

На правах рукописи

Яковлева
Мария Георгиевна

**ПРЕДИКТОРЫ ВЫПОЛНЕНИЯ
ОПТИМАЛЬНОЙ ЦИТОРЕДУКТИВНОЙ ОПЕРАЦИИ
У ПАЦИЕНТОК С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ
ЯИЧНИКОВ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор Берлев И.В.

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Берлев Игорь Викторович**

Официальные оппоненты:

Максимов Сергей Янович – доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологической) имени Н. П. Напалкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий онкогинекологическим отделением (Санкт-Петербург)

Протасова Анна Эдуардовна – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», профессор кафедры онкологии (Санкт-Петербург)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)

Защита состоится «__» _____ 2023 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197759, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на сайте <http://www.nioncologii.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Лариса Валентиновна Филатова

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Рак яичника занимает 7 место в структуре онкологической заболеваемости и 1 место по смертности среди онкогинекологических заболеваний. Лишь 13% рака яичников диагностируется на I-II стадии, 87% выявляются при III-IV стадии (Narod S.A. et al., 2016). Наиболее важным фактором, влияющим на выживаемость больных распространенным раком яичника, является выполнение циторедуктивной операции в полном или оптимальном объёме (Bristow R.E. et al., 2002; Bryant A. et al., 2023; Chi D.S. et al., 2003; Vergote I. et al., 2010). Стандартом лечения рака яичника считается выполнение операции с последующей платиносодержащей химиотерапией (Armstrong D. K. et al., 2021; Тюляндина А. С. и др., 2021; Colombo N. et al. 2019; Kim S.R. et al., 2021). Альтернативным методом лечения может быть проведение предоперационной химиотерапии с последующим выполнением интервальной циторедуктивной операции (Coleridge S. L. et al., 2021; Kehoe S. et al., 2015; Nishio S. et al., 2020; Xiao Y. et al., 2018). Стоит отметить, что критерии отбора пациентов в группу первичной или интервальной циторедуктивной операции не определены и вопрос выбора первичной тактики лечения становится наиболее обсуждаемым среди онкологов, занимающихся лечением данной категории пациентов (Engbersen M. P. et al. 2021; Hudry D. et al., 2022; Хохлова С.В., 2020; Song Y. J. et al., 2021, Морхов К.Ю. и др., 2020). С одной стороны, ряд исследователей демонстрирует явное преимущество в показателях общей и безрецидивной выживаемости при выполнении циторедуктивной операции на первом этапе (du Bois A. et al., 2009, Winter W.E., et al, 2007). С другой стороны, некоторые крупные рандомизированные исследования не выявили преимущества в выживаемости между двумя подходами (Vergote I. et al., 2010; Kehoe S. et al., 2015; Onda T. et al., 2016; Fagotti A. et al., 2020). Сторонники интервальных циторедуктивных операций отмечают, что начало лечения с неoadъювантной химиотерапии позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений, а также улучшить качество жизни за

счёт снижения объёма и агрессивности хирургического вмешательства (Kengsakul M. et al., 2022, Ehmann S. et al., 2023). Неизменным принципом хирургического лечения пациентов с распространенным раком яичников, вне зависимости от первичной тактики, является необходимость удаления всех проявлений заболевания без наличия остаточной опухоли (Rosendahl M. et al., 2018; Румянцев А.А. и др., 2018). Рекомендации российских и международных сообществ предполагают необходимость выполнения хирургического лечения без визуально определяемой остаточной опухоли или с остаточной опухолью, не превышающей размерами 1см, за исключением случаев, когда это невозможно. Однако точные критерии, характеризующие степень распространения заболевания, и определяющие показания к выполнению первичной циторедукции или назначения предоперационной химиотерапии не определены (Fotopoulou C. et al., 2021).

Степень разработанности темы

Стремление к выполнению циторедуктивных вмешательств без остаточной опухоли у пациенток с распространенным раком яичников является целью онкологов, занимающихся лечением данной категории больных. Оценка степени диссеминации опухолевого процесса – наиболее сложная задача, определяющая тактику лечения больных раком яичников. Самым часто встречающимся проявлением заболевания является поражение опухолью брюшины. Зачастую степень поражения брюшины будет определять разницу в подходах к лечению. У пациенток в рамках одной стадии тактика ведения может отличаться: первичное хирургическое лечение с последующим проведением химиотерапии, неоадьювантная химиотерапия с последующим выполнением интервальной циторедуктивной операции или проведение только системного лекарственного противоопухолевого лечения без хирургического этапа.

Основополагающими в оценке распространенности опухолевого процесса являются инструментальные методы диагностики. В настоящее время, на основании проведенных

исследований, общепринятый эталонный стандарт лучевой визуализации при раке яичников не определен, а результаты МРТ, КТ и ПЭТ/КТ демонстрируют схожую эффективность, при наличии тех или иных недостатков.

Ряд исследователей продемонстрировал преимущества применения диагностической лапароскопии на этапе планирования циторедуктивной операции, что позволяет уточнить объём предстоящей операции или избежать эксплоративной лапаротомии в ситуациях, когда выполнение оптимальной операции невозможно (Kobal B. et al., 2018; Rutten M.J. et al., 2017; Van de Vrie R. et al., 2019).

Для определения исхода циторедуктивной операции многие авторы предлагают использование прогностических моделей и шкал, основывающиеся на одном методе исследования или на сочетании нескольких факторов. Наиболее известными и применяемыми моделями являются оценка индекса перитонеального карциноматоза (PCI) (Sugarbaker P.H. et al., 1996), индекса Fagotti (PIV) (Fagotti A. et al., 2013) индекса Eisenkop (Eisenkop S.M. et al., 2003), оценка хирургической сложности Aletti (Aletti G.D. et al., 2011), а также комбинированная модель Suidan (Suidan R.S. et al. 2014), учитывающая помимо критериев резектабельности ещё и клинические критерии, описывающие соматический статус пациентов и их способность перенести анестезиологическое пособие и агрессивную хирургию.

Несмотря на разнообразие прогностических моделей и методов обследования, единые критерии для определения тактики лечения пациентов с распространенным раком яичника не определены и требуют дальнейшего изучения (Menon U. et al., 2021; Song Y. J., 2021).

Цель исследования

Повышение эффективности лечения пациенток с распространенным раком яичников путём определения критериев отбора для выполнения оптимальных циторедуктивных операций.

Задачи исследования

1. Оценить непосредственные результаты циторедуктивных операций у пациенток с распространенным раком яичников
2. Изучить отдаленные результаты циторедуктивных операций у пациенток с распространенным раком яичников
3. Проанализировать причины выполнения неоптимальных циторедуктивных операций
4. Оценить значимость определения индекса перитонеального карциноматоза при планировании циторедуктивных операций
5. Определить информативность лучевых методов диагностики и диагностической лапароскопии в определении причин выполнения неоптимальных циторедуктивных операций

Новизна исследования

Впервые установлено, что определение индекса перитонеального карциноматоза у пациенток с распространенным раком яичников является важным диагностическим критерием отбора для проведения циторедуктивных операций.

Показано, что оценка индекса перитонеального карциноматоза и выявление поражения специфических зон методами лучевой диагностики в сочетании с диагностической лапароскопией улучшает результаты хирургического лечения пациенток с распространенным раком яичников.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате данной работы сформулированы критерии оценки распространенности опухолевого процесса при раке яичников на этапе планирования хирургического лечения лучевыми методами диагностики. Определена возможность и изучена эффективность использования малоинвазивных видеоэндоскопических хирургических вмешательств на этапе планирования хирургического лечения. В исследовании продемонстрированы преимущества и недостатки различных методов исследования при планировании циторедуктивных

вмешательств в зависимости от характера расположения опухолевых очагов. Предложенная балльно-рейтинговая система оценки опухолевого процесса позволяет оценить возможность выполнения оптимальных циторедуктивных вмешательств у больных распространенным раком яичников.

Методология и методы исследования

Научное исследование выполнено на клинической базе отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России в период с августа 2017 года по сентябрь 2020 года и основано на проспективном и ретроспективном анализе данных 190 пациенток с IIВ-IVВ стадией рака яичника. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол заседания №14 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России от 17.10.2019).

Все пациенты были обследованы согласно стандартам оказания медицинской помощи пациентам с подозрением на злокачественное образование яичника. Оценка распространенности опухолевого процесса осуществлялась на основании КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием в сочетании с МРТ органов малого таза с контрастированием. Отдельное внимание уделялось оценке индекса перитонеального карциноматоза (PCI) лучевыми методами исследования. В одной из групп пациентов степень перитонеального распространения оценивалась, помимо стандартного обследования, видеоэндоскопическими методами визуализации, также уделяя внимание подсчёту PCI. Оценка перечисленными методами проводилась на этапе первичного обследования при планировании хирургического этапа лечения или после проведения предоперационной химиотерапии. У части пациентов, получавших неoadьювантную химиотерапию, один или оба метода предоперационной визуализации использовались неоднократно: на этапах выбора тактики первичного лечения и на этапе оценки эффективности проводимого лекарственного противоопухолевого

лечения. При изучении непосредственных результатов хирургического лечения оценивался исход операции по размеру остаточной опухоли, степень сложности хирургического вмешательства, длительность операции, объём кровопотери, характер послеоперационных осложнений и длительность госпитализации. Отдаленные результаты проанализированы на основании данных о безрецидивной выживаемости. Работа проводилась на основании рекомендаций и с учетом предложенных классификаций ведущих российских и зарубежных профессиональных сообществ.

Положения, выносимые на защиту

1. Определение индекса перитонеального карциноматоза является важным диагностическим критерием отбора пациенток с распространенным раком яичников для проведения циторедуктивных операций.
2. Сложность хирургического вмешательства может быть спрогнозирована по результатам оценки индекса перитонеального карциноматоза.
3. Оценка индекса перитонеального карциноматоза методами лучевой диагностики в сочетании с диагностической лапароскопией улучшает результаты хирургического лечения пациенток с распространенным раком яичников.
4. При высоких значениях индекса перитонеального карциноматоза или при подозрении на поражение тонкой кишки, выполнение диагностической лапароскопии позволяет уточнить степень распространения опухолевого процесса и индивидуализировать тактику лечения.
5. Диагностическая лапароскопия высоко эффективна в диагностике висцеральных форм карциноматоза и позволяет сократить частоту выполнения неоптимальных циторедуктивных операций у пациенток с распространенным раком яичников.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки (190 пациентов), соответствием используемых методов поставленным задачам, применением необходимых методов статистического анализа данных.

Доклады по материалам исследования были представлены на LXXIX научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2018», (Санкт-Петербург 1-27 апреля 2018 г.); на VIII международном молодёжном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 4-6 декабря 2019 г.); на Европейском конгрессе онкогинекологов «22st European Gynaecological Oncology Congress of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2020)» (Копенгаген, 14-16 декабря 2020г.); на V Национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 17-18 февраля 2021 г.); на научно-практической конференции «Онкология будущего» (Санкт-Петербург, 12-14 мая 2021 г.); на ежегодной XVIII научно-практическая конференция онкологов и радиологов Республики Узбекистан «Профилактика, диагностика и современное лечение уrogenитальных опухолей» (Ташкент, 24-25 сентября 2021г.); на 3-ем Всероссийском научно-практическом Конгрессе с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (Санкт-Петербург, 20 - 22 октября 2021 г.), на конкурсе научных работ молодых учёных России в 2022 году (Санкт-Петербург, 8 июня – 2 июля 2022 г.); на VIII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2022» (Санкт-Петербург, 27 июня – 3 июля 2022 г.); на Европейском конгрессе онкогинекологов «23st European Gynaecological Oncology Congress of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2022)» (Берлин, 27-30 октября 2022 г.); на VII Национальном научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва,

15-17 февраля 2023 г.), на IX Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2023» (Санкт-Петербург, 3 июля – 8 июля 2023 г).

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 1 в рецензируемых научных журналах и изданиях, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертации и 2 в отечественных изданиях международной реферативной базы данных и системы цитирования (Scopus).

Внедрение результатов исследования

Работа выполнена в ходе одного из ведущих направлений деятельности научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Основные положения диссертации и практические рекомендации внедрены в практическую работу ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (акт внедрения от 15.05.2023), ФГБУ «НМИЦ им.ак. Е.Н.Мешалкина» Минздрава России (акт внедрения №9442 от 26.12.2022).

Личное участие автора

Автор непосредственно участвовала во всех этапах исследования: формулирование цели и задач исследования, разработка методологии исследования, отбор пациентов согласно критериям включения и исключения из исследования, формирование базы данных, обработка и анализ полученных результатов. Все научные результаты, представленные в работе, автором получены лично. Автор принимала непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов, включенных в исследование. Участвовала в хирургических вмешательствах и самостоятельно вела пациентов в послеоперационном периоде. Овладела методикой подсчета индекса перитонеального карциноматоза лучевыми методами исследования в совместной работе с врачами-рентгенологами и методикой оценки РСГ при выполнении диагностической лапароскопии, которую в настоящий

момент выполняет самостоятельно. Автором подготовлены публикации по результатам проведенного исследования и проведена апробация результатов работы на российских и международных конференциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют паспорту специальности 3.1.6. - «Онкология, лучевая терапия» (медицинские науки), пункт 4 (дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах и состоит из 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 180 источников, из них 27 отечественных и 153 зарубежных изданий. Диссертация содержит 16 таблиц, иллюстрирована 28 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика включенных пациентов и дизайн исследования

В исследование включены 190 пациенток IIВ-IVВ стадией рака яичника, проходивших лечение в условиях онкогинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России в период с августа 2017 года по сентябрь 2020 года (рис.1, 2, 3). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол заседания №14 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России от 17.10.2019).

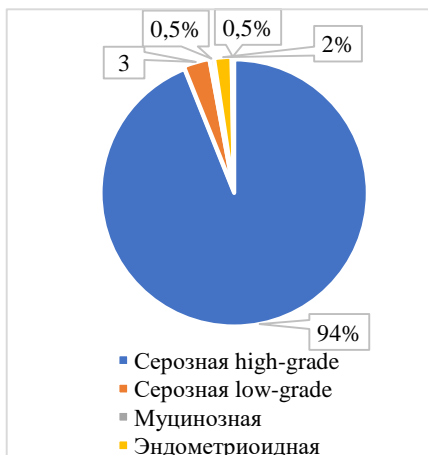


Рисунок 1. Распределение по стадиям среди пациенток с распространенным раком яичников

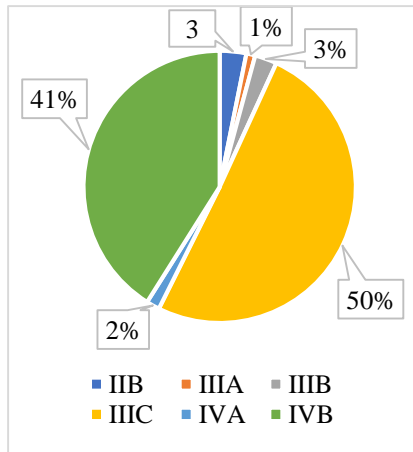


Рисунок 2. Распределение по гистологическому типу опухоли среди пациенток с распространенным раком яичников

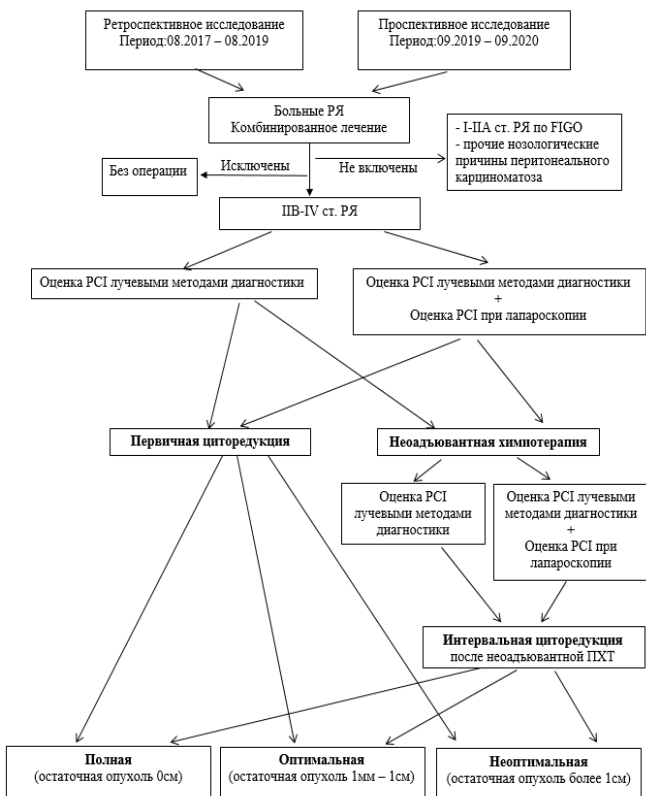


Рисунок 3. Дизайн исследования

Оценка индекса перитонеального карциноматоза (PCI)

При планировании циторедуктивной операции проводилась оценка индекса карциноматоза методами лучевой диагностики, при диагностической лапароскопии и интраоперационно. Для подсчёта индекса брюшная полость делится на 13 зон (табл. 1). Каждой зоне, в зависимости от размера опухолевых очагов, присваивается определенное количество баллов (0 - нет опухоли, 1 - очаги до 5мм, 2 - очаги от 5мм до 5см, 3 – очаги более 5см или сливающиеся инвазивные инфильтраты) и индекс перитонеального карциноматоза (PCI) суммарно может быть равен от 0 до 39 баллов.

Таблица 1. Методика подсчёта индекса перитонеального карциноматоза (PCI)

	Зона	Отделы и органы брюшной полости
0	Центральная зона	<ul style="list-style-type: none"> - средний отдел брюшной полости - весь большой сальник - поперечно-ободочная кишка
1	Правое подреберье	<ul style="list-style-type: none"> - капсула правой доли печени - поверхность правой половины диафрагмы - правое подпеченочное пространство
2	Эпигастральная область	<ul style="list-style-type: none"> - левая доля печени - серповидная связка печени - малый сальник
3	Левое подреберье	<ul style="list-style-type: none"> - поверхность левой половины диафрагмы - хвост поджелудочной железы - желудок
4	Левый фланк	<ul style="list-style-type: none"> - нисходящая ободочная кишка - левый боковой канал
5	Левая подвздошная область	<ul style="list-style-type: none"> - левая стенка таза - сигмовидная кишка
6	Малый таз	<ul style="list-style-type: none"> - матка, яичники - маточные трубы - мочевого пузыря - Дугласово пространство - прямая кишка
7	Правая подвздошная область	<ul style="list-style-type: none"> - правая стенка таза - слепая кишка - аппендикс
8	Правый фланк	<ul style="list-style-type: none"> - восходящая ободочная кишка - правый боковой канал
9	Начальные отделы тощей кишки	<ul style="list-style-type: none"> - Начальные отделы тощей кишки
10	Дистальные отделы тощей кишки	<ul style="list-style-type: none"> - Дистальные отделы тощей кишки
11	Начальные отделы подвздошной кишки	<ul style="list-style-type: none"> - Начальные отделы подвздошной кишки
12	Дистальные отделы подвздошной кишки	<ul style="list-style-type: none"> - Дистальные отделы подвздошной кишки

Оценка резектабельности на этапе планирования операции

Потенциально неудаляемыми очагами на этапе планирования операции считались: паренхиматозные метастазы в печени или лёгких, поражение наддиафрагмальных лимфоузлов, поражение плевры, наличие очагов карциноматоза или лимфаденопатия в области воротной вены, поражение лимфоузлов парааортальной или паракаваальной групп выше уровня почечных сосудов, поражение забрюшинных лимфоузлов с признаками инвазии нижней полой вены или аорты, диффузное поражение стенки и брыжейки тонкой кишки, требующее резекции более 1,5 метров кишки, инфильтративные изменения в области корня брыжейки кишки, поражение малого сальника (печеночно-желудочной связки, печеночно-дуоденальной связки, печеночно-пищеводной связки, печеночно-диафрагмальной связки), поражение диафрагмы вдоль аортального отверстия, поражение поджелудочной железы.

Оценка распространённости опухолевого процесса лучевыми методами диагностики

Всем пациентам на этапе планирования операции выполнялись магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием и компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием. Совместно с отделением лучевой диагностики разработан протокол описания исследования, в котором при наличии карциноматоза отражалась точная локализация и характер очагов, оценивался PCI.

Оценка распространённости опухолевого процесса при диагностической лапароскопии

Учитывая высокую вероятность наличия спаечного процесса, обусловленного наличием очагов карциноматоза, лапароцентез осуществлялся иглой Вереша в точке Палмера (в левом подреберье на 1,5-2 см ниже края реберной дуги по среднеключичной линии) или выполнением минилапаротомии по Хассону по средней линии для установки 10 мм троакара для оптической системы. Дополнительный 5

мм троакар устанавливался в надлобковой области по средней линии, что позволяло при формировании порт-сайт метастаза иссечь его во время выполнения лапаротомии при проведении циторедуктивной операции. При необходимости устанавливались дополнительные 5 мм порты, преимущественно в правой или левой подвздошной области, в последующем при хирургическом лечении проводилась дополнительная ревизия зон установки троакаров. Проводился осмотр брюшной полости и малого таза с оценкой поражения париетальной и висцеральной брюшины, отмечалась локализация и размеры карциноматозных узлов, характер очагов карциноматоза, оценка PCI, наличие неудаляемых очагов.

Циторедуктивная операция. Непосредственные результаты

Хирургический этап включал в себя следующие процедуры: срединная лапаротомия от мечевидного отростка до лобка с ревизией всех отделов брюшной полости, выполнение гистерэктомии, двусторонней аднексэктомии, оментэктомии и удаления всех видимых проявлений заболевания, включая удаление париетальной брюшины малого таза, боковых каналов, куполов диафрагмы, возможно с резекцией части диафрагмы через все слои, выполнение аппендэктомии, резекции толстой и тонкой кишки, спленэктомии, резекции мочевого пузыря, удаления капсулы с печени или резекции печени, холецистэктомии. Тазовые и парааортальные лимфоузлы удалялись в случае их метастатического поражения.

Проводилась оценка непосредственных результатов лечения (объём операции и полнота циторедукции, сложность хирургического вмешательства SCS, объём кровопотери, длительность операции, частота развития и тяжесть послеоперационных осложнений). Тяжесть послеоперационных осложнений оценивалась в соответствии с классификацией Clavien-Dindo (Clavien P.A et al, 2009). Степень сложности хирургического вмешательства оценивалась в баллах за каждый этап операции (таб.2) по шкале SCS (surgical complexity score), предложенной Aletti G.D. с соавт. в 2007г., которая может быть низкой (SCS <3 баллов), средней (SCS 4-7 баллов) и высокой (SCS >8 баллов).

Таблица 2. Методика оценки степени сложности хирургического вмешательства согласно классификации Aletti

Балл	Этап операции
1	гистерэктомия с двусторонней аднексэктомией
	оментэктомия
	тазовая лимфаденэктомия
	парааортальная лимфаденэктомия
	перитонеумэктомия брюшной полости
	резекция тонкой кишки
2	резекция толстой кишки
	стриппинг/резекция диафрагмы
	спленэктомия
	резекция печени
3	резекция ректосигмоидного отдела толстой кишки с формированием анастомоза.

Оценка отдаленных результатов лечения

В качестве отдаленных результатов лечения оценивалась безрецидивная выживаемость в зависимости от влияния различных факторов. Дата рецидива заболевания определялась на основании данных лучевых методов диагностики.

Статистическая обработка результатов исследования

Обработка данных выполнена с применением программы MS Office Excel и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 10.0, StatSoft Inc. Анализ категориальных данных проводился с использованием таблиц сопряженности, критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера. Для количественных данных в зависимости от нормальности распределения использовались критерии ANOVA, критерий Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса. Построение прогностических моделей проводилось методом бинарной логистической регрессии, качество полученных моделей оценивалось с помощью ROC-анализа. Безрецидивная выживаемость оценивалась с помощью кривых Каплана-Майера, для сравнения выживаемости в группах применялся лог-ранговый критерий. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ непосредственных результатов хирургического лечения

Первичные циторедуктивные операции выполнены в 23,7% (45/190) случаев, в 76,3% (145/190) операция проводилась после неoadьювантной химиотерапии.

Цель хирургического вмешательства – выполнение полной или оптимальной циторедукции, достигнута в 72,6% случаев (48,9% (93/190) и 23,7% (45/190) соответственно). Неоптимальные операции с остаточной опухолью более 1см проведены в 22% (42/190) случаев, 5% (10/190) остановились на этапе диагностической лапароскопии.

Распределение по индексу хирургической сложности среди 45 первичных циторедуктивных операций было представлено следующим образом: у 12 (26,7%) - низкий, у 22 (48,9%) – средний, у 11 (22,4%) – высокий. Индекс хирургической сложности среди 145 интервальных циторедуктивных операций был представлен у 76 (52,4%) низким SCS, у 53 (36,6%) – средним и у 16 (11%) – высоким (рис.4). Распределение по уровню сложности хирургического вмешательства в группах первичных и интервальных циторедуктивных операций значительно различался ($p=0,005$, критерий ХИ-квадрат).

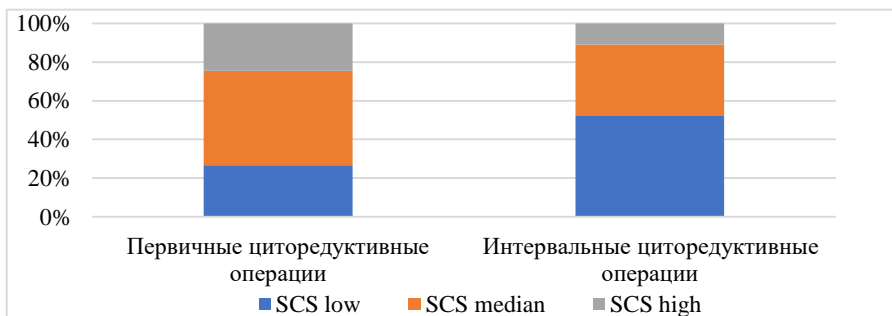


Рисунок 4. Распределение по уровню сложности хирургического вмешательства при проведении первичной и интервальной циторедуктивной операции у пациенток с распространенным раком яичников

*SCS low – низкая сложность хирургического вмешательства (<3 баллов), SCS median - средняя (4-7 баллов), SCS high - высокая (>8 баллов).

В группе низкого индекса хирургической сложности (N=88) 12 пациентам выполнялась первичная циторедукция, 76 пациентам - интервальная операция. В данной группе зафиксировано 4 осложнения: 1/12(8%) – в группе первичных операций, 3/76 (4%) - в группе интервальных, частота возникновения послеоперационных осложнений в группах с первичными и интервальными операциями значимо не различались ($p=0,45$, точный критерий Фишера). Характер послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo в группе с низким индексом хирургической сложности был представлен у 2 пациентов осложнениями II степени тяжести (анемия тяжелой степени, потребовавшая гемотрансфузии; динамическая кишечная непроходимость, разрешившаяся на фоне консервативной терапии), у 1 пациентки – осложнение III степени (механическая кишечная непроходимость, потребовавшая хирургического вмешательства), в 1 случае в группе первичной циторедукции развилось осложнение V степени (острое нарушение мозгового кровообращения, смерть в раннем послеоперационном периоде). Сравнение тяжести осложнений в группах первичных и интервальных операций не проводилось из-за малого числа осложнений в группах (1 и 3 осложнения соответственно).

В группе среднего индекса хирургической сложности (N=75) 22 пациентам выполнялась первичная циторедукция, 53 пациентам - интервальная операция. В данной группе зафиксировано 11 осложнений: 5/22 (23%) – в группе первичных операций и 6/53 (11%) в группе интервальных, частота возникновения послеоперационных осложнений в группах с первичными и интервальными операциями значимо не различались ($p=0,28$, точный критерий Фишера). Характер послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo в группе с средним индексом хирургической сложности был представлен у 6 пациентов - осложнениями I степени тяжести (нагноение послеоперационной раны), у 4 пациентов - осложнения II степени тяжести (гематомы; анемия тяжелой степени, потребовавшая гемотрансфузии; динамическая кишечная непроходимость, разрешившаяся на фоне консервативной терапии; тромбоз эмболия

мелких ветвей лёгочных артерий), у 1 пациентки отмечено осложнение III степени (эвентрация, требующая хирургического вмешательства). Степень тяжести осложнений в группах первичных и интервальных операций при средней сложности хирургического вмешательства значимо не различались ($p=0,12$, критерий Манна-Уитни).

В группе высокого индекса хирургической сложности ($N=27$) 11 пациентам выполнялась первичная циторедукция, 16 пациентам - интервальная операция. Среди 27 пациентов было зафиксировано 17 осложнений: 7/11 (63%) – в группе первичных и 10/16 (63%) в группе интервальных операций, частота возникновения послеоперационных осложнений в группах с первичными и интервальными операциями значимо не различались ($p=1,0$, точный критерий Фишера). Характер послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo в группе с высоким индексом хирургической сложности был представлен у 6 пациентов - осложнениями I степени тяжести (нагноение послеоперационной раны), у 7 пациентов - осложнения II степени тяжести (гематомы; анемия тяжелой степени, потребовавшая гемотрансфузии; тромбоэмболия мелких ветвей лёгочных артерий; послеоперационный парапанкреатит), у 2 пациенток отмечено осложнение III степени (эвентрация, требующая хирургического вмешательства и кровотечение из язвы гастроэнтероанастомоза, требующее эндоскопического гемостаза), у 2 пациенток - осложнения IV степени (сепсис). Анализ тяжести осложнений по Clavien-Dindo в группах первичных и интервальных операций при высокой сложности вмешательства показал, что группы значимо не различались ($p=0,24$, критерий Манна-Уитни).

Частота развития послеоперационных осложнений значимо зависела от индекса хирургической сложности ($p < 0,001$, точный критерий Фишера), (рис. 5, 6).

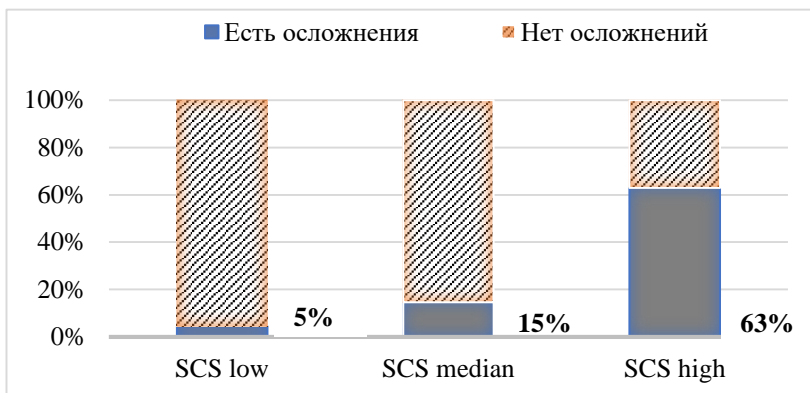


Рисунок 5. Частота развития послеоперационных осложнений в зависимости от индекса хирургической сложности Aletti

*SCS low – низкая сложность хирургического вмешательства (<3 баллов), SCS median - средняя сложность хирургического вмешательства (4-7 баллов), SCS high - высокая сложность хирургического вмешательства (>8 баллов).

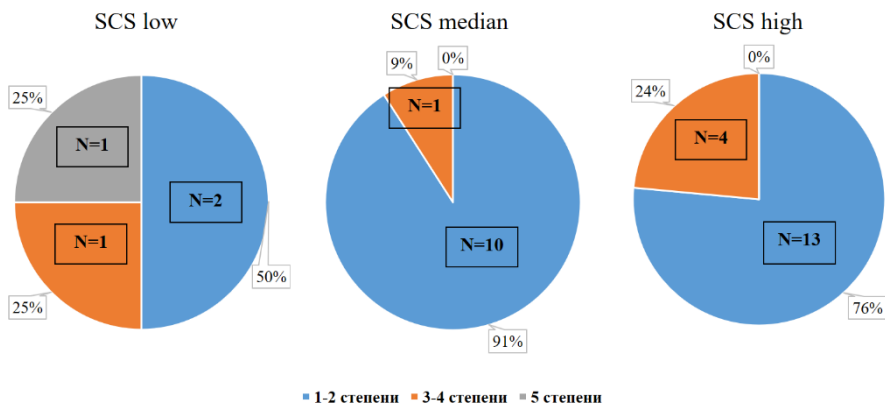


Рисунок 6. Степень тяжести послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo в группах низкой, средней и высокой хирургической сложности.

*SCS low – низкая сложность хирургического вмешательства (<3 баллов), SCS median - средняя сложность хирургического вмешательства (4-7 баллов), SCS high - высокая сложность хирургического вмешательства (>8 баллов).

При интраоперационной оценке индекса перитонеального карциноматоза (PCI) в представленной выборке, значения варьировали в пределах от 0 до 35 баллов, медианное значение составляло 4 (2;11) балла. Индекс хирургической сложности Aletti среди проведённых операций менялся от 0 до 16 баллов, медианное значение составило 4 (2;6) баллов. Индекс хирургической сложности зависел от PCI ($p=0,0013$, критерий Краскела-Уоллиса). В группе низкой хирургической сложности медианное значение PCI составляло 3 (1;16), в группе средней – 4 (2;6), а в группе высокой сложности – 11 (6;15) баллов. При сумме баллов от 0 до 5 полные и оптимальные хирургические вмешательства низкой сложности выполнены в 46,5% случаев (46/99), средней – 48,5% (48/99), высокой – 5% (5/99); при PCI 6-10 баллов низкая сложность отмечена в 4% (1/23), средней – 70% (16/23), высокой – 26% (6/23); при PCI 11-15 баллов не было ни одного вмешательства низкой сложности, 18% (2/11) средней сложности и 82% (9/11) высокой; при PCI 16-20 баллов выполнялись только операции высокой сложности – 100% (5/5); при сумме баллов более 20 не было выполнено ни одной оптимальной операции (рис. 7).

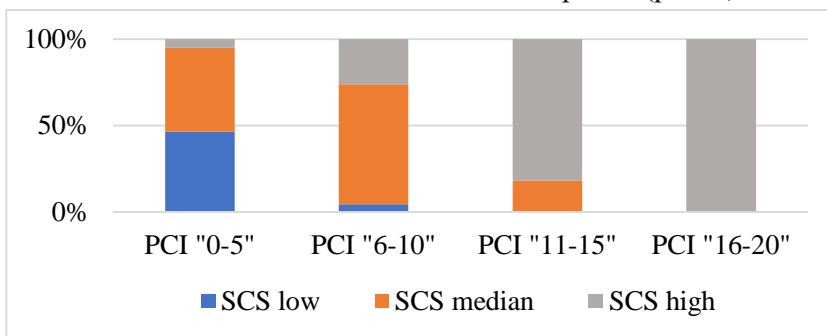


Рисунок 7. Распределение по уровню сложности хирургического вмешательства в зависимости от индекса перитонеального карциноматоза у пациенток с распространенным раком яичников

*SCS low – низкая сложность хирургического вмешательства (<3 баллов), SCS median - средняя сложность хирургического вмешательства (4-7 баллов), SCS high - высокая сложность хирургического вмешательства (>8 баллов).

В зависимости от сложности хирургического вмешательства длительность операции значимо различалась ($p < 0,0001$, критерий Краскела-Уоллиса), составила 130 (100; 180) минут в группе низкой хирургической сложности, в группе средней – 220 (180; 260) минут, в группе высокой – 320 (240; 410) минут.

Кровопотеря в группе низкой хирургической сложности составила 150 (65;200) мл, в группе средней – 300 (200;400) мл, в группе высокой – 750 (350;1000) мл, группы значимо различались ($p < 0,0001$, критерий Краскела-Уоллиса). Показания к интраоперационной гемотрансфузии возникли у 16% пациентов.

При сравнении длительность госпитализации в зависимости от сложности хирургического вмешательства значимое отличие от других групп выявлено в группе высокой хирургической сложности ($p < 0,0001$, критерий Краскела-Уоллиса). При низкой сложности операции длительность госпитализации составила 14,5 (11;18,5) дней, в группе средней сложности – 15 (13;19) дней, в группе высокой сложности – 21 (17;31) дней.

Анализ отдаленных результатов хирургического лечения.

Максимальное время наблюдения составило 47 месяцев, минимальное – 0 месяцев, медианное время наблюдения составляло 8 (4;15) месяцев. За время наблюдения данные о наличии или отсутствии рецидива получены у 185/190 пациентов, рецидив зафиксирован у 123 (66,5%) пациентов. Медиана безрецидивной выживаемости во всей выборке в целом составляла 9,55 (4;20) месяцев.

При сравнении безрецидивной выживаемости в зависимости от размера остаточной опухоли (таб.3, рис.8) установлено, что показатели в группах полных и оптимальных циторедукций значимо отличались в сравнении с неоптимальными ($p < 0,00001$), а при сравнении группы неоптимальной циторедукции и диагностической лапароскопии, значимых различий не выявлено ($p = 0,63$).

Таблица 3. Безрецидивная выживаемость в зависимости от размера остаточной опухоли

Классификация циторедуктивных операций по размеру остаточной опухоли	Количество пациентов (N=190)	%	Медиана безрецидивной выживаемости (месяцы)
Полная	93	49	18 (9,28; -)
Оптимальная	45	24	9 (4; 17,48)
Неоптимальная	42	22	1,5 (1; 7,25)
Только диагностическая лапароскопия	10	5	2 (1,5; 4,125)

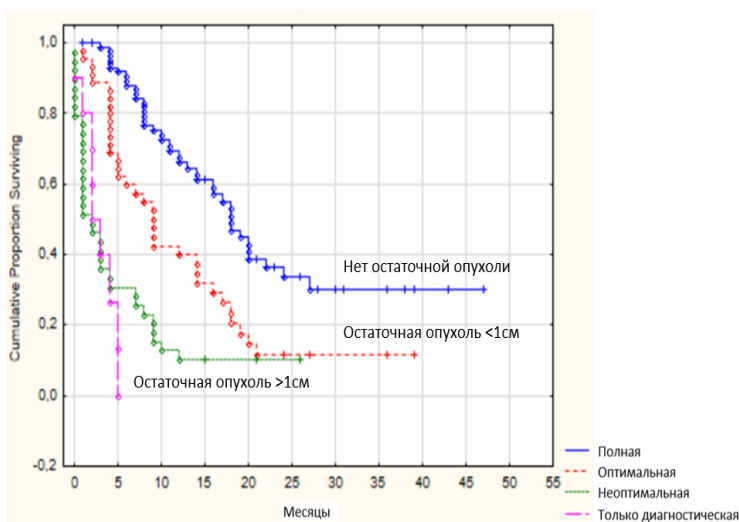


Рисунок 8. Безрецидивная выживаемость в зависимости от размера остаточной опухоли

Показатели безрецидивной выживаемости при выполнении первичных и интервальных операций значительно различались ($p < 0,0001$, лог-ранговый критерий). Медиана безрецидивной выживаемости в группе первичных операций составила 20 месяцев, в группе интервальной операции – 7 месяцев (рис.9).

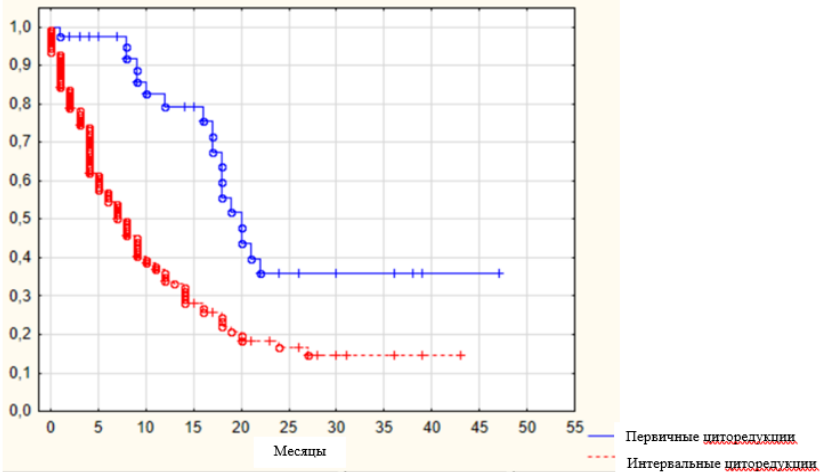


Рисунок 9. Сравнение безрецидивной выживаемости в группе первичных и интервальных циторедуктивных операций у пациенток с распространенным раком яичника.

Среди всех пациентов, включенных в исследование, неоадьювантную химиотерапию получали 145/190 (76%) пациенток. С целью оценить влияние количества циклов неоадьювантной химиотерапии на показатели безрецидивной выживаемости нами были проанализированы данные пациенток, которым выполнены интервальные циторедуктивные операции в полном и оптимальном объеме. При анализе безрецидивной выживаемости в зависимости от количества циклов неоадьювантной химиотерапии установлено, что значимых различий между тремя группами не обнаружено ($p=0,056$), однако при попарном сравнении отмечено, что группа с 3–4 циклами химиотерапии значимо отличается от групп с большим количеством циклов ($p=0,028$ и $p=0,043$ соответственно, лог-ранговый критерий).

Для сравнения показателей безрецидивной выживаемости в зависимости от стадии из-за малочисленности некоторых групп (табл.12) оценка проводилась в 3 объединенных подгруппах: IIB-IIIВ стадии, IIIС стадия, IVA-IVB стадии (табл.4). При оценке показателей

безрецидивной выживаемости в зависимости от стадии установлено, что группы все три группы значимо различались ($p < 0,0001$, критерий Хи-квадрат).

Таблица 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии

Стадия	Количество пациентов	%	Медиана безрецидивной выживаемости, месяцы
IIВ-IIIВ	13	7	недостаточно рецидивов (3 случая) для построения оценки
IIIС	96	50	13,1 (5; 23,73)
IVА-IVВ	81	43	6,06 (2; 14,83)

При анализе безрецидивной выживаемости в зависимости от индекса перитонеального карциноматоза установлено, что значимо отличалась от остальных, группа с PCI более 20 баллов ($p < 0,0001$, критерий Хи-квадрат) остальные группы между собой значимо не различались ($p > 0,05$), (табл.5).

Таблица 5. Безрецидивная выживаемость в зависимости от индекса перитонеального карциноматоза

PCI (баллы)	Количество пациентов	%	Медиана безрецидивной выживаемости, месяцы
0-5	108	56,8	14 (6,99; 26,14)
5-10	29	15,2	10,25 (4; 19,5)
11-15	21	11	5,16 (3,23; 15,59)
16-20	17	9	6,6 (1; 12,6)
>20	15	8	1 (0; 2)

Анализ причин выполнения неоптимальных циторедуктивных операций

Среди 52 операций с остаточной опухолью более 1см, основными причинами неоптимальных вмешательств были (рис.19): диффузное поражение стенки и брыжейки тонкой кишки – 73% (38/52), поражение гепатодуоденальной зоны – 9% (5/52), остальные

поражения, такие как неудалимые конгломераты парааортальных и внутригрудных лимфоузлов, прорастание поджелудочной железы, поражение плевры, метастазы в лёгком, суммарно составили 16% (9/52), (рис 10).

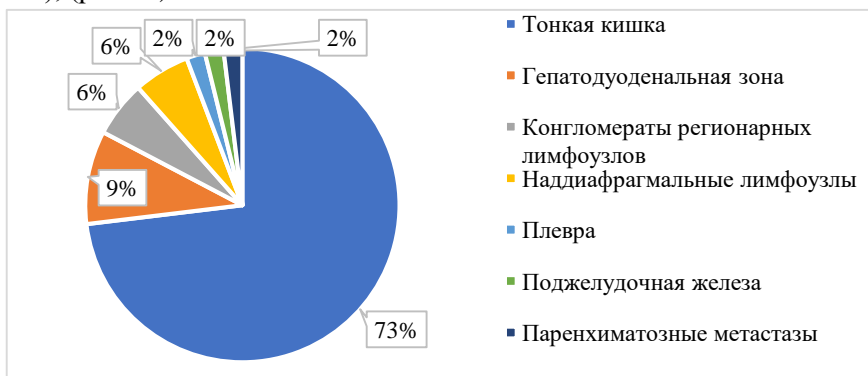


Рисунок 10. Основные причины выполнения неоптимальных операций у пациенток с распространенным раком яичников

Индекс перитонеального карциноматоза не всегда был ориентиром для оценки исхода циторедуктивной операции. В подгруппе неоптимальных операций по причине поражения тонкой кишки PCI варьировал в пределах от 5 до 35 баллов, медианное значение составило 19,5 (15;23). В подгруппе неоптимальных операций по причине поражения гепатодуоденальной зоны PCI варьировал в пределах от 3 до 18 баллов, медианное значение составило 11,5 (8;15). В подгруппе неоптимальных по другим причинам PCI варьировал в пределах от 0 до 6, медианное значение - 2,5 балла. Подгруппы по этому показателю значимо различались, $p < 0,0001$ (критерий Краскела-Уоллиса).

При оценке влияния различных факторов на вероятность выполнения неоптимальной циторедуктивной операции обнаружена значимая взаимосвязь между вероятностью выполнения неоптимальной операции и стадией заболевания ($p=0,008$, Точный критерий Фишера), наличием клинически значимого асцита ($p<0,0001$, критерий Хи-квадрат), плеврита ($p=0,033$, критерий Хи-квадрат),

наличием диффузного перитонеального карциноматоза ($p < 0,0001$, точный критерий Фишера), поражения гепатодуоденальной зоны ($p < 0,0001$, критерий Хи-квадрат), тонкой кишки ($p < 0,0001$, точный критерий Фишера), наддиафрагмальных лимфоузлов ($p = 0,020$, точный критерий Фишера), регионарных лимфоузлов ($p = 0,004$, точный критерий Фишера). Для оценки прогностической ценности был проведен ROC-анализ по каждой переменной, прогностическая ценность оценивалась по величине площади под кривой (рис. 11).

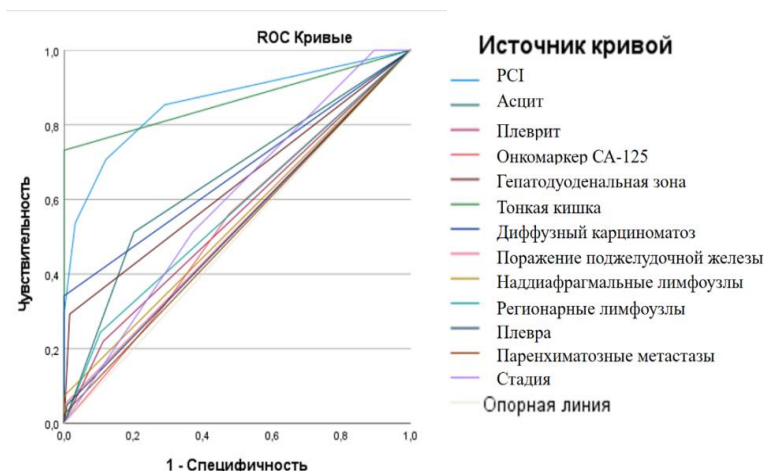


Рисунок 11. Прогностическая ценность влияния различных факторов на вероятность выполнения неоптимальной циторедуктивной операции у пациенток с распространенным раком яичников

При проведении многофакторного анализа установлено, что наибольшей прогностической ценностью в определении исхода циторедуктивной операции обладает наличие поражения тонкой кишки, максимальная площадь под кривой $AUC = 0,866$. Высокой прогностической ценностью обладает определение индекса перитонеального карциноматоза ($AUC = 0,858$), средней ценностью – выявление поражения гепатодуоденальной зоны ($AUC = 0,638$) и наличие асцита ($AUC = 0,655$).

Анализ оценки индекса перитонеального карциноматоза, как предиктора исхода циторедуктивной операции

Значение PCI во всей выборке варьировало от 0 до 35 баллов, медианное значение составило 4 балла (2;11). Значения PCI в группе оптимальных циторедукций варьировало от 0 до 19 баллов, медианное значение составило 3 (2;6). Значения PCI в группе неоптимальных операций варьировало от 5 до 35 баллов, медианное значение составило 19,5 (15;23). Показатель PCI значимо различался в группах с неоптимальными и оптимальными операциями ($p < 0,0001$, критерий Манна-Уитни). При сумме баллов от 0 до 15, частота выполнения оптимальных операций составляла от 62 до 99%, при этом при индексе более 16 баллов не превышала 35%. При сумме баллов более 20 не было выполнено ни одной оптимальной циторедукции (рис.12).

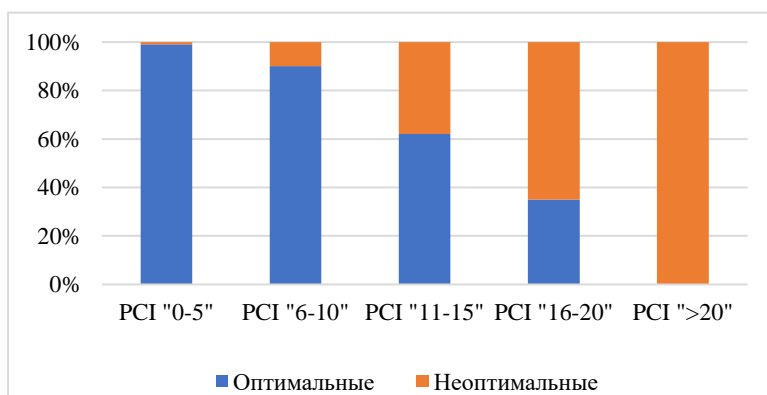


Рисунок 12. Распределение по PCI у пациентов с распространенным раком яичников

При оценке порогового значения PCI, оптимальной точкой отсечения стало 9,5 баллов. При использовании этого значения достигается чувствительность - 92,1%, специфичность - 86,2%, общая точность - 87,4%. Следовательно, если у пациента PCI = 9 и меньше, то операция будет предположительно оптимальной с точностью 87,4%. Если PCI = 10 и более, то операция будет предположительно неоптимальной с точностью 87,4%.

Индекс карциноматоза у пациентов с первичными и интервальными операциями значимо не различался ($p=0,24$, критерий Манна-Уитни). У пациентов с первичной циторедукцией РСІ варьировал от 0 до 19, медианное значение составило 4 (2;8), при интервальной циторедукции значение показателя менялось в пределах от 0 до 35 баллов, медианное значение составляло 5 (2;15).

Для оценки прогностической значимости показателя РСІ проведен ROC-анализ, в качестве меры прогностической ценности использована площадь под кривой. AUC составил 0,958, что свидетельствует о высокой прогностической ценности использования значений индекса перитонеального карциноматоза для попытки предсказать исход циторедуктивной операции.

Анализ эффективности лучевых методов диагностики и диагностической лапароскопии в выявлении причин выполнения неоптимальных циторедуктивных операций.

При оценке степени перитонеального распространения опухоли по данным сопоставления лучевых методов диагностики и интраоперационной ревизии отмечено, что при наличии очагов карциноматоза только в большом сальнике или по брюшине малого таза данные совпадали в 100% случаев. При поражении брюшины верхних отделов брюшной полости показатели совпадали в 60,5% (115/190) случаев, в 19% (36/190) случаев степень распространения опухоли методами лучевой диагностики была недооценена, в 20,5% (39/190) – переоценена, чувствительность методов лучевой диагностики составила 76,2%, специфичность – 65,8%.

Наибольшие трудности в выявлении поражения зафиксированы для двух зон – поражение брыжейки и стенок тонкой кишки, и поражение гепатодуоденальной зоны.

Частота неоптимальных операций у пациентов, которым не выполнялась диагностическая лапароскопия перед циторедуктивной операцией, составила 67% (35/52). Основной причиной неоптимальных операций у пациентов, которым не выполнена диагностическая

лапароскопия стало диффузное поражение тонкой кишки.

Частота неоптимальных операций у пациентов, которым выполнялась диагностическая лапароскопия перед циторедуктивной операцией, составила 33% (17/52), при этом 10/17 операций остановились только на диагностическом этапе, избежав эксплоративной лапаротомии. Таким образом лишь в 13% (7/52) случаев диагностическая лапароскопия не помогла избежать неоптимального вмешательства по сравнению с 67% при отсутствии диагностической лапароскопии.

Основной причиной неоптимальных операций у пациентов, которым выполнена диагностическая лапароскопия перед циторедукцией стало поражение гепатодуоденальной зоны (4/7), неудалимое поражение регионарных лимфоузлов (2/7), в 1 случае при диагностической лапароскопии не диагностировано диффузное поражение тонкой кишки из-за ограниченной визуализации в связи со спаечным процессом и размерами опухоли яичников

Нами оценена диагностическая значимость лучевых методов исследования и диагностической лапароскопии для выявления поражений тонкой кишки, гепатодуоденальной зоны в связи с возможностью сопоставить данные лучевых методов диагностики и результаты интраоперационной ревизии (таб. 6, рис.13). Диагностическая значимость выявления поражения регионарных лимфоузлов не оценивалась, так как системная лимфаденэктомия при распространенном раке яичников не выполнялась, производилось удаление только макроскопически измененных лимфоузлов. В случае наличия неудалимых конгломератов лимфоузлов, инфильтрирующих сосуды, наличие данного поражения отмечалось в протоколе, как причина неоптимальной операции.

При оценке выявления поражения тонкой кишки среди 190 пациентов данное проявление наблюдалось у 38 больных. Поражение по КТ было обнаружено у 24 пациентов, и только у 9 правильно. При этом у 29 пациентов интраоперационно выявлено поражение тонкой кишки, не визуализированное на КТ. Чувствительность выявления

данного поражения методами лучевой диагностики составила 23,7%, специфичность – 90,1%. Диагностическая лапароскопия перед циторедукцией выполнялась 77 из 190 пациентов. Поражение тонкой кишки выявлено 14/15 пациентов, имеющих поражение тонкой кишки. Остальным 23/38 пациентов, имеющих поражение тонкой кишки, диагностическая лапароскопия не проводилась, что стало причиной выполнения неоптимальной операции. Чувствительность диагностической лапароскопии в выявлении поражения тонкой кишки составила 93,3%, а специфичность – 100%.

При оценке выявления поражения гепатодуоденальной зоны, интраоперационно поражение данной зоны отмечено у 15/190 пациентов. По КТ поражение было зафиксировано у 15 пациентов, при этом у 10 – поражение подтвердилось, у 5 – не подтвердилось. Интраоперационно у 5 пациентов выявлено наличие поражения, не отмеченное по КТ. Чувствительность выявления изменений в гепатодуоденальной зоне лучевыми методами диагностики составила 66,7%, специфичность – 97,1%. Среди пациентов, которым выполнялась диагностическая лапароскопия (77/190), поражение гепатодуоденальной зоны при диагностической лапароскопии не выявлено ни у одного больного, при этом в 10 случаях наличие изменений в данной зоне установлено интраоперационно. Таким образом чувствительность диагностической лапароскопии в выявлении поражения гепатодуоденальной зоны составила 0%, а специфичность – 100%. Поражение гепатодуоденальной зоны в 13/15 (87%) случаев стало одной из или единственной причиной неоптимальной операции.

Таблица 6. Чувствительность и специфичность лучевых методов диагностики и диагностической лапароскопии в выявлении поражения зон, являющихся основными причинами выполнения неоптимальных операций у пациенток с распространенным раком яичников

Зона	Наличие поражения	Лучевые методы диагностики (N=190)				Диагностическая лапароскопия (N=77)				
		Выявлено	Не выявлено	Se (%)	Sp (%)	Выявлено	Не выявлено	Не проводилось	Se (%)	Sp (%)
Гепатодуоденальная зона	15/190	10	5	66,7	97,14	0	10	5	0	100
Поражение тонкой кишки	38/190	9	29	23,7	90,1	14	1	23	93,3	100

Примечание: Se – чувствительность, Sp - специфичность

В соответствии с результатами исследования можно говорить о том, что балльная оценка распространенности опухолевого процесса, выявление поражения специфических зон поражения, основанная на сочетании лучевых методов диагностики и диагностической лапароскопии, позволяет спрогнозировать возможность выполнения оптимальной циторедуктивной операции, оценить сложность и целесообразность выполнения хирургического этапа лечения, что позволяет улучшить результаты комбинированного лечения пациенток с распространенным раком яичников.

ВЫВОДЫ

1. Сложность хирургического вмешательства зависит от индекса перитонеального карциноматоза ($p=0,0013$), что влияет на частоту развития послеоперационных осложнений ($p<0,01$), длительность операции ($p<0,0001$), объём кровопотери ($p<0,0001$), длительность госпитализации ($p<0,0001$). Сложность хирургического вмешательства была выше в группе первичных циторедуктивных операций ($p=0,005$).
2. Выполнение первичных циторедуктивных вмешательств у больных распространенным раком яичников улучшает показатели безрецидивной выживаемости (медиана в группе первичных циторедукций 20 месяцев против 7 месяцев в группе интервальных операций, $p<0,0001$). Выполнение оптимальных циторедуктивных операций улучшает отдаленные результаты лечения (медиана безрецидивной выживаемости в группе полных циторедукций составляет 18 месяцев против 1,5 месяцев в группе неоптимальных операций, $p<0,0001$).
3. Основными причинами выполнения неоптимальных циторедуктивных операций является поражение брыжейки и стенок тонкой кишки (73%) и поражение гепатодуоденальной зоны (9%). Высокой прогностической ценностью, как предиктора неоптимальной циторедукции, обладают выявление поражения тонкой кишки ($AUC = 0,866$), определение индекса перитонеального карциноматоза ($AUC = 0,858$), выявление поражения гепатодуоденальной зоны ($AUC = 0,638$).
4. Определение индекса перитонеального карциноматоза является важным прогностическим фактором, влияющим на результат циторедуктивной операции, показатели PCI значимо отличаются в группах оптимальных и неоптимальных операций ($p<0,0001$). Частота выполнения оптимальных циторедукций при PCI от 0 до 15 баллов составляет 62-99%, а при PCI более 16 не превышает 35%. Значение PCI 9,5 баллов с точностью 87,4%, чувствительностью 92,1% и специфичностью 86,2% предсказывает результат

циторедуктивной операции.

5. Диагностическая лапароскопия имеет преимущества в сравнении с лучевыми методами диагностики в выявлении основной причины неоптимальных операций – поражение тонкой кишки (чувствительность 93,3% против 23,7%, специфичность 100% против 90,1%), что сокращает частоту выполнения неоптимальных циторедукций с 67% до 13%.

Лучевые методы диагностики превосходят диагностическую лапароскопию в выявлении поражения гепатодуоденальной зоны (чувствительность 66,7% против 0%, специфичность 97,1% против 100%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выполнение первичных оптимальных циторедуктивных операций улучшает показатели безрецидивной выживаемости, однако сопряжено с более высокой сложностью хирургического вмешательства, что повышает частоту развития послеоперационных осложнений. При высоких значениях РСІ может быть рекомендовано проведение неoadьювантной химиотерапии (не более 4 циклов), с последующим проведением оптимальной циторедуктивной операции.
2. При планировании циторедуктивных операций у пациенток с распространенным раком яичников следует проводить оценку распространенности опухолевого процесса методами лучевой диагностики, которая должна включать определение РСІ с описанием зон поражения и суммы баллов.
3. Особое внимание следует уделять выявлению поражения тонкой кишки методом диагностической лапароскопии и выявлению поражения гепатодуоденальной зоны методами лучевой диагностики.
4. При значениях РСІ >9,5 баллов определение возможности выполнения циторедуктивной операции должно основываться на сочетании результатов лучевых методов диагностики и диагностической лапароскопии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Принимая во внимание полученные данные об эффективности оценки индекса перитонеального карциноматоза, как предиктора результата циторедуктивной операции, целесообразно продолжение исследований на больших выборках пациентов, возможно проведение рандомизации в равномерно распределенные группы первичных и интервальных циторедуктивных вмешательств со схожими характеристиками проявлений основного заболевания в рамках одной стадии, с целью оценки влияния степени перитонеального распространения и тактики лечения на отдаленные результаты.

Список научных работ соискателя ученой степени, в которых опубликованы результаты диссертационной работы:

- 1. Берлев И.В., Городнова Т.В., Доманский А.А., Пелипась Ю.В., Гусейнов К.Д., Ибрагимов З.Н., Соколенко А.П., Яковлева М.Г., Иванцов А.О., Мешкова И.Е., Некрасова Е.А., Сидорук А.А., Смирнова О.А., Бондарев Н.Э., Лавринович О.Е., Матвеева Н.С., Микая Н.А., Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф., Беляев А.М. Циторедуктивные операции с перитонэктомией у больных раком яичников: технические аспекты и непосредственные результаты // Вопросы онкологии. - 2018. - Т. 64. № 3. - С. 345-352.**
- 2. Яковлева М.Г., Городнова Т.В., Котив Х.Б., Смирнова О.А., Лавринович О.Е., Микая Н.А., Трифанов Ю.Н., Гусейнов К.Д., Бахидзе Е.В., Мешкова И.Е., Хаджимба А.С., Козырева К.С., Шагал М.А., Тятков С.А., Оконечникова Д.В., Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В. Прогнозирование исхода циторедуктивной операции у пациенток с распространенным раком яичника // Опухоли женской репродуктивной системы. -**

2023. – Т.19. №1. – С. 99-111. DOI 10.17650/1994-4098-2023-19-1-99-111

3. Яковлева М.Г., Городнова Т.В., Котив Х.Б., Смирнова О.А., Лавринович О.Е., Микая Н.А., Трифанов Ю.Н., Гусейнов К.Д., Бахидзе Е.В., Мешкова И.Е., Некрасова Е.А., Шагал М.А., Тятков С.А., Оконечникова Д.В., Ростовцев Д.М., Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В. Циторедуктивные операции у пациенток с распространенным раком яичников: сложность хирургического вмешательства и послеоперационные осложнения // *Медицинский алфавит*. – 2023. - №17. – С. 52-58.
4. Яковлева М.Г., Городнова Т.В., А.М.Карачун А.М., Гусейнов К.Д. Циторедуктивные операции с перитонеумэктомией у больных раком яичников: технические аспекты и непосредственные результаты // Сборник тезисов LXXIX научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2018» - 2018. - С. 96.
5. Яковлева М.Г., Котив Х.Б., Абдуллаева Ш.Р. Предоперационная оценка возможности выполнения оптимальной циторедуктивной операции у пациенток с распространенным раком яичников. // Сборник тезисов «VIII международного молодёжного медицинского конгресса. Санкт-Петербургские научные чтения 2019, 4-6 декабря. 2019» – 2019 – С. 276.
6. Yakovleva M., Smirnova O., Ulrikh E., Bakaeva E., Petrova A., Kozyreva K., Shevkunov L., Mikaya N., Urmanceeva A., Berlev I. Peritoneal carcinomatosis index as a predictor of cytoreductive outcomes in patients with advanced ovarian cancer // *International journal of gynecological cancer* – 2020. – Vol. 30 (Suppl. 4). A.128 – P.131.
7. Яковлева М.Г., Королева Е.И., Бакаева Э.Х. Индекс перитонеального карциноматоза как прогностический фактор исхода циторедуктивной операции у пациенток с распространенным раком яичника// Сборник тезисов LXXXII научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы

экспериментальной и клинической медицины – 2021» - 2021 – С.118-119.

8. Яковлева М.Г., Козырева К.С., Мамонтова А.С., Гусейнов К.Д., Лавринович О.Е., Микая Н.А., Смирнова О.А., Бондарев Н.Э., Городнова Т.В., Ульрих Е.А, Урманчеева А.Ф., Берлев И.В. Оценка индекса перитонеального карциноматоза при планировании циторедуктивных операций у пациенток с распространенным раком яичников //Сборник тезисов «Тезисы. VII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2021» - 2021 - с.176.
9. Yakovleva M., Smirnova O., Lavrinovich O., Mikaya N., Trifanov Y., Urmanceeva A., Berlev I. Cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients // International Journal of Gynecologic Cancer. – 2022. – Vol.32. - A341-A342.
10. Яковлева М.Г., Городнова Т.В., Смирнова О.А., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В. Планирование циторедуктивных операций при распространенном раке яичника // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – № S3. – С. 250.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

PCI - peritoneal cancer index (индекс перитонеального карциноматоза)

SCS - surgical complexety score (шкала хирургической сложности)

КТ – компьютерная томография

Выражаю глубокую признательность и благодарность руководителю диссертационной работы: заслуженному врачу РФ, доктору медицинских наук, профессору Игорю Викторовичу Берлеву за постоянное внимание и содействие при выполнении работы.

Сердечно благодарю за помощь в работе ведущего научного сотрудника отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России доктора медицинских наук, профессора Урманчееву Адель Федоровну, ведущего научного сотрудника отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России доктора медицинских наук, профессора Бахидзе Елену Вилльевну, ученого секретаря диссертационного совета, доктора медицинских наук Филатову Ларису Валентиновну.

Искренне признательна сотрудникам отделения лучевой диагностики Оконечниковой Дарье Викторовне, Козыревой Ксении Сергеевне, Тяткову Станиславу Александровичу, Шагал Марии Алексеевне, сотрудникам отделения онкогинекологии к.м.н. Городновой Татьяне Васильевне, к.м.н. Котив Христине Богдановне, к.м.н. Смирновой Ольге Алексеевне за огромную помощь в выполнении диссертации.

Отдельная благодарность за помощь в работе сотрудникам научного отделения онкогинекологии, сотрудникам отделения анестезиологии и реанимации, сотрудникам отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.