DESKTOP III [9] также показаны преимущество полной повторной циторедукции с последующей ХТ перед только системной ХТ 2-й линии и худшие отдаленные результаты лечения больных независимо от диаметра резидуальной опухоли после неполной повторной циторедукции, чем у пациенток, получивших только платиносодержащую ХТ 2-й линии без оперативного вмешательства по поводу первого платиночувствительного рецидива РЯ.

В контрольной группе медиана ВБП равнялась 11,0 мес, а медиана ПЖ – 34,0 мес. Идентичные результаты представлены и в зарубежных работах, посвященных только лекарственному лечению платиночувствительного рецидива РЯ: медиана ВБП варьировала от 8,4 до 13,8 мес, а медиана ПЖ – 32,9–42,2 мес [12–14].

Вопреки имеющемуся утверждению о химиорезистентности метастазов в ЛУ при рецидиве РЯ [15] в контрольной группе пациенток, которым в связи с изолированным рецидивом в ЛУ проведена только ХТ 2-й линии без хирургического лечения, частота объективного ответа (полный или частичный эффект) на лекарственную терапию составила 71%. Высокая чувствительность к ХТ метастазов в ЛУ также доказана и в других ретроспективных работах, посвященных лечению изолированного поражения ЛУ при рецидиве РЯ [16, 17].

Подгрупповой анализ отдаленных результатов показал, что, несмотря на высокую частоту объективного ответа (полный или частичный эффект) на ХТ 2-й линии в контрольной группе пациенток, это также не позволило улучшить результаты R0 циторедукции + ХТ в исследуемой группе больных с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ. Медиана ВБП при достижении полного и частичного объективного ответа на лекарственную терапию в контрольной группе составила 16,0 и 11,0 мес против 31,0 мес, а медиана ПЖ – 74,0 и 36,0 мес против 97,0 мес соответственно в исследуемой группе больных.

Медиана ВБП в контрольной группе больных с длительностью бесплатинового интервала <6 мес (плати-

норезистентный рецидив) равнялась 7,0 мес, а медиана ПЖ – 21,0 мес. Полученные данные соизмеримы с результатами зарубежных работ, посвященных лекарственному лечению платинорезистентного рецидива РЯ: медиана ВБП варьировала от 8,8 до 10,4 мес, а медиана ПЖ – 21,1–22,4 мес [18, 19]. С целью определения целесообразности оперативного лечения у больных с длительностью бесплатинового интервала <6 мес (платинорезистентный рецидив) нами проведен сравнительный анализ отдаленных результатов исследуемой группы больных с контрольной, который продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий в отдаленных результатах лечения в обеих группах больных.

Безусловно, отсутствие четких критериев селекции, таких как AGO Score и Tian, а также ретроспективный дизайн исследования являются ограничениями нашей работы. Однако, несмотря на это, нами впервые в мире на большом клиническом материале проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных с поражением лимфоузлов при рецидиве РЯ, подвергнутых хирургическому лечению + системной ХТ с контрольной когортой пациенток, получивших только ХТ 2-й линии без оперативного вмешательства.

Заключение

Таким образом, циторедуктивная операция с последующей ХТ при рецидиве РЯ с поражением ЛУ может быть рекомендована только при возможности достижения полной циторедукции и платиночувствительном типе рецидива РЯ. Во всех остальных случаях необходимо проведение только лекарственного лечения без оперативного вмешательства, так как согласно результатам нашего исследования неполная повторная циторедукция в комбинации с системной ХТ, а также хирургическое лечение при платинорезистентном рецидиве РЯ не приводит к улучшению отдаленных результатов лечения и ухудшает прогноз.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

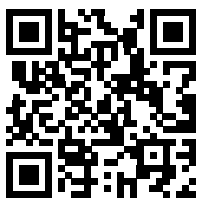
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» на заседании ученого совета 10 февраля 2020 г., протокол №2. Одобрение и процедура проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Blokhin National Medical Research Center of Oncology (№2 dated 10.02.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Zlokachestvennyye novooobrazovaniya v Rossii v 2018 g. (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNI OI im. P. A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2019 (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, Morkhov Kl, Tyulandina AS, et al. Povtornyye tsitoroduktivnyye vmeshatel'stva pri rake yaichnikov. *Zlokachestvennyye opukholy*. 2018;3s1:42-6 (in Russian)].
- Егенов О.А., Тюляндина А.С., Неред С.Н., и др. Хирургическое лечение больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников: непосредственные и отдаленные результаты. *Тазовая хирургия и онкология*. 2022;12(1):11-26 [Egenov OA, Tyulyandina AS, Nered SN, et al. Surgical treatment of patients with lymph node involvement in recurrent ovarian cancer: immediate and long-term results. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2022;12(1):11-26 (in Russian)]. DOI:10.17650/2686-9594-2022-12-1-11-26
- Егенов О.А., Тюляндина А.С., Стилиди И.С. Хирургическое лечение больных с рецидивами рака яичников: обзор литературы. *Современная Онкология*. 2021;23(4):638-44 [Egenov OA, Tyulyandina AS, Stilidi IS. Surgical treatment of recurrent ovarian cancer: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(4):638-44 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.4.201223
- Егенов О.А., Тюляндина А.С., Сулейманов Э.А., Стилиди И.С. Парааортальная и тазовая лимфодиссекция в комбинированном лечении рецидива рака яичников с изолированным поражением лимфатических узлов: обзор литературы. *Тазовая хирургия и онкология*. 2022;12(1):58-66 [Egenov OA, Tyulandina AS, Suleymanov EA, Stilidi IS. Paraaortic and pelvic lymph node dissection in the combined treatment of recurrent ovarian cancer with isolated lymph node lesion: a literature review. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2022;12(1):58-66 (in Russian)]. DOI:10.17650/2686-9594-2022-12-1-58-66.
- Мамажонов Х.И., Никогосян С.О., Кузнецов В.В., и др. Комбинированные и расширенные операции при поражении забрюшинных лимфатических узлов у пациенток с рецидивами рака яичников. *Тазовая хирургия и онкология*. 2020;10(2):11-8 [Mamazhonov KI, Nikogosyan SO, Kuznetsov VV, et al. Combined and expanded operations in patients with relapsed ovarian cancer and affected retroperitoneal lymph nodes. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2020;10(2):11-8 (in Russian)].
- Baek MH, Park EY, Ha HI, et al. Secondary Cytoreductive Surgery in Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2022;JCO2102085. DOI:10.1200/JCO.21.02085
- Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, et al. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(20):1929-39. DOI:10.1056/NEJMoa1902626
- Harter P, Sehouli J, Vergote I, et al. DESKTOP III Investigators. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2123-31. DOI:10.1056/NEJMoa2103294
- Shi T, Zhu J, Feng Y, et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;22(4):439-49. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00006-1
- Therasse P, Eisenhauer EA, Boqaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
- 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. DOI:10.1016/j.ygyno.2015.08.004
- Vergote I, Armstrong D, Scambia G, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study to Assess Efficacy and Safety of Weekly Farletuzumab in Combination With Carboplatin and Taxane in Patients With Ovarian Cancer in First Platinum-Sensitive Relapse. *J Clin Oncol*. 2016;34(19):2271-8. DOI:10.1200/JCO.2015.63.2596
- Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):779-91. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30279-6
- Morice P, Joulie F, Rey A, et al. Are nodal metastases in ovarian cancer chemoresistant lesions? Analysis of nodal involvement in 105 patients treated with preoperative chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004;25(2):169-74.
- Gadducci A, Cosio S, Zola P, et al. The clinical outcome of epithelial ovarian cancer patients with apparently isolated lymph node recurrence: a multicenter retrospective Italian study. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):358-63. DOI:10.1016/j.ygyno.2009.11.008
- Blanchard P, Plantade A, Pagès C, et al. Isolated lymph node relapse of epithelial ovarian carcinoma: outcomes and prognostic factors. *Gynecol Oncol*. 2007;104(1):41-5. DOI:10.1016/j.ygyno.2006.06.039
- Sehouli J, Stengel D, Oskay G, et al. NCCOG study group. A phase II study of topotecan plus gemcitabine in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer after failure of first-line chemotherapy. *Ann Oncol*. 2002;13(11):1749-55. DOI:10.1093/annonc/mdf294
- Poveda AM, Selle F, Hilpert F, et al. Bevacizumab Combined With Weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3836-8. DOI:10.1200/JCO.2015.63.1408



Статья поступила в редакцию /
The article received: 18.02.2022
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 15.06.2022

OMNIDOCOR.RU