

Результаты лечения больных low grade раком яичников

К. В. Афанасьева¹, А. С. Шевчук^{1,2}, А. А. Румянцев¹

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

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать собственные результаты лечения больных РЯ low grade и оценить факторы, влияющие на выживаемость.

Материалы и методы. В исследование ретроспективно включено 57 больных РЯ low grade, прооперированных в отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина с 2018 по 2023 г. Первичной конечной точкой исследования являлась безрецидивная и общая выживаемость больных. Вторичной конечной точкой являлась оценка факторов, влияющих на выживаемость пациенток.

Результаты. У 17 (29,9%) пациенток была диагностирована ранняя стадия болезни, а у 40 (70,1%) – распространенный процесс. При распространенных стадиях частота поражения регионарных лимфатических узлов составила 27,5%. Первичная циторедуктивная операция выполнена у 28 (70%) больных, остальным 12 (30%) проведена интервальная циторедукция. В зависимости от полноты циторедукции первичные операции распределились следующим образом: полные – 21 (75%), оптимальные – 6 (21,4%), неоптимальные 1 (3,6%); интервальные: полные – 5 (41,7%), оптимальные – 4 (33,3%), неоптимальные – 2 (16,7%), у 1 больной (8,3%) – эксплоративная лапаротомия. Для первичной полной циторедукции средний индекс PCI составил 7,5 балла, для оптимальной – 11,5 балла, для полной и оптимальной интервальной операции – 8 и 13 баллов соответственно. В группе раннего РЯ 3-летней общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) составили 100% при медиане наблюдения в 30,4 (12–57) мес. В группе диссеминированного РЯ low grade 3-летняя ОВ при первичной циторедукции составила 100%, в группе интервальной циторедукции – 66,7% при медиане наблюдения в 35,5 (3–72) мес. Первичная циторедуктивная операция статистически значимо увеличивала ОВ. Общая частота рецидивов составила 40%, при этом в группе первичных циторедуктивных операций частота рецидивов была равна 25%, а в группе интервальных – 75%. Среднее время до прогрессирования составило 11,6 (3–34) мес, медиана наблюдения – 35,5 (3–68) мес. В группе первичной циторедуктивной операции 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 72,8% и 17,5% в группе интервальных операций.

Выводы. Наши данные подтверждают, что для больных серозным РЯ low grade полная циторедуктивная операция коррелирует с улучшением показателей как ВБП, так и ОВ. Однако первичная циторедуктивная операция по сравнению с интервальной имеет достоверно лучшие отдаленные онкологические результаты. Рассматриваемая категория пациенток должна получать хирургическое лечение в онкологическом центре с высоким уровнем хирургической помощи и возможностью привлечения хирургов смежных специальностей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак яичников, рак яичников low grade, циторедуктивная операция, хирургическое стадирование.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment results for patients with low grade ovarian cancer

K. V. Afanasyeva¹, A. S. Shevchuk^{1,2}, A. A. Rumyantsev¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Objective: to analyze treatment outcomes in patients with low-grade ovarian cancer (OC) of all stages and evaluate factors affecting overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Materials and methods. A retrospective analysis of 57 patients with low-grade OC was performed at the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 2018 to 2023. The primary endpoint was disease-free survival (DFS) and overall survival (OS). The secondary endpoint was assessment of survival-affecting factors. Statistical analysis included descriptive statistics and survival analysis.

Results. Early-stage disease was diagnosed in 17 patients (29.9%), advanced stage in 40 patients (70.1%). In advanced stages, regional lymph node involvement was observed in 27.5% of cases. Primary debulking surgery was performed in 28 patients (70%), interval debulking surgery in 12 patients (30%). Regarding the completeness of cytoreduction, primary complete resection was achieved in 21 (75%) of cases, and optimal resection in 6 (21.4%), suboptimal – 1 (3.6%) case. In the interval debulking surgery, complete resection was achieved in 5 (41.7%) of cases, and optimal removal in 4 (33.3%), while 2 patients (16.7%) underwent suboptimal surgery and 1 patient (8.3%) underwent exploratory laparotomy. The PCI score for primary complete surgery was 7.5 points, for optimal surgery – 11.5 points. For complete interval surgery, the PCI was 8 points, for optimal interval surgery – 13 points. In the early-stage ovarian cancer (OC) group, 3-year OS and DFS were 100% with a median follow-up of 30.4 months [12–57 months]. In the advanced stage low-grade OC, 3-year OS was 100% in patients who underwent primary cytoreductive surgery, while in the interval cytoreduction group it was 66.7% with a median follow-up of 35.5 months [3–72 months]. Primary debulking surgery significantly improved overall survival rates. The overall recurrence rate was 40% (n=16), with a recurrence rate of 25% (n=7) in the primary debulking surgery group and 75% (n=9) in the interval debulking surgery group. The mean time to recurrence was 11.6 (3–34) months, with a median follow-up of 35.5 (3–68) months. The progression-free survival (PFS) was 72.8% in the primary debulking surgery group and 17.5% in the interval debulking surgery group.

Conclusion. Our data confirm that in patients with low-grade serous OC, complete debulking surgery correlates with improved PFS and OS. However, primary debulking surgery compared to interval debulking surgery, demonstrates significantly better oncological outcomes. Patients with low grade OC should receive surgical treatment in an oncology center with a high level of surgical care and the possibility of involving surgeons from other specialties.

KEYWORDS: ovarian cancer, low-grade ovarian cancer, cytoreductive surgery, debulking surgery, surgical staging procedure.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

Введение

Серозный low grade рак яичников (РЯ) (высокодифференцированный серозный рак, рак яичников низкой степени злокачественности) – редкий вариант злокачественных опухолей яичников, который имеет существенные морфологические и клинические отличия от наиболее часто встречающейся серозной аденокарциномы high grade (низкодифференцированный серозный рак, рак яичников высокой степени злокачественности). В настоящее время достоверно известно, что РЯ low grade и РЯ high grade – это не различные по степени дифференцировки варианты серозного рака, а совершенно разные патогенетические формы, отличающиеся по клиническому течению, молекулярно-генетическому профилю, лечению и прогнозу. Так, наиболее характерные для РЯ high grade мутации в генах BRCA 1/2 редко встречаются при опухолях low grade, при этом для РЯ low grade типичным является наличие таких генетических мутаций, как KRAS, BRAF, NRAS, а также высокий уровень экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону [1]. По данным литературы, доля серозного РЯ low grade составляет 4–10 % от всех злокачественных эпителиальных опухолей яичников [2].

РЯ low grade может возникать de novo из эпителия, покрывающего яичник, или из серозной пограничной опухоли, при этом наличие признаков инвазивного деструктивного роста, а также наличие инвазивных имплантов по брюшине позволяет отнести опухоль к разряду злокачественных [3].

РЯ low grade и high grade имеют значимые отличия. Для low grade РЯ характерен более молодой возраст развития опухоли: по данным литературы, средний возраст постановки диагноза составляет 43–47 лет [4]. Несмотря на высокую частоту рецидивов, которая при диссеминированных формах достигает 70 %, продолжительность жизни пациенток выше, чем при high grade РЯ, и достигает 8–10 лет [5]. РЯ low grade имеет низкую чувствительность к химиотерапии: только у 15 % пациенток регистрируется объективный ответ. Наличие рецепторов к эстрогенам и прогестерону, до 90 и 50 % случаев соответственно, дает потенциальную возможность применения гормонотерапии [6]. В последнее время появились исследования в пользу отказа от проведения химиотерапии у этой группы пациенток [7].

Из-за низкой частоты встречаемости РЯ low grade исследования последних десятилетий в основном были сосредоточены на серозных опухолях high grade и нередко не учитывали различий между двумя гистологическими подтипами. Однако интерес к обсуждаемой проблеме постепенно возрастал. В представленном ретроспективном исследовании проведен анализ собственных результатов лечения больных РЯ low grade всех стадий, а также оценка влияния различных клинических факторов на выживаемость пациенток.

Материалы и методы

Исследование представляет собой ретроспективный анализ результатов лечения больных серозным РЯ low grade, которым с 2018 по 2023 г. выполнено хирургическое

лечение в отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина. В исследование включены больные всех стадий (IA–IVB) с гистологически верифицированным серозным РЯ low grade. Больным ранним РЯ (IA–IIA стадии) проведено хирургическое лечение согласно отечественным клиническим рекомендациям, при этом операцию выполняли в радикальном или в органосохраняющем объеме с обязательными этапами хирургического стадирования. Больным с распространенными стадиями РЯ (IIIB–IVB стадии) решение о проведении первичной циторедуктивной операции или неоадьювантной химиотерапии принимали на консилиуме с участием онкогинекологов, химиотерапевтов, абдоминальных хирургов, а также специалистов по лучевой диагностике. Оценивали распространенность опухолевого процесса по результатам методов визуализации (КТ/МРТ с контрастированием), уровню опухолевых маркеров, а также индексу перитонеального канцероматоза (PCI). При наличии сомнений в достижении полной или оптимальной циторедукции по данным методов обследования на первом этапе выполняли диагностическую лапароскопию. Больным с распространенными стадиями РЯ (IIIB–IVB стадии) первичную циторедуктивную операцию или интервальную циторедукцию проводили после 3–4 курсов неоадьювантной химиотерапии. Хирургическое лечение выполняли сотрудники отделения онкогинекологии с привлечением при необходимости смежных специалистов (абдоминальных хирургов, проктологов, урологов). При этом результаты лечения данной категории больных были проанализированы в зависимости от полноты выполненной первичной или интервальной циторедукции (полная, оптимальная, неоптимальная или эксплоративная). Критериями исключения были другие гистологические типы РЯ: несерозные опухоли и опухоли high grade. В послеоперационном периоде пациенткам назначали лекарственную терапию в зависимости от стадии заболевания и объема операции согласно действующим клиническим рекомендациям. У пациенток, оперированных в органосохраняющем объеме, предпочтение отдавали динамическому наблюдению.

Первичной конечной точкой исследования являлась безрецидивная и общая выживаемость больных. Вторичной конечной точкой являлась оценка факторов, влияющих на выживаемость пациенток. Анализируемые клинические факторы включали возраст больных, уровень онкомаркеров СА-125 и HE-4, стадию болезни в соответствии с международной системой стадирования FIGO 2014 г., объем и характер циторедуктивного хирургического вмешательства (первичная или интервальная, полная, оптимальная или неоптимальная), проведение адьювантной терапии, индекс перитонеального канцероматоза (PCI).

Статистический анализ проводили с использованием пакета «Описательная статистика» программы Microsoft Excel. Статистическую обработку данных проводили методом Каплана – Майера с использованием программного обеспечения SPSS Statistics Standard Edition с модулем Advanced Analyze. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1
Характеристика больных (n=17)
с ранней стадией (IA–IIA стадия) low grade РЯ

Характеристика	Стадия IA, IB	Стадия IC	Стадия IIA
Количество пациенток (n=17)	10 (58,8%)	6 (35,3%)	1 (5,9%)
Средний возраст, лет	51 (21–72)	41 (26–69)	49
СА-125, ЕД/мл, медиана	27,5 (12–112)	34,5 (16–58)	93
HE-4, пмоль/л, медиана	39,5 (33–115)	52 (35–144)	145
N1	0	0	1 (5,9%)
Хирургическое лечение			
Органосохраняющее, n (%)	4 (23,5%)	1 (5,9%)	0
Радикальное, n (%)	6 (35,3%)	5 (29,4%)	1 (5,9%)
Послеоперационное ведение			
Наблюдение, n (%)	7 (41,2%)	2 (11,8%)	0
Химиотерапия, n (%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)
Гормонотерапия, n (%)	2 (11,8%)	3 (17,5%)	0

Таблица 2
Характеристика больных (n=40)
с распространенными стадиями (IIIB–IVB) low grade РЯ

Характеристика	Стадия IIIB	Стадия IIIA–IIIC	Стадия IV
Количество пациенток (n=40)	2 (5%)	35 (87,5%)	3 (7,5%)
Средний возраст, лет	51 (42–60)	46,9 (24–71)	50 (34–64)
СА-125, ЕД/мл, медиана	31	214 (23–5800)	70 (59–673)
HE-4, пмоль/л, медиана	41	173 (40–3300)	49
N1	0	9 (22,5%)	2 (5%)
Хирургическое лечение			
Первичная циторедуктивная операция (n=28), 70%	2 (5%)	24 (60%)	2 (5%)
Интервальная циторедуктивная операция (n=12), 30%	0	11 (27,5%)	1 (2,5%)
Полная циторедукция, n (%)	2 (5%)	23 (57,5%)	2 (5%)
Оптимальная циторедукция, n (%)	0	10 (25%)	0
Неоптимальная циторедукция, n (%)	0	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Эксплоративная лапаротомия, n (%)	0	1 (2,5%)	0
Послеоперационное ведение			
Химиотерапия, n (%)	1 (2,5%)	24 (60%)	2 (5%)
Химиотерапия + гормонотерапия, n (%)	1 (2,5%)	11 (27,5%)	1 (2,5%)
Рецидив, n (%)	2 (5%)	13 (32,5%)	1 (2,5%)
Летальный исход, n (%)	0	1 (2,5%)	1 (2,5%)



Рисунок 1. Распределение больных в зависимости от размера остаточной опухоли при первичных и интервальных хирургических вмешательствах

Результаты

В отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина за период с 2018 по 2023 г. получили лечение 670 больных РЯ. Из них только у 57 (8,5%) гистологически подтвержден серозный РЯ low grade: у 17 пациенток (29,9%) – ранний РЯ, а у 40 женщин (70,1%) – распространенный РЯ.

Общая характеристика больных и вид лечения в зависимости от стадии FIGO представлены в *таблицах 1 и 2*.

Из 30 пациенток с IIIС–IV стадиями диагностическая лапароскопия выполнена 19 (63,3%) больным.

Ранняя стадия заболевания диагностирована у 17 (29,9%) пациенток. Медиана возраста составила 49 (21–72) лет, медиана уровня СА-125 была 51,7 ЕД/мл (12–112) ЕД/мл. HE4 до хирургического вмешательства был известен только у 10 (58,8%) пациенток группы раннего РЯ и варьировал в пределах 33–145 пмоль/л. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов диагностировано только у 1 (5,9%) больной с IIA стадией, у которой выявлено распространение опухоли на маточные трубы. На фоне пограничной опухоли яичников болезнь развилась у 16 (94,1%) из 17 пациенток, что было отражено в протоколе гистологического исследования. У молодых пациенток в группе раннего РЯ после хирургического лечения активно использовалась тактика наблюдения, у пациенток в постменопаузе – тактика проведения гормонотерапии в адьювантном режиме, при этом предпочтение отдавали ингибиторам ароматазы (летрозол, анастрозол). Медиана наблюдения для пациенток с начальным РЯ составила 30,4 (12–57) мес. В настоящее время все больные живы, без признаков прогрессирования заболевания.

Диссеминированный процесс диагностирован у 40 (70,1%) пациенток, среди них IIIB стадия выявлена у 2 больных (5%), III стадия – у 35 (87,5%), IV – у 3 (7,5%). У одной больной IVB стадию болезни установили на основании выявления метастаза в пупке. При оценке распространенности опухолевого процесса PCI у данной пациентки составил 3 балла. Цитологически подтвержденный плеврит выявлен у 2 (5%) больных, у одной из которых по данным КТ были описаны узловые образования по плевре. Средний возраст пациенток с диссеминированной стадией заболевания составил 49,5 (24–71) лет. Медиана уровня СА-125 и HE-4 при III стадии составили 214 (31–5800) ЕД/мл и 173 (41–3300) пмоль/л соответственно. Метастазы в забрюшинных лимфатических узлах выявлены у 11 (27,5%) из 40 пациенток. Большинству больных выполнена первичная циторедуктивная операция (28/40, 70%), остальным пациенткам (12/40, 30%) проведено хирургическое лечение после неоадьювантной полихимиотерапии. Следует отметить, что у 4 (14,3%) из 28 больных из группы первичной циторедуктивной операции изначально планировали выполнение стадирующей операции по поводу клинически раннего рака, однако интраоперационно выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов или поражение большого сальника и других отделов париетальной брюшины.

Распределение пациенток в зависимости от размера остаточной опухоли при первичных и интервальных хирургических вмешательствах представлено на *рисунке 1*.

При выполнении первичной циторедуктивной операции удалось достичь полной циторедукции в 75% наблюдений, оптимальной – в 21,4%. Таким образом, при первичной

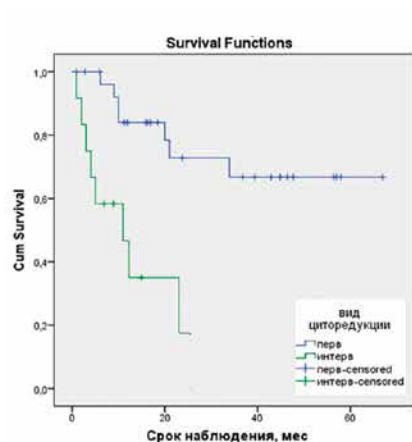


Рисунок 2. ВБП при первичных и интервальных циторедуктивных операциях

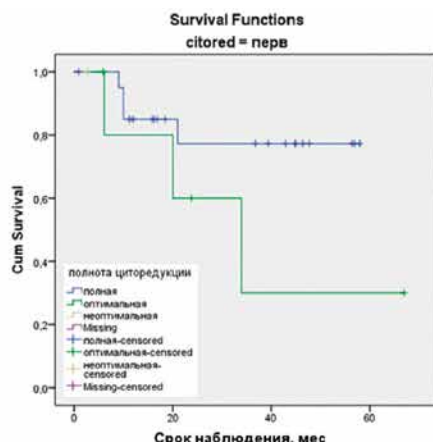
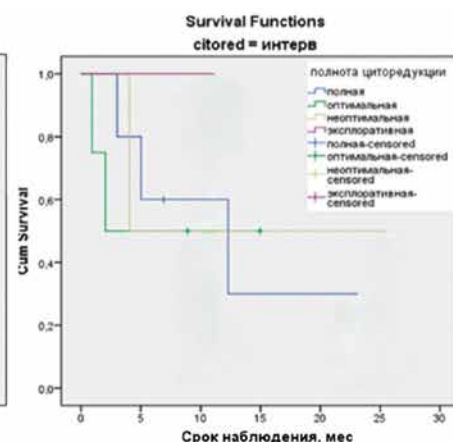


Рисунок 3. ВБП для первичных (рис. 3 а) и интервальных (рис. 3 б) циторедуктивных операций в зависимости от полноты циторедукции



операции частота достижения полной или оптимальной циторедукции составила 96,4%. По результатам оценки распространенности опухолевого процесса средний уровень PCI составил 8,3 (3–18) балла, для полной циторедуктивной операции – 7,5 (3–16) балла, для оптимальной – 11,5 (7–18) балла. Неоптимальная циторедуктивная операция была выполнена только 1 (3,6%) больной.

У пациенток, которым выполняли интервальную циторедуктивную операцию, изначально определялось более выраженное распространение опухолевого процесса по брюшной полости, малому тазу и забрюшинному пространству. При выполнении диагностической лапароскопии в группе больных, лечение которых начато с предоперационной химиотерапии, средний PCI составил 17,8 (13–20) балла и закономерно снижался до 12,1 (3–20) балла после проведения неоадьювантной химиотерапии. Полная циторедукция достигнута у 5 (41,7%) больных, оптимальная – у 4 (33,3%), при этом у 2 (16,7%) пациенток выполнена неоптимальная операция, а у одной (8,3%) – эксплоративная лапаротомия. PCI составил для полной интервальной операции – 8 (5–12) баллов, для оптимальной – 13 (11–16) баллов, для неоптимальной и эксплоративной – 16 баллов.

В группе диссеминированных больных ни одной пациентке не была рекомендована адьювантная гормонотерапия в монорежиме или динамическое наблюдение. Всем больным этой группы проведена адьювантная химиотерапия в стандартном режиме (паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин AUC 5–6), а у 12 (30%) из 40 пациенток после окончания химиотерапии назначена поддерживающая терапия ингибиторами ароматазы: летрозол 2,5 мг или анастрозол 1 мг в сутки длительно или до прогрессирования.

Проведена оценка отдаленных результатов лечения. Обращает на себя внимание, что ни у одной больной ранним раком за период наблюдения не зарегистрирован рецидив заболевания.

Медиана наблюдения для группы диссеминированного РЯ составила 35,5 (3–72) мес. Общая частота рецидивов составила 40% (n=16), при этом в группе первичных циторедуктивных

операций частота рецидивов оказалась равной 25% (n=7), а в группе интервальных циторедукций – 75% (n=9). Среднее время до рецидива составило 11,6 (3–34) мес.

В группе первичных циторедуктивных операций 3-летняя ВБП составила 72,8%, а в группе интервальных – 17,5% (p=0,001) (рис. 2).

При анализе ВБП в зависимости от полноты выполненной первичной или интервальной циторедуктивной операции (рис. 3) прослеживалась тенденция к увеличению выживаемости при уменьшении размеров резидуальной опухолевой ткани, однако различия не достигли статистической значимости, что может быть обусловлено малым количеством больных в подгруппах. При сроке наблюдения 24 мес ВБП больных с первичной полной циторедукцией составила 77,3%, с оптимальной – 60% (p=0,114). ВБП в группе интервальной полной циторедукции составила 60%, оптимальной – 50% при сроке наблюдения в 12 мес (p=0,83).

При ранних стадиях РЯ 3-летняя ОВ составила 100% при медиане наблюдения 30,4 (12–57) мес и 86,2% – при распространенных стадиях при медиане наблюдения 35,5 (3–72) мес (рис. 4).

ОВ пациенток в зависимости от сроков выполнения циторедуктивной операции представлена на рисунке 5. В группе первичной циторедуктивной операции 3-летняя ОВ составила 100%, в группе интервальной циторедукции – 66,7% (p=0,002). Из группы интервальной операции за период наблюдения умерли от прогрессирования болезни 2 (16,7%) пациентки.

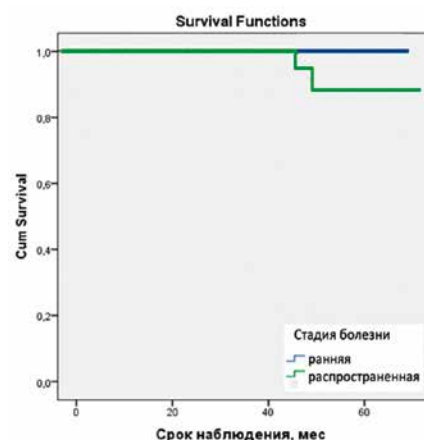


Рисунок 4. ОВ в зависимости от распространенности опухолевого процесса

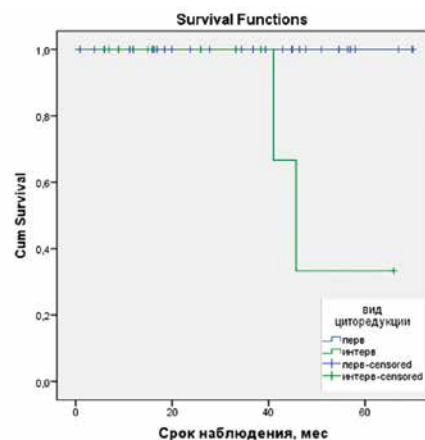


Рисунок 5. ОВ при первичных и интервальных циторедуктивных операциях

Обсуждение

РЯ low grade имеет клинические и молекулярно-генетические особенности, отличающие его от high grade РЯ, характеризуется медленным ростом за счет низкой биологической агрессивности опухоли, что является предиктором хорошего прогноза, но обуславливает резистентность к цитостатической терапии. Именно по этой причине роль циторедуктивной операции столь велика, особенно при опухолях с распространением по брюшине. Текущие клинические данные демонстрируют, что РЯ low grade может возникать как *de novo*, так и на фоне пограничной серозной опухоли яичников [6]. По нашим данным, у 16 (94,1 %) из 17 пациенток с ранними стадиями РЯ low grade возник на фоне пограничной опухоли.

Типичные для high grade РЯ генетические мутации, такие как p53 и BRCA 1/2, по данным литературы, имеют низкую частоту встречаемости при low grade РЯ (8 и 5,7 % соответственно) [8]. В нашем исследовании частота встречаемости BRCA мутации составила 8 %, что несколько выше, чем в других исследованиях. Другой отличительной особенностью серозного low grade РЯ является высокая активация (80 %) пути MAPK, регулируемого генами BRAF и KRAS, на сигнальные точки которых в последнее время нацелено действие ряда лекарственных препаратов. Так, в исследовании Gershenson и соавт. (2016) продемонстрировано, что наличие мутаций KRAS или BRAF связано с большей частотой объективного ответа при использовании MEK-ингибитора траметиниба в сравнении с диким статусом мутации (50 % против 8 %) [6]. В настоящее время в РФ не проводится рутинное тестирование серозного РЯ low grade на наличие альтераций пути MAPK.

Высокие уровни рецепторов к эстрогенам и прогестерону лежат в основе возможности проведения еще одной опции противоопухолевого лечения – гормонотерапии. В настоящее время нет необходимости определения уровня рецепторов к эстрогенам и прогестерону, потому что в абсолютном большинстве случаев опухоль является положительной либо по рецепторам к эстрогенам, либо к прогестерону. Также показано, что экспрессия рецепторов не влияет на эффективность ответа на эндокринную терапию [7, 10]. Гормонотерапия применяется при начальных стадиях РЯ после радикального хирургического лечения первичной опухоли в монорежиме, а также как дополнительная опция лечения у больных с диссеминированными стадиями после окончания химиотерапии. В нашем исследовании при раннем раке гормонотерапию ингибиторами ароматазы (летрозол 2,5 мг, анастрозол 1 мг) в монорежиме применяли у 5 (29,4 %) из 17 пациенток. При распространенных стадиях болезни гормонотерапию в монорежиме не назначали, однако как дополнительную опцию лечения после проведения химиотерапии (поддерживающая терапия) применили у 14 (35 %) из 40 пациенток.

Уровень СА-125 закономерно повышался по мере увеличения стадии по FIGO, однако на ранних стадиях заболевания часто находился в пределах референсных

значений или чуть превышал их. По нашим данным, более характерным для серозного РЯ low grade было увеличение уровня HE-4.

В отечественной работе Кузнецова В. В. и соавт. (2019) проанализировано более 400 пациенток, получивших лечение на базе онкологического центра им. Н. Н. Блохина в период с 1970 по 2013 г. Авторами указана возможность развития low grade РЯ из пограничной опухоли. В работе подчеркнуто, что особое внимание следует уделять наличию имплантов в малом тазу и брюшной полости, так как примерно в трети наблюдений может иметь место инвазивный компонент. Прогрессирование произошло у 71 % больных с распространенными стадиями рака яичников low grade, возникшего на фоне серозной пограничной опухоли яичников [13]. В нашем исследовании в 94,1 % (у 16 из 17 пациенток с ранним РЯ) наблюдений РЯ low grade возник на фоне пограничной серозной опухоли.

В литературе представлено ограниченное количество исследований по оценке выживаемости больных low grade РЯ, особенно с анализом отдаленных результатов лечения с учетом сроков и объемов хирургического вмешательства. В основном работы посвящены лекарственному лечению рецидивов серозных аденокарцином low grade и поиску новых терапевтических агентов. Научный интерес представляет исследование итальянских ученых Paolo Di Lorenzo и соавт., опубликованное в 2022 г., в котором ретроспективно проанализированы результаты хирургического лечения 92 больных диссеминированным low grade РЯ. Получены статистически значимые различия в показателях выживаемости с учетом полноты выполненной циторедуктивной операции: у пациенток без остаточной опухоли медиана ОВ составила 142,3 мес, при оптимальной циторедукции – 86,4 мес, неоптимальной – 35,2 мес ($p=0,002$). Негативными факторами прогноза оказались: выполнение неоптимальной циторедуктивной операции ($p=0,004$), IV стадия по FIGO ($p<0,0001$), проведение неoadъювантной химиотерапии ($p=0,030$). Частота рецидивов составила 80,4 % [11]. Эти данные соотносятся с результатами нашего исследования, где частота рецидивов составила 70 %. В представленной нами работе также продемонстрирована зависимость ВБП от полноты циторедукции, сроков ее выполнения и распространенности опухолевого процесса.

Авторами другого мультицентрового исследования из Германии, Франции и Норвегии на примере 145 больных диссеминированным серозным РЯ low grade показано, что размер остаточной опухоли после циторедуктивной операции является главным прогностическим фактором ОВ и ВБП. Во всех работах авторы указывают на выраженную диссеминацию, которая препятствовала выполнению полной или оптимальной циторедуктивной операции на первом этапе. Именно обширная исходная распространенность опухолевого процесса может быть ассоциирована с более низкими показателями выживаемости у этой категории больных. ВБП при первичной полной циторедукции составила 61 %, а при оптимальной – 32 % [12]. По нашим данным, при медиане

наблюдения в 24 мес эти показатели соответствуют 77,3 и 60 %. Полученные результаты указывают на необходимость стремления к первичной полной циторедуктивной операции у пациенток с low grade РЯ, малочувствительных к лекарственной терапии.

По данным различных авторов, частота объективного ответа на неоадьювантную химиотерапию составляет 15–36 %. В настоящее время ведется набор пациенток для клинического исследования (NRG-GY019), в котором будут проанализированы отдаленные результаты лечения больных в рамках адьювантной химиотерапии и адьювантной гормонотерапии при серозном low grade РЯ.

Вопрос органосохраняющего хирургического вмешательства у больных low grade РЯ является весьма актуальным. По зарубежным и отечественным клиническим рекомендациям оно допустимо при одностороннем опухолевом поражении яичника.

В проспективном исследовании из Швеции, опубликованном в 2020 г., проанализированы результаты лечения 83 пациенток в период с 2008 по 2015 г., 47 (56,6 %) из них были прооперированы в радикальном объеме и 36 (43,4 %) – в органосохраняющем. Авторами не продемонстрированы статистически значимые различия между группами при оценке ОВ и БРВ, 5-летняя ОВ составила 92 %. Частота рецидивов после радикальной операции составила 13 %, в то время как после органосохраняющей только 6 %. Рецидивы чаще возникали при IC стадии болезни [14]. В нашем исследовании в органосохраняющем объеме были пролечены 5 пациенток из 17, среди них не было ни одной пациентки с двусторонним поражением яичников. При медиане наблюдения в 30,4 мес рецидивов не было. Эти данные демонстрируют возможность органосохраняющего лечения больных серозным low grade РЯ при условии тщательного отбора.

Дискутабельным вопросом остается необходимость выполнения стадирующей лимфаденэктомии у больных ранним серозным РЯ low grade. В исследовании Тихоновской М. Н. и соавт. (2025) проанализированы результаты хирургического лечения 99 пациенток с ранним РЯ всех гистологических подтипов. Было показано, что частота поражения забрюшинных лимфатических узлов при ранней стадии составляет 7,1 %. Среди пациенток с метастазами в лимфатических узлах у 6 (85,7 %) из 7 первичная опухоль яичника соответствовала high grade аденокарциноме: у 4 из них был серозный гистотип, у 1 – эндометриоидный, у 1 – светлоклеточный. Только в одном наблюдении у больной серозным раком low grade при ПА стадии выявлены метастазы в парааортальных лимфатических узлах [15]. По данным метаанализа R. Montero-Macias и соавт., опубликованного в 2024 г., выполнение лимфаденэктомии у пациенток с серозной low grade карциномой не улучшает безрецидивную выживаемость больных [16]. Данный вопрос в настоящее время является спорным и находится на стадии изучения.

Анализ собственных результатов демонстрирует, что показатели выживаемости больных серозным low grade РЯ обратно коррелируют со стадией заболевания. При этом хирургическое лечение остается методом

выбора даже при распространенных формах опухоли. Все пациентки с ранними стадиями, включенные в наше исследование, в настоящее время живы без признаков прогрессирования заболевания вне зависимости от выбранной тактики послеоперационного ведения (наблюдение или гормонотерапия). При распространенном процессе первичная циторедуктивная операция статистически значимо увеличивала общую и безрецидивную выживаемость. При анализе влияния полноты выполненной циторедуктивной операции на выживаемость продемонстрирована тенденция к улучшению онкологических результатов при уменьшении размеров остаточной опухоли. Необходимо проведение дальнейших исследований с целью оптимизации тактики послеоперационного ведения и поиска новых возможностей лекарственной терапии.

Выводы

Наши данные подтверждают, что для больных серозным РЯ low grade полная циторедуктивная операция коррелирует с улучшением показателей как БРВ, так и ОВ. Однако первичная циторедуктивная операция по сравнению с интервальной имеет достоверно более лучшие отдаленные онкологические результаты. В нашем исследовании данная разница является статистически значимой. Это подчеркивает важность хирургического лечения таких больных на первом этапе и выполнения операции в полном объеме без остаточной опухоли. Для рассматриваемой категории пациенток оптимально проведение хирургического лечения в онкологическом центре с высоким уровнем хирургической помощи и возможностью привлечения хирургов смежных специальностей (абдоминальных хирургов, колопроктологов, специалистов по опухолям печени и поджелудочной железы, урологов).

Список литературы / References

1. Kurman R.J., Shih Ie.M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer – shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011; 42 (7): 918–31. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.03.003. PMID: 21683865; PMCID: PMC3148026.
2. Seidman J.D. et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2004; 23: 41–44. DOI: 10.1097/01.pgp.0000101080.35393.16
3. Schmeier K.M., Gershenson D.M. Low-grade serous ovarian cancer: A unique disease. *Curr. Oncol. Rep.* 2008; 10: 519–523. DOI: 10.1007/s11912-008-0078
4. Diaz-Padilla I., Malpica A.L., Minig L., Chiva L.M., Gershenson D.M., Gonzalez – Martin A. Ovarian low-grade serous carcinoma: a comprehensive update. *Gynecol Oncol.* 2012; 126 (2): 279–85. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.04.029. Epub 2012. PMID: 22555104.
5. Gershenson D.M., Sun C.C., Bodurka D., Coleman R.L., Lu K.H., Sood A.K., Deavers M., Malpica A.L., Kavanagh J.J. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol Oncol.* 2009; 114 (1): 48–52. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.03.001. Epub 2009 Apr 10. PMID: 19361839.
6. Gershenson D.M., Gershenson D.M. Low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Ann Oncol.* 2016 Apr; 27 Suppl 1: i45–i49. DOI: 10.1093/annonc/mdw085. PMID: 27141071.
7. Nasioudis D., Wang X., Dhillon G., Latif N., Ko E.M., Giuntoli R.L. 2nd, Gershenson D., Fader A., Carey M., Simpkins F. Impact of adjuvant chemotherapy on the overall survival of patients with advanced-stage low-grade serous ovarian carcinoma following primary cytoreductive surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2023 Dec 4; 33 (12): 1906–1912. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004745. PMID: 37879909.
8. Gershenson D.M., Bodurka D.C., Coleman R.L., Lu K.H., Malpica A., Sun C.C. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (10): 1103–1111. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0632. Epub 2017. PMID: 28221866; PMCID: PMC5455356.
9. Musacchio L., Califano D., Bartoletti M. et al. Clinical characteristics and molecular aspects of low-grade serous ovarian and peritoneal cancer: a multicenter, observational, retrospective analysis of MITO group (MITO 22). *Br J Cancer.* 2022; 127: 1479–86. DOI: 10.1038/s41416-022-01897-1
10. Cheasley D., Nigam A., Zethoven M. et al. Genomic analysis of low-grade serous ovarian carcinoma to identify key drivers and therapeutic vulnerabilities. *J Pathol.* 2021; 253: 41–54. DOI: 10.1002/path.5545

11. Di Lorenzo P., Conteduca V., Scarpi E., Adorni M., Multinu F., Garbi A., Betella I., Grassi T., Bianchi T., Di Martino G., Amadori A., Maniglio P., Strada I., Carinelli S., Jaconi M., Aleffi G., Zanagnolo V., Maggioni A., Savelli L., De Giorgi U., Landoni F., Colombo N., Fruscio R. Advanced low grade serous ovarian cancer: A retrospective analysis of surgical and chemotherapeutic management in two high volume oncological centers. *Front Oncol*. 2022; 12: 970918. DOI: 10.3389/fonc.2022.970918. PMID: 36237308; PMCID: PMC9551309.
12. Grabowski J.P., Harter P. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO study group metadatabase. *Gynecol Onc*. 2016; 140: 457462. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.01.022
13. Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Карселадзе А.И., Мещерякова Л.А. Пограничные опухоли яичников. Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. 2019; 7 (1): 92–104. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-11013.
Davydova I.Yu., Kuznetsov V.V., Karseladze A.I., Meshcheryakova L.A. Borderline ovarian tumors. *Obstetrics and Gynecology: news, opinions, training*. 2019; 7 (1): 92–104. [In Russ.]. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-11013.
14. Johansen G., Dahm-Kähler P., Staf C., Flöter Rådestad A., Rodriguez-Wallberg K.A. A Swedish Nationwide prospective study of oncological and reproductive outcome following fertility-sparing surgery for treatment of early stage epithelial ovarian cancer in young women. *BMC Cancer*. 2020 Oct 19; 20 (1): 1009. DOI: 10.1186/s12885-020-07511-y. PMID: 33076846; PMCID: PMC7574478.
15. Тихоновская М.Н., Шевчук А.С., Князев Р.И., Румянцев А.А., Афанасьева К.В. Забрюшинная лимфаденэктомия при раннем раке яичников: ретроспективный анализ опыта НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (1): 100–108. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-100-108
Tikhonovskaya M. N., Shevchuk A. S., Knyazev R. I., Rumyantsev A. A., Afanasyeva K. V. Retroperitoneal lymphadenectomy for early ovarian cancer: a retrospective analysis of the experience of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. *Issues of Oncology*. 2025; 71 (1): 100–108. [In Russ.]. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-100-108
16. Montero-Macias R., Segura-Sampedro J.J., Rigolet P., Lecuru F., Craus-Miguel A., Castillo-Tuñón J.M. The Role of Systematic Lymphadenectomy in Low-Grade Serous Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 27; 16 (5): 955. DOI: 10.3390/cancers16050955. PMID: 38473315; PMCID: PMC10931268.

Статья поступила / Received 17.07.2025
Получена после рецензирования / Revised 24.07.2025
Принята в печать / Accepted 10.09.2025

Сведения об авторах

Афанасьева Кристина Владимировна, к.м.н., врач-онколог отделения онкогинекологии¹. eLibrary SPIN-code: 1902-9723. ORCID: 0000-0002-7421-5288
Шевчук Алексей Сергеевич, к.м.н., зав. отделением онкогинекологии^{1,2}. eLibrary SPIN-code: 9125-1811. ORCID: 0000-0002-9259-4525
Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 4¹. eLibrary SPIN-code: 9536-3474. ORCID: 0000-0003-4443-9974

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

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

Автор для переписки: Афанасьева Кристина Владимировна.
E-mail: afanassievaKr@bk.ru

About authors

Afanasyeva Kristina V., PhD Med, oncologist at Oncogynecology Dept¹. eLibrary SPIN-code: 1902-9723. ORCID: 0000-0002-7421-5288
Shevchuk Alexey S., PhD Med, head of Oncogynecology Dept^{1,2}. eLibrary SPIN-code: 9125-1811. ORCID: 0000-0002-9259-4525
Rumyantsev Alexey A., PhD Med, head of Dept of Antitumor Drug Therapy No 4¹. eLibrary SPIN-code: 9536-3474. ORCID: 0000-0003-4443-9974

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Afanasyeva Kristina V. E-mail: afanassievaKr@bk.ru

Для цитирования: Афанасьева К.В., Шевчук А.С., Румянцев А.А. Результаты лечения больных low grade раком яичников. *Медицинский алфавит*. 2025; (26): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-14-20>

For citation: Afanasyeva K. V., Shevchuk A. S., Rumyantsev A. A. Treatment results of low grade ovarian cancer. *Medical alphabet*. 2025; (26): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-14-20>

