

Циторедуктивные операции у пациенток с распространенным раком яичников: сложность хирургического вмешательства и послеоперационные осложнения

М. Г. Яковлева¹, Т. В. Городнова¹, Х. Б. Котив¹, О. А. Смирнова¹, О. Е. Лавринович¹, Н. А. Микая¹, Ю. Н. Трифанов¹, К. Д. Гусейнов¹, Е. В. Бахидзе^{1,2}, И. Е. Мешкова¹, Е. А. Некрасова¹, М. А. Шагал¹, С. А. Тятков¹, Д. В. Оконежникова¹, Е. А. Ульрих^{1,2,3}, А. Ф. Урманчеева^{1,2}, Д. М. Ростовцев⁴, И. В. Берлев^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Введение. Проведение циторедуктивных операций у пациенток с распространенным раком яичников нередко подразумевает выполнение обширных комбинированных хирургических вмешательств, что может влиять на развитие послеоперационных осложнений.

Цель. Оценить непосредственные результаты хирургического лечения у пациенток с распространенным раком яичников.

Материалы и методы. В исследование включены 190 пациенток с IIВ–IVВ стадией рака яичника, проходивших лечение в условиях онкогинекологического отделения НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург) с августа 2017 по сентябрь 2020 года. Оценка степени диссеминации по брюшине проводилась при помощи подсчета индекса перитонеального карциноматоза (PCI). Степень сложности хирургического вмешательства оценивалась при помощи классификации Aletti. Анализ тяжести послеоперационных осложнений проводился в соответствии с классификацией Clavien–Dindo.

Результаты. Частота развития послеоперационных осложнений зависела от индекса хирургической сложности операции (5% – при низком индексе хирургической сложности, 15% – при среднем, 63% – при высоком; $p < 0,0010$). В группе первичных циторедуктивных операций преобладали вмешательства средней (48,90%) и высокой сложности (24,44%), в группе интервальных циторедуктивных вмешательств преобладали операции низкого (52,40%) и среднего (36,50%) уровня сложности. Индекс хирургической сложности зависел от степени диссеминации опухолевого процесса (PCI). Длительность операции, объем кровопотери, длительность госпитализации, необходимость выполнения резекции кишки зависели от индекса перитонеального карциноматоза и сложности хирургического вмешательства ($p < 0,0001$).

Выводы. Уровень сложности хирургического вмешательства у пациенток с распространенным раком яичника зависит от степени перитонеального распространения. Выполнение первичных оптимальных циторедуктивных операций сопряжено с более высокой сложностью хирургического вмешательства, что повышает частоту развития послеоперационных осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак яичников, индекс перитонеального карциноматоза, циторедуктивные операции, послеоперационные осложнения, сложность хирургического вмешательства

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: Surgical complexity score and postoperative complications

M. G. Yakovleva¹, T. V. Gorodnova¹, Kh. B. Kotiv¹, O. A. Smirnova¹, O. E. Lavrinovich¹, N. A. Mikaya¹, Yu. N. Trifanov¹, K. D. Guseynov¹, E. V. Bakhidze^{1,2}, I. E. Meshkova¹, E. A. Nekrasova¹, M. A. Shagal¹, S. A. Tyatkov¹, D. V. Okonechnikova¹, E. A. Ulrich^{1,2,3}, D. M. Rostovcev⁴, A. F. Urmanceeva^{1,2}, I. V. Berlev^{1,2}

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³National Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

⁴Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

SUMMARY

Introduction. Cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer often involves extensive combined surgical interventions, which can affect the development of postoperative complications.

Aim. To evaluate the results of surgical treatment in patients with advanced ovarian cancer.

Methods. The study included 190 primary IIВ–IV stage ovarian cancer patients who underwent surgical treatment in the oncogynecological department of the National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Petrov (Saint Petersburg, Russia) from August 2017 to August 2020. The dissemination in the peritoneum was assessed by calculating the peritoneal carcinomatosis index (PCI). Surgical complexity score was assessed using Aletti's classification. Analysis of postoperative complications was carried out in accordance with the Clavien–Dindo classification.

Results. The incidence of postoperative complications depended on the index of surgical complexity score (5% – with a low index, 15% – with median, 63% – with a high one, $p < 0,0010$). In the group of primary cytoreductive surgeries, cases of median (48.9%) and high complexity score (24.44%) prevailed; in the group of interval debulking surgery, cases of low (52.4%) and median (36.5%) complexity score prevailed. The index of surgical complexity score depended on the peritoneal carcinomatosis index (PCI). The operation time, the volume of blood loss, the duration of hospitalization, frequency of bowel resection depended on the peritoneal carcinomatosis index and the surgical complexity score ($p < 0,0001$).

Conclusions. The level of surgical complexity score in patients with advanced ovarian cancer depends on the peritoneal carcinomatosis index. The level of surgical complexity score is higher in the group of primary debulking surgery, which effect on frequency of postoperative complications.
KEYWORDS: ovarian cancer, peritoneal carcinosis index, debulking surgery, postoperative complications, surgical complexity score.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.
Funding. The study was performed without sponsorship.

Введение

Рак яичника занимает первое место по смертности среди онкогинекологических заболеваний и в 87% случаев выявляется при III–IV стадии заболевания [1]. Распространение опухолевого процесса по брюшине – классическое проявление диссеминированного рака яичников. Хирургический этап лечения, цель которого состоит в удалении всех визуально определяемых проявлений заболевания, оказывает значимое влияние на выживаемость больных распространенным раком яичника [2–5]. Проведение оптимальных циторедуктивных операций без остаточной опухоли нередко подразумевает выполнение комбинированных хирургических вмешательств с мультивисцеральными резекциями, что закономерно может влиять на развитие послеоперационных осложнений.

Цель исследования: оценить непосредственные результаты хирургического лечения у пациенток с распространенным раком яичников.

Материалы и методы

В исследование включены 190 пациенток с IIВ–IVВ стадией рака яичника, проходивших лечение в условиях онкогинекологического отделения НМИЦ онкологии

имени Н. Н. Петрова с августа 2017 по сентябрь 2020 года (табл. 1). Все пациентки после детального ознакомления с целями, задачами и дизайном исследования подписали текст информированного согласия. Получено одобрение локального этического комитета на проведение исследования.

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 и боковых каналов единым блоком с органами малого таза, удаление брюшины с куполов диафрагмы, с брыжейки кишки, выполнение резекций толстой и тонкой кишки, резекций диафрагмы, спленэктомии, резекции мочевого пузыря, резекции печени, холецистэктомии. Тазовые и парааортальные лимфоузлы при наличии перитонеального карциноматоза удалялись только в случае их метастатического поражения.

Оценка степени диссеминации по брюшине проводилась при помощи подсчета индекса перитонеального карциноматоза (PCI), предложенного Р.Н. Sugarbaker [6].

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика		Количество пациентов (%), n = 190
Стадия	Возраст	56,55 ± 10,66
	IIВ	6 (3,2%)
	IIIА	2 (1,1%)
	IIIВ	5 (2,6%)
	IIIC	96 (50,5%)
	IVА	3 (1,6%)
	IVВ	78 (41,1%)
Гистологический тип	Серозная high-grade	178 (93,7%)
	Серозная low-grade	6 (3,2%)
	Муцинозная	1 (0,5%)
	Эндометриоидная	4 (2,1%)
	Светлоклеточная	1 (0,5%)
Тип циторедуктивной операции	Первичная	45 (23,7%)
	Интервальная	145 (76,3%)
Объем операции	Диагностическая операция	14 (8%)
	Стандартная (экстирпация матки с придатками, оментэктомия ± тазовая, парааортальная лимфаденэктомия)	48 (25%)
	Стандартная + перитонеумэктомия	63 (33%)
	Комбинированные (экстирпация матки с придатками, передняя резекция прямой кишки, перитонеумэктомия малого таза и брюшной полости, правосторонняя гемиколэктомия, левосторонняя гемиколэктомия, аппендэктомия; резекция тонкой кишки, атипичная резекция печени, резекция капсулы печени, холецистэктомия, резекция диафрагмы, оментэктомия, спленэктомия, резекция поджелудочной железы)	65 (34%)
	Полная (R0)	93 (48,9%)
Исход операции по размеру остаточной опухоли	Оптимальная (R < 1 см)	45 (23,7%)
	Неоптимальная (R > 1 см)	42 (22,1%)
	Только диагностическая лапароскопия	10 (5,3%)

Степень сложности хирургического вмешательства оценивалась в баллах по шкале SCS (surgical complexity score), предложенной G. D. Aletti с соавт. в 2007 году [7]. Сложность хирургического вмешательства, согласно классификации, могла быть низкой (SCS менее 3 баллов), средней (SCS 4–7 баллов) и высокой (SCS более 8 баллов). Баллы выставались за каждый этап операции:

- 1 балл – гистерэктомия с двусторонней аднексэктомией;
- 1 балл – оментэктомия;
- 1 балл – тазовая лимфаденэктомия;
- 1 балл – парааортальная лимфаденэктомия;
- 1 балл – перитонеумэктомия брюшной полости;
- 1 балл – резекция тонкой кишки;
- 2 балла – резекция толстой кишки;
- 2 балла – стриппинг / резекция диафрагмы;
- 2 балла – спленэктомия;
- 2 балла – резекция печени;
- 3 балла – резекция ректосигмоидного отдела толстой кишки с формированием анастомоза.

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивалась в соответствии с классификацией Clavien – Dindo [8]:

- I – любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода, не требующее хирургического, эндоскопического или рентгенологического вмешательств. Данные отклонения корректируются жаропонижающими, анальгетиками, противорвотными препаратами, электролитами и физиотерапией. Сюда же относятся легкие раневые инфекции, которые ведутся открытым способом;
- II – необходимость в фармакологической коррекции препаратами, не входящими в I категорию классификации, а также гемотрансфузии и парентеральное питание;
- III – необходимость хирургического, эндоскопического или рентгенологического вмешательства:
 - IIIa – без наркоза,
 - IIIb – под наркозом;
- IV – жизнеугрожающие осложнения, включая осложнения со стороны центральной нервной системы (кровоизлияние в мозг, ишемический инсульт, исключая транзиторные ишемические атаки, субарахноидальное кровоизлияние), требующие лечения в условиях отделения интенсивной терапии;
- IVa – дисфункция одного органа (включая диализ);
- IVb – полиорганная недостаточность;
- V – смерть пациента.

Статистическая обработка данных исследования выполнена с применением программы MS Office Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 (StatSoft, США). Для описания разных значений категориальных данных приведены абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений, анализ категориальных данных проводился с использованием таблиц сопряженности, критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений). При проведении множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критериев Колмогорова – Смирнова или Шапиро – Уилка. Количественные переменные описаны

через минимальное и максимальное значения, среднее значение и стандартное отклонение или при помощи медианы, 25-го и 75-го квартилей (в случае распределения, отличного от нормального). Для сравнения влияния методов лечения (в группах) по нормально распределенным данным использовался критерий ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Для данных, распределение которых отличалось от нормального, использовались критерии Манна–Уитни (в случае двух групп) или Краскела – Уоллиса (в случае трех и более групп). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95%-ный уровень значимости).

Результаты

Циторедуктивная операция на первом этапе выполнена в 23,7 % (45/190) случаев, в 76,3 % (145/190) проводилась интервальная циторедуктивная операция после неоадьювантной химиотерапии. Уровень сложности хирургического вмешательства в группах первичных циторедуктивных операций и группе интервальных операций после неоадьювантной химиотерапии значимо различался ($p = 0,005$, критерий хи-квадрат) (табл. 2, рис. 1).

При оценке послеоперационных осложнений, установлено, что частота развития осложнений значимо зависела от индекса хирургической сложности ($p < 0,0010$; точный критерий Фишера), (рис. 2, 3).

В группе низкого индекса хирургической сложности ($n = 88$) 12 пациентам выполнялась первичная циторедукция, 76 пациентам – интервальная операция. В данной группе зафиксировано четыре осложнения: 1/12 (8%) – в группе первичных операций, 3/76 (4%) – в группе интервальных. Таким образом, при низкой сложности хирургического вмешательства частота возникновения послеоперационных осложнений в группах с первичными и интервальными операциями значимо не различалась ($p = 0,45$; точный критерий Фишера). Характер послеоперационных осложнений по классификации Clavien – Dindo в группе с низким индексом хирургической сложности был представлен следующими проявлениями: у 2 пациентов – осложнения 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), у 1 пациентки из группы первичной циторедукции развилось осложнение V степени (острое нарушение мозгового кровообращения, смерть в раннем послеоперационном периоде). Сравнение

Таблица 2
Уровни сложности проведенного хирургического вмешательства по классификации Aletti в группах первичных и интервальных циторедуктивных операций у пациенток с распространенным раком яичника

Индекс хирургической сложности Aletti (SCS Aletti)	Первичные циторедукции, $n = 45$	Интервальные циторедукции, $n = 145$	p
Низкий (менее 3 баллов) ($n = 88$)	12 (26,67%)	76 (52,41%)	0,005
Средний (4–7 баллов) ($n = 75$)	22 (48,89%)	53 (36,55%)	
Высокий (SCS более 8 баллов) ($n = 27$)	11 (24,44%)	16 (11,03%)	

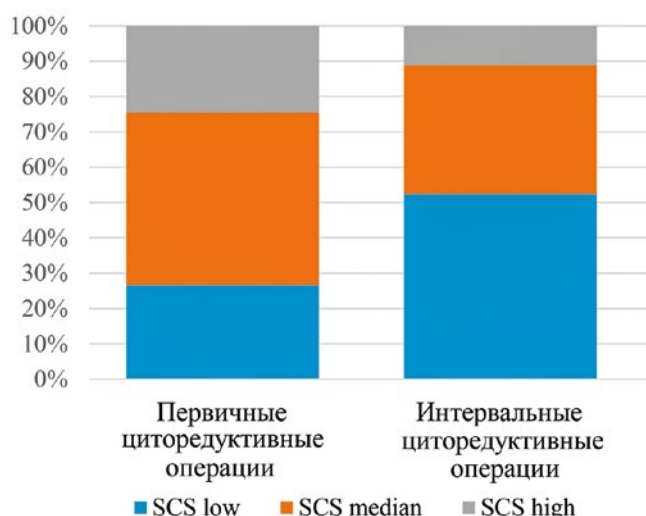


Рисунок 1. Распределение по уровню сложности хирургического вмешательства при проведении первичной и интервальной циторедуктивной операции у пациенток с распространенным раком яичников. Примечание: SCS low – низкая сложность хирургического вмешательства (менее 3 баллов), SCS median – средняя сложность хирургического вмешательства (4–7 баллов), SCS high – высокая сложность хирургического вмешательства (более 8 баллов).

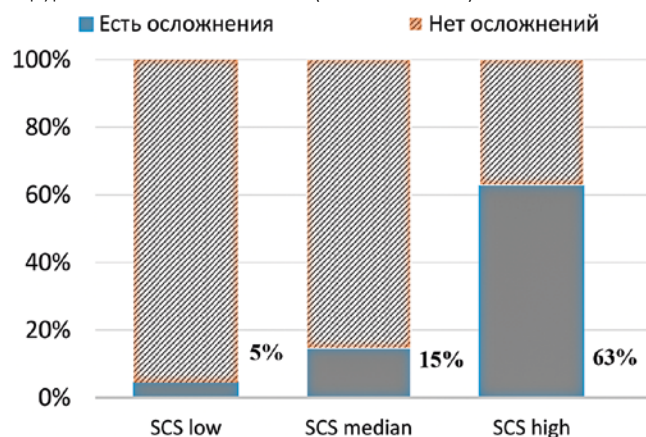


Рисунок 2. Частота развития послеоперационных осложнений в зависимости от индекса хирургической сложности Aleffi у пациенток с распространенным раком яичника. Примечание: SCS low – низкая сложность хирургического вмешательства (менее 3 баллов), SCS median – средняя сложность хирургического вмешательства (4–7 баллов), SCS high – высокая сложность хирургического вмешательства (более 8 баллов).

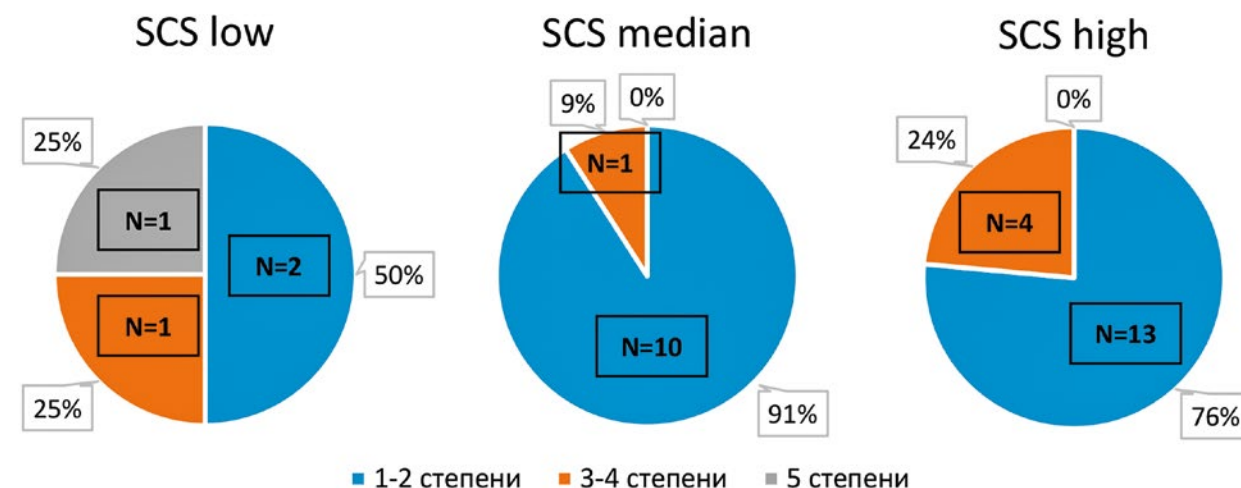


Рисунок 3. Степень тяжести послеоперационных осложнений по классификации Clavien – Dindo в группах низкой, средней и высокой хирургической сложности циторедуктивных операций у пациенток с распространенным раком яичника.

тяжести осложнений в группах первичных и интервальных операций не проводилось из-за малого числа осложнений в группах (одно и три 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. Таким образом, при средней сложности хирургического вмешательства частота возникновения послеоперационных осложнений в группах с первичными и интервальными операциями значимо не различались ($p = 0,2800$, точный критерий Фишера). Характер послеоперационных осложнений по классификации Clavien – Dindo в группе с средним индексом хирургической сложности был представлен следующими проявлениями: у 6 пациентов – осложнения 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; тромбоэмболия мелких ветвей легочных артерий), у 1 пациентки отмечено осложнение III степени (эвентрация, требующая хирургического вмешательства). Анализ тяжести осложнений по Clavien – Dindo в группах первичных и интервальных операций при средней тяжести вмешательства показал, что группы значимо не различались ($p = 0,1200$; критерий Манна – Уитни).

В группе высокого индекса хирургической сложности ($n = 27$) 11 пациентам выполнялась первичная циторедукция, 16 пациентам – интервальная операция. В данной группе среди 27 пациентов было зафиксировано 17 осложнений: 7/11 (63%) – в группе первичных и 10/16 (63%) – в группе интервальных операций. Таким образом, при высоком индексе хирургической сложности частота возникновения послеоперационных осложнений в группах с первичными и интервальными операциями значимо не различались ($p = 1,000$; точный критерий Фишера). Характер послеоперационных осложнений по классификации Clavien – Dindo в группе с высоким индексом хирургической сложности был представлен следующими проявлениями: у 6 пациентов – осложнения I степени тяжести (нагноение послеопе-

рационной раны), у 7 пациентов – осложнения II степени тяжести (гематомы; анемия тяжелой степени, потребовавшая гемотрансфузии; тромбоз мелких ветвей легочных артерий; послеоперационный парапанкреатит), у 2 пациентов отмечено осложнение III степени (эвентрация, требующая хирургического вмешательства и кровотечения 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 тяжести вмешательства показал, что группы значимо не различались ($p = 0,2400$, критерий Манна – Уитни).

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 проведенных операций менялся от 0 до 16 баллов, медианное значение составило 4 (2; 6) балла.

При оценке выполненных объемов хирургического вмешательства и сопоставлении их со значениями PCI установлено, что индекс хирургической сложности зависел от степени диссеминации опухолевого процесса. В группе низкой хирургической сложности Aletti (SCS) медианное значение PCI составляло 3 (1; 16), в группе средней хирургической сложности – 4 (2; 6), а в группе высокой сложности – 11 (6; 15) баллов. Группы значимо отличались по индексу PCI ($p = 0,0013$; критерий Краскела – Уоллиса), при этом значимо отличались группа высокой сложности от низкой и средней ($p = 0,0032$ и $p = 0,0015$ соответственно). Группы низкой и средней сложности значимо не различались ($p = 1,0000$).

Среди полных и оптимальных циторедуктивных операций распределение по уровню сложности в зависимости от PCI представлено следующим образом: при сумме баллов от 0 до 5 хирургические вмешательства низкой сложности выполнены в 46,5 % (46/99) случаев, средней – 48,5 % (48/99), высокой – 5,0 % (5/99); при PCI 6–10 баллов низкая сложность отмечена в 4,0 % (1/23), средней – 70,0 % (16/23), высокой – 26,0 % (6/23); при PCI 11–15 баллов не было ни одного вмешательства низкой сложности, 18,0 % (2/11) средней сложности и 82,0 % (9/11) – высокой; при PCI 15–20 баллов выполнялись только операции высокой сложности по классификации Aletti – 100 % (5/5); при сумме баллов более 20 не было выполнено ни одной оптимальной операции (рис. 4).

Среди всех прооперированных пациентов частота выполнения резекций кишки составила 27 % (51/190). В группе с низкой SCS необходимость резекции кишки и формирования анастомоза возникла в 1 % случаев (1/88). В группе средней SCS 35 % (26/75) операций завершились формированием одного анастомоза, 1 % (1/75) – формированием двух анастомозов, группы по частоте резекции кишки и формированию анастомозов значимо различались ($p = 0,0009$). Необходимость формирования стомы в группе средней SCS возникла в 3 % случаев. В группе высокой SCS частота резекции различных отделов кишки составила 85 % (23/27): 52 % (12/23) – с формированием одного анастомоза, 48 % (11/23) – с формированием двух анастомозов. Стома в данной группе формировалась в 26 % (6/23) случаев. Группа высокой SCS значимо отличалась от групп с низкой и средней сложностью вмешательства по частоте резекции

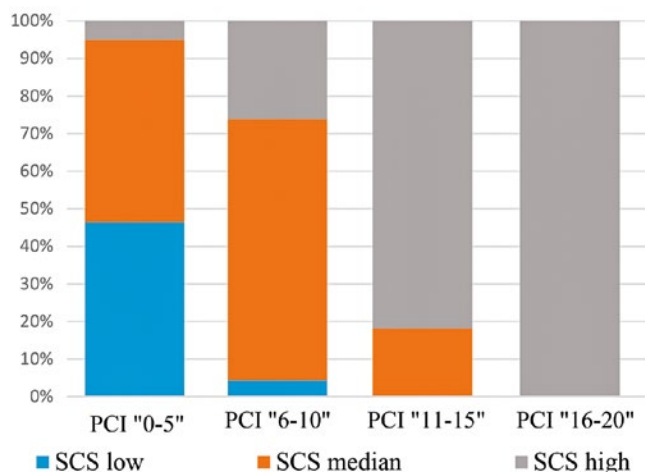


Рисунок 4. Распределение по уровню сложности хирургического вмешательства в зависимости от индекса перитонеального карциноматоза у пациенток с распространенным раком яичников. Примечание: SCS low – низкая сложность хирургического вмешательства (менее 3 баллов), SCS median – средняя сложность хирургического вмешательства (4–7 баллов), SCS high – высокая сложность хирургического вмешательства (более 8 баллов), PCI – индекс перитонеального карциноматоза.

кишки и формированию анастомозов ($p < 0,0001$).

Объем кровопотери во всей выборке варьировал от 50 до 1800 мл, медианное значение составляло 200 (150; 400) мл. 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 по объему кровопотери ($p < 0,0001$; критерий Краскела – Уоллиса). Показания к интраоперационной гемотрансфузии возникли у 16 % пациентов при кровопотере от 500 до 1800 мл, медиана 800 (500; 1000) мл.

Длительность операции во всей выборке варьировала от 35 до 460 минут, медианное значение составляло 180 (120; 300) минут. Длительность операции в группе низкой хирургической сложности составила 130 (100; 180) минут, в группе средней – 220 (180; 260) минут, в группе высокой – 320 (240; 410) минут. Группы значимо различались по длительности операции ($p < 0,0001$; критерий Краскела – Уоллиса).

Длительность госпитализации зависела от частоты развития послеоперационных осложнений. При сравнении длительности госпитализации в зависимости от сложности вмешательства значимое различие отмечено в группе высокой хирургической сложности ($p < 0,0001$; критерий Краскела – Уоллиса). При низкой сложности операции длительность госпитализации составила 14,5 (11,0; 18,5) дня, в группе средней сложности – 15 (13; 19) дней, в группе высокой сложности – 21 (17; 31) день, группы значимо различались ($p < 0,0001$; критерий Краскела – Уоллиса).

Обсуждение

По данным нашего исследования, при сравнении индекса хирургической сложности выполненных операций отмечено, что при интервальных циторедукциях порядка 53 % пациентов ограничили стандартным объемом операции по сравнению с группой первичных циторедуктивных вмешательств, где низкий уровень сложности отмечен среди 27 % проведенных вмешательств. Наибольшая частота послеоперационных осложнений была представлена в группе высокой хирургической сложности, однако значимых различий в тя-

жести послеоперационных осложнений в группе первичных и интервальных циторедуктивных операций не отмечено. Частота развития осложнений зависела от проведенного объема операции в соответствии со степенью перитонеального распространения, а не от типа циторедукции. Характер послеоперационных осложнений во всей выборке в основном был представлен осложнениями I–II степени, и, хотя частота развития осложнений была тем выше, чем выше сложность вмешательства, степень тяжести развившегося осложнения не зависела от индекса хирургической сложности. Степень перитонеального распространения влияла на сложность операции. Так, в группе низкой хирургической сложности медианное значение PCI составляло 3 (1; 16), в группе средней хирургической сложности – 4 (2; 6), а в группе высокой сложности – 11 (6; 15) баллов, группы значительно отличались. Длительность операции, объем кровопотери, длительность госпитализации, необходимость выполнения резекции кишки, а также необходимость формирования стомы также значительно зависели от индекса перитонеального карциноматоза и сложности хирургического вмешательства ($p < 0,0001$).

При анализе данных литературы сторонники интервальных циторедуктивных операций отмечают, что начало лечения с неоадьювантной химиотерапии позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений, а также улучшить качество жизни за счет снижения объема и агрессивности хирургического вмешательства [9–11].

В двух наиболее известных рандомизированных исследованиях, сравнивающих результаты лечения при первичных циторедуктивных операциях и операциях после неоадьювантной химиотерапии (EORTC 55971 [2010] и CHORUS [2015]), в группе интервальных циторедукций продемонстрированы более благоприятные периоперационные результаты при сопоставимых показателях выживаемости [5, 12].

Основываясь на противоречивых результатах о преимуществах и недостатках первичных и интервальных циторедукций, группа японских авторов (Т. Onda с соавт.; 2016), являясь сторонниками первичных хирургических вмешательств, инициировала собственное рандомизированное исследование JCOG 0602 [1313, 1414]. Частота выполнения полных циторедукций (без визуально определяемой остаточной опухоли) была выше в группе пациенток, получавших неоадьювантную химиотерапию – 12% (17/147) при первичной циторедукции и 64% (83/130) при интервальных циторедукциях. Длительность операций была выше в группе первичных циторедукций, медиана времени выполнения операции составила 341 минуту в группе первичных циторедукций против 273 минут в группе интервальных. Частота выполнения абдоминальных резекций (23,7% против 37,6%; $p = 0,0120$) и удаления отдаленных метастазов (3,9% против 10,7%; $p = 0,0270$) была выше в группе первичной циторедукции. Объем кровопотери был значительно ниже в группе интервальной хирургии (629 против 2610 мл; $p < 0,0010$). Осложнения III–IV степени чаще встречались в группе первичной циторедукции (15% против 5%).

В исследовании SCORPION A. Fagotti с соавт. сложность хирургического вмешательства оценивалась на основании индекса хирургической сложности (SCS) предложенного G. Aletti с соавт. в 2011 году [7]. Частота развития послеоперационных осложнений была выше в группе первичных

циторедуктивных операций (25,9% против 7,6%; $p = 0,0001$). Сложность хирургического вмешательства непосредственно влияла на время выполнения операции (в среднем 451 минута [230–720] в группе первичной циторедукции против 275 минут [70–400] в группе интервальной), на объем кровопотери и длительность нахождения в стационаре. Осложнения III–V степени наблюдались у 52,7% в первой группе и лишь у 5,7% – во второй. Осложнения IV степени (две релапаротомии из-за послеоперационного кровотечения и одно развитие сепсиса с полиорганной недостаточностью) и V степени (две смерти из-за острой сердечно-сосудистой недостаточности) встречались только в группе первичной циторедукции. При сравнении индекса хирургической сложности отмечено, что при интервальных циторедукциях порядка 53% пациентов ограничились стандартным объемом операции по сравнению с первичными циторедукциями, где низкий уровень сложности вмешательства отмечен среди 27%. Остальным пациентам в группе первичной хирургии выполнялись комбинированные операции среднего (49%) и высокого (24%) уровня сложности по Aletti. Наибольшая частота послеоперационных осложнений была представлена в группе высокой хирургической сложности, однако значимых различий в тяжести послеоперационных осложнений в группе первичных и интервальных циторедуктивных операций не отмечено. Частота развития осложнений зависела от проведенного объема операции в соответствии со степенью перитонеального распространения, а не от типа циторедукции [15].

Авторы систематического обзора [16], включившего данные 15 исследований с участием 15325 больных раком яичников, отмечают, что пациенты в группах интервальных циторедуктивных вмешательств имеют меньший риск развития тяжелых послеоперационных осложнений, чем пациенты в группе первичных циторедуктивных операций. Метаанализ показал, что факторами риска развития послеоперационных осложнений являются возраст ($p < 0,0010$), статус ECOG более 0 ($p = 0,0010$), уровень альбумина ниже 3,5 г/дл ($p < 0,0010$), наличие асцита на КТ ($p = 0,0130$), IV стадия заболевания ($p < 0,0010$) и обширное оперативное вмешательство ($p < 0,0010$).

Заключение

Уровень сложности хирургического вмешательства у пациенток с распространенным раком яичника зависит от степени перитонеального распространения. Выполнение первичных оптимальных циторедуктивных операций сопряжено с более высокой сложностью хирургического вмешательства, что повышает частоту развития послеоперационных осложнений.

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Список литературы / References

1. Kotsopoulos J, Rosen B, Fan I, Moody J, McLaughlin JR, Risch H, May T, Sun P, Narod SA. Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status. *Gynecol Oncol*. 2016 Jan; 140 (1): 42–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.009. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26556769.
2. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1; 20 (5): 1248–59. DOI: 10.1200/jco.2002.20.5.1248. PMID: 11870167.

3. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: By the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009 Mar 15; 115 (6): 1234–44. DOI: 10.1002/cncr.21419. PMID: 19189349.
4. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1975 Oct; 42: 101–4. PMID: 1234624.
5. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010 Sep 2; 363 (10): 943–53. DOI: 10.1056/nejmoa090806. PMID: 20818904.
6. Sugarbaker PH. Management of peritoneal-surface malignancy: The surgeon's role. *Langenbecks Arch Surg*. 1999 Dec; 384 (6): 576–87. DOI: 10.1007/s004230050246. PMID: 10654274.
7. Aleffi GD, Santillan A, Eisenhauer EL, Hu J, Aleffi G, Podratz KC, Bristow RE, Chi DS, Ciliby WA. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: Multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol*. 2007 Oct; 107 (1): 99–106. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.05.032. Epub 2007 Jun 28. PMID: 17602726.
8. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuchi M, The Clavien–Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. *Ann Surg*. 2009 Aug; 250 (2): 187–96. DOI: 10.1097/sla.0b013e3181b13ca2. PMID: 19638912.
9. Coleridge SL, Bryant A, Kehoe S, Morrison J. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jul 30; 7 (7): CD005343. DOI: 10.1002/14651858.cd005343.pub6. PMID: 34328210; PMCID: PMC8406953.
10. Nishio S, Ushijima K. Clinical significance of primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy-interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2020 Apr 7; 50 (4): 379–386. DOI: 10.1093/jco/hyaa015. PMID: 32083282.
11. Lyons YA, Reyes HD, McDonald ME, Newton A, Devor E, Bender DP, Goodheart MJ, Gonzalez Bosquet J. Interval debulking surgery is not worth the wait: a National Cancer Database study comparing primary cytoreductive surgery versus neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Jun; 30 (6): 845–852. DOI: 10.1136/ijgc-2019-001124. Epub 2020 Apr 26. PMID: 32341114; PMCID: PMC7362882.
12. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, Luesley D, Perren T, Banno S, Mascarenhas M, Dobbs S, Essapen S, Twigg J, Herod J, McCluggage G, Parmar M, Swart AM. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Jul 18; 386 (9990): 249–57. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14)62223-6. Epub 2015 May 19. PMID: 26002111.
13. Onda T, Sato T, Ogawa G, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Mizutani T, Takehara K, Okamoto A, Ushijima K, Kobayashi H, Kawana K, Yokota H, Takano M, Kanoo H, Watanabe Y, Yamamoto K, Yaegashi N, Kamura T, Yoshikawa H; Japan Clinical Oncology Group. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer*. 2020 May; 130: 114–125. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.02.020. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32179446.
14. Onda T, Sato T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, Wakabayashi M, Takehara K, Saito M, Ushijima K, Kobayashi H, Kawana K, Yokota H, Takano M, Takeshima N, Watanabe Y, Yaegashi N, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H; Japan Clinical Oncology Group. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer*. 2016 Sep; 64: 22–31. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.05.017. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27323348.
15. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzilli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, Margariti PA, Chiantera V, Costantini B, Gueli Aleffi S, Cosentino F, Scambia G. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NC101461850). *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Nov; 30 (11): 1657–1664. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001640. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33028623.
16. Kengsakul M, Nieuwenhuijzen-de Boer GM, Udomkarnjananun S, Kerr SJ, Niehof CD, van Beekhuizen HJ. Predicting postoperative morbidity after cytoreductive surgery for ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2022; 33 (4): e53. DOI: 10.3802/jgo.2022.33.e53.

Статья поступила / Received 25.04.23

Получена после рецензирования / Revised 01.06.23

Принята в печать / Accepted 07.06.23

Сведения об авторах

Яковлева Мария Георгиевна, аспирант научного отделения онкогинекологии, врач-онколог отделения онкогинекологии¹. E-mail: yakovleva.maria.g@gmail.com. SPIN-код: 8140–6345. ORCID: 0000–0002–1593–6771

Городнова Татьяна Васильевна, к.м.н., н.с. отделения онкогинекологии¹. E-mail: t.gorodnova@mail.ru. ORCID: 0000–0003–1719–7498

Котив Христина Богдановна, к.м.н., н.с. отделения онкогинекологии¹. E-mail: kotiv.onc@gmail.com. ORCID: 0000–0002–0486–2404

Смирнова Ольга Алексеевна, к.м.н., врач-онколог, н.с. хирургического онкогинекологического отделения¹. E-mail: smirnova.oi@gmail.com. SPIN-код: 9309–7703

Лавринович Ольга Евгеньевна, к.м.н., н.с. отделения онкогинекологии, зав. отделением малой хирургии, зав. лабораторией онкофертильности¹. E-mail: olgalav1973@mail.ru. ORCID: 0000–0002–1886–3993

Микая Николай Александрович, к.м.н., н.с. отделения онкогинекологии¹. E-mail: nmikaya@mail.ru. ORCID: 0000–0002–5401–899X

Трифанов Юрий Николаевич, к.м.н., врач-онколог, н.с. отделения онкогинекологии¹. SPIN-код: 1559–8113

Гусейнов Константин Джамалиевич, к.м.н., врач-онколог, с.н.с. отделения онкогинекологии¹. E-mail: kguseynov@mail.ru. ORCID: 0000–0002–9062–5332

Бахидзе Елена Вильевна, д.м.н., врач-онколог, в.н.с. отделения онкогинекологии¹, доцент кафедры акушерства и гинекологии². E-mail: bakhidze@yandex.ru. ORCID: 0000–0003–0317–8050

Мешкова Ирина Евгеньевна, к.м.н., врач-онколог хирургического онкогинекологического отделения¹. E-mail: meshkova.62@bk.ru

Некрасова Екатерина Александровна, к.м.н., врач-онколог, н.с. хирургического онкогинекологического отделения¹. SPIN-код: 9003–7856

Шагал Мария Алексеевна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики¹. SPIN-код: 5170–6330

Тятков Станислав Александрович, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики¹. SPIN-код: 2925–2746

Дарья Викторовна Оконечникова, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики¹. ORCID: 0000–0001–9364–9332

Ульрих Елена Александровна, д.м.н., проф., в.н.с.¹, проф. кафедры онкологии², г.н.с., рук. НИО репродуктивных технологий³. E-mail: elenaulrikh@yandex.ru. ORCID: 0000–0002–2701–8812

Урманчева Аделя Федоровна, д.м.н., проф., в.н.с. отделения онкогинекологии¹, проф. кафедры онкологии². E-mail: adaurm@mail.ru. ORCID: 0000–0003–2835–2983

Ростовцев Дмитрий Михайлович, д.м.н., президент Ассоциации онкологов и радиотерапевтов Челябинской области, гл. внештатный онколог Минздрава Челябинской области, гл. врач⁴. E-mail: dok79@mail.ru

Берлев Игорь Викторович, д.м.н., проф., рук. научного отделения онкогинекологии, зав. отделением онкогинекологии¹, зав. кафедрой акушерства и гинекологии². E-mail: iberlev@gmail.com. ORCID: 0000–0001–6937–2740

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск

Автор для переписки: Яковлева Мария Георгиевна. E-mail: yakovleva.maria.g@gmail.com

Для цитирования: 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., Ульрих Е.А., Урманчева А.Ф., Ростовцев Д.М., Берлев И.В. Циторедуктивные операции у пациенток с распространенным раком яичников: сложность хирургического вмешательства и послеоперационные осложнения. *Медицинский алфавит*. 2023; (17): 51–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-51-57>.

About authors

Yakovleva Maria G., postgraduate student of Scientific Dept of Oncogynecology, oncologist at Dept of Oncogynecology¹. E-mail: yakovleva.maria.g@gmail.com. SPIN code: 8140–6345. ORCID: 0000–0002–1593–6771

Gorodnova Tatyana V., PhD Med, researcher at Dept of Oncogynecology¹. E-mail: t.gorodnova@mail.ru. ORCID: 0000–0003–1719–7498

Kotiv Kristina B., PhD Med, researcher at Dept of Oncogynecology¹. E-mail: kotiv.onc@gmail.com. ORCID: 0000–0002–0486–2404

Smirnova Olga A., PhD Med, oncologist, researcher at Surgical Oncogynecological Dept¹. E-mail: smirnova.oi@gmail.com. SPIN: 9309–7703

Lavrinovich Olga E., PhD Med, researcher at Dept of Oncogynecology, head of Dept of minor surgery, head of Laboratory of Oncofertility¹. E-mail: olgalav1973@mail.ru. ORCID: 0000–0002–1886–3993

Mikaya Nikolai A., PhD Med, researcher at Dept of Oncogynecology¹. E-mail: nmikaya@mail.ru. ORCID: 0000–0002–5401–899X

Trifanov Yury N., PhD Med, oncologist, researcher at Dept of Oncogynecology¹. SPIN: 1559–8113

Guseynov Konstantin D., PhD Med, oncologist, senior researcher at Dept of Oncogynecology¹. E-mail: kguseynov@mail.ru. ORCID: 0000–0002–9062–5332

Bakhidze Elena V., DM Sci (habil.), oncologist, leading researcher at Dept of Oncogynecology¹, associate professor at Dept of Obstetrics and Gynecology². E-mail: bakhidze@yandex.ru. ORCID: 0000–0003–0317–8050

Meshkova Irina E., PhD Med, oncologist at Surgical Oncogynecological Dept¹. E-mail: meshkova.62@bk.ru

Nekrasova Ekaterina A., PhD Med, oncologist, researcher at Surgical Oncogynecological Dept¹. SPIN: 9003–7856

Shagal Maria A., radiologist at Dept of Radiation Diagnostics¹. SPIN: 5170–6330

Tyatkov Stanislav A., radiologist at Dept of Radiation Diagnostics¹. SPIN: 2925–2746

Okonechnikova Daria V., radiologist at Dept of Radiation Diagnostics¹. ORCID: 0000–0001–9364–9332

Ulrikh Elena A., DM Sci (habil.), professor, leading researcher¹, professor at Dept of Oncology², senior researcher, head of R&D of Reproductive Technologies³. E-mail: elenaulrikh@yandex.ru. ORCID: 0000–0002–2701–8812

Uрманчева Adel F., DM Sci (habil.), professor, leading researcher at Dept of Oncogynecology¹, professor at Dept of Oncology². E-mail: adaurm@mail.ru. ORCID: 0000–0003–2835–2983

Rostovtsev Dmitry M., DM Sci (habil.), president of the Association of Oncologists and Radiotherapists of the Chelyabinsk region, chief freelance oncologist of the Ministry of Health of the Chelyabinsk region chief physician⁴. E-mail: dok79@mail.ru

Berlev Igor V., DM Sci (habil.), professor, head of Scientific Dept of Oncogynecology, head of Dept of Oncogynecology¹, head of Dept of Obstetrics and Gynecology². E-mail: iberlev@gmail.com. ORCID: 0000–0001–6937–2740

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³National Medical Research Centre n.a. V.A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

⁴Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author: Yakovleva Maria G. E-mail: yakovleva.maria.g@gmail.com

For citation: Yakovleva M.G., Gorodnova T.V., Kotiv H.B., Smirnova O.A., Lavrinovich O.E., Mikaya N.A., Trifanov Yu.N., Guseynov K.D., Bakhidze E.V., Meshkova I.E., Nekrasova E.A., Shagal M.A., Tyatkov S.A., Okonechnikova D.V., Ulrikh E.A., Rostovtsev D.M., Uрманчева A.F., Berlev I.V. Cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: Surgical complexity score and postoperative complications. *Medical alphabet*. 2023; (17): 51–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-51-57>.