Прогностические факторы эффективности лечения рецидива рака яичников IV стадии

А.И.Мелько[1,3], И.И.Ушаков[2], Е.Ф.Кира[1], В.О.Шамкина[1], Р.А.Гайтукиева[1]
[1]Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова (дир. – акад. Ю.Л.Шевченко), [2]Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко (нач. – проф. В.М.Клюжев), [3]Кафедра онкологии (зав. – проф. П.Г.Брюсов) ГИУВ МО РФ, Москва

Лечение рецидива IV стадии рака яичников (РЯ) остается одной из сложных проблем онкогинекологии. Это обусловлено значительным распространением опухоли, осложнениями первичного лечения, наличием опухолевой интоксикации у большого числа пациенток как при диагностике первичного РЯ IV стадии, так и при рецидиве заболевания. Кроме того, выбор метода лечения рецидива РЯ является достаточно трудной задачей вследствие значительного количества прогностических факторов. По данным разных авторов, имеются значительные различия в оценке роли определенных признаков при прогнозировании исхода РЯ [1–3]. Недостаточно однозначными остаются мнения по поводу хирургических вмешательств при рецидивах РЯ. Было продемонстрировано, что при выполнении повторных циторедуктивных операций статистически значимо увеличивается выживаемость больных рецидивным РЯ [4, 5]. В то же время в других исследованиях не получено доказательств эффективности комбинированного лечения рецидивов РЯ [6, 7]. Кроме того, вследствие тяжелого соматического состояния у значительного числа больных рецидивом РЯ IV стадии и побочных эффектов терапии в рутинной практике достаточно часто приходится оценивать соотношение показателей возможной эффективности и осложнений лечения.

Цель исследования: оценка прогностических факторов выживаемости и их использование при выборе программы лечения рецидивов РЯ IV стадии.

Материал и методы

Проведено когортное исследование эффективности лечения рецидивов IV стадии РЯ у 55 больных за 17,5 года в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. Различные программы лечения рецидива РЯ IV стадии проведены 31 больной. У 24 больных проведена только симптоматическая терапия вследствие наличия противопоказаний или отказа пациенток от противоопухолевого лечения.

Временной интервал рецидива определяется согласно Международному консенсусу по раку яичников 1998 г.: ранний рецидив – в период лечения или в течение 4 мес после завершения терапии, промежуточный – от 4 до 12 мес, поздний – позже 12 мес.

В качестве основного критерия эффективности лечения выбрана общая 3-летняя выживаемость (временной интервал от диагностики рецидива до летального исхода), так как более 3 лет не пожила ни одна больная. В ходе исследования также оценивали опухолевый ответ по RECIST критериям. Временную характеристику рецидива определяли согласно Международному консенсусу по лечению РЯ [1].

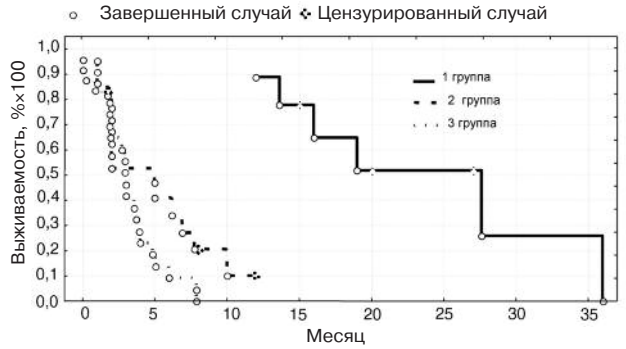
Статистическую обработку результатов проводили методами непараметрической статистики по программе "Statistica 6,0" с расчетом относительных величин; лог-ранк-теста, 2-стороннего точного критерия Фишера, χ^2; построением кривых Каплана–Майера и модели относительных рисков Кокса. Сравниваемые группы между собой не были связаны. Поправку на множественность сравнений при пошаговом анализе выживаемости не вводили. Критическим значением являлось p=0,05.

Дизайн исследования

На первом этапе для выявления прогностических факторов выживаемости при лечении рецидива РЯ была построена модель независимых рисков Кокса (n=31). В качестве независимых признаков выбраны гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, уровень радикальности первичной операции, клинический ответ опухоли при первичном лечении, временная характеристика рецидива, операции и клинический ответ опухоли при лечении рецидива, а также клинические особенности проявления рецидива. В качестве независимых признаков исключены схема химиотерапии, уровень опухолевого ответа, объективный ответ, наличие II линии химиотерапии, так как имелась прямая устойчивая корреляция этих признаков с клиническим ответом опухоли. Полученная модель независимых рисков Кокса была устойчивой (p<0,001).

На втором этапе исследования для проверки полученной гипотезы прогностических признаков и выявления дополнительных факторов, ассоциирующихся с более высокой выживаемостью при лечении рецидива IV стадией РЯ, больные были разделены на 2 группы. Группу 1 составили 10 человек после проведения противоопухолевого лечения с достоверно различной выживаемостью по сравнению с группой больных, получавших симптоматическую терапию. Во 2-й группе была 21 пациентка после проведения противоопухолевого лечения, которая не отличалась по выживаемости от больных, лечившихся только симптоматической терапией. Разделение проводилось пошаговым анализом попарного сравнения выживаемости исследуемых групп и группы больных, получавших симптоматическую терапию (рис. 1).

Рис. 1. Выживаемость больных IV стадией РЯ.



группа 1 (p<0,001 между 2 и 3-й группами), группа 2 (p=0,06 между 3-й группой) – леченая, группа 3 – симптоматическая терапия.

Таблица 1. Прогностические факторы при лечении РЯ IV стадии

Показатель (n=31)	Beta	*p*
Степень дифференцировки опухоли	1,3	0,26
Гистологический тип опухоли	0,2	0,8
Операция при первичном лечении	-2,3	0,02
Клинический ответ при первичном лечении	-0,9	0,83
Временная характеристика рецидива	-2,7	0,048
Рецидив только в малом тазе	4,1	0,32
Рецидив в брюшной полости	-1,7	0,4
Асцит при рецидиве	2,9	0,01
Метастазы в плевре при рецидиве	2,7	0,1
Метастазы в печени при рецидиве	2,3	0,09
Метастазы в плевре и печени при рецидиве	1,5	0,4
Метастазы вне грудной и брюшной полостей	-6,8	0,03
Циторедуктивная операция при рецидиве	1,3	0,5
Паллиативная операция при рецидиве	1,1	0,2
Клинический ответ при лечении рецидива	-1,8	0,046

Таблица 2. Характеристика больных при рецидиве РЯ IV стадии с различной выживаемостью

Признак	Группа 1 (n=10)		Группа 2 (n=21)		*p*	Критерий
	абс.	%	абс.	%		
Аденокарцинома						
серозная	9	90	19	90,5	0,7	χ^2
муцинозная	1	10	1	4,7		
мезонефроидная	0	0,0	1	4,7		
G						
1	0	0,0	1	4,7	0,8	
2	1	10,0	2	9,5		
3	9	90,0	18	85,8		
Рецидив						
ранний	4	40,0	17	81,0	0,03	
промежуточный	4	40,0	4	19,0		
поздний	2	20,0	0	0,0		
Рецидив в малом тазе	0	0,0	1	4,8	1,0	Фишер
Рецидив в брюшной полости	7	70,0	17	80,9	0,65	
Асцит при рецидиве	3	30,0	13	62,0	0,04	
Кишечная непроходимость	1	10,0	3	14,3	1,0	
Метастазы в плевре	0	0,0	2	10,0	1,0	
Метастазы в печени	1	10,0	2	10,0		
Метастазы в плевре и печени	1	10,0	1	5,0	1,0	
Метастазы вне грудной и брюшной полостей	3	30,0	0	0,0	0,03	

Результаты

Анализ модели рисков Кокса при рецидиве РЯ показал, что независимыми прогностическими факторами общей выживаемости являются степень радикальности первичной операции, временная характеристика рецидива, наличие асцита, локализация метастазов вне грудной и брюшной полостей, клинический ответ опухоли на проводимую цитостатическую терапию при лечении рецидива. Не выявлено значения повторных циторедуктивных и паллиативных операций при рецидиве РЯ как прогностических факторов (табл. 1).

При анализе характеристик 1 и 2-й групп оперированных больных был выявлен ряд признаков, ассоциированных с увеличением общей 3-летней выживаемости (табл. 2). Больные в сравниваемых группах статистически значимо различались по нескольким клиническим характеристикам рецидива РЯ. Группа с более высокой выживаемостью характеризовалась большим числом промежуточных и поздних рецидивов. В этой группе промежуточный рецидив был у 4 (40%) больных, поздний – у 2 (20%) и ранний – у (40%). Во 2-й группе промежуточный рецидив был у 4 (19%) пациенток, поздних рецидивов не было, а ранний рецидив диагностирован у 17 (81%) больных. Асцит выявлен у 3 (30%) больных 1-й группы больных и у 13 (62%) 2-й группы. Локализация метастазов вне грудной и брюшной полостей превалировала в 1-й группе – у 3 (30%) больных – по сравнению со 2-й. Во 2-й группе не было пациенток с метастазами вне грудных и брюшных полостей. По гистологическому типу, степени дифференцировки опухоли, другим клиническим признакам, в том числе и наличию кишечной непроходимости группы статистически значимо не различались.

При анализе хирургического лечения в этих группах получены статистически значимые различия по показателям степени радикальности первичной операции – размер остаточной опухоли (табл. 3). В 1-й группе первичные операции завершились отсутствием макроскопической остаточной опухоли в брюшной полости у 2 (20%) больных, с макроскопической остаточной опухолью – у 8 (80%).

Диагностических лапаротомий в этой группе не было. Во 2-й группе после первичной операции у 19 (90,5%) пациенток была макроскопическая опухоль в брюшной полости, а у 2 (9,5%) объем хирургического вмешательства был ограничен диагностической лапаротомией. По показателям наличия повторных циторедуктивных, комбинированных, паллиативных операций, операций на толстой и тонкой кишке эти группы достоверно не различались.

Схемы цитостатического лечения и их эффективность представлены в табл. 4. В обеих группах первичное цитостатическое лечение проводили аналогичными схемами. В 1-й группе при первичном лечении полная регрессия опухоли достигнута у 6 (60%) больных, частичная регрессия – у 3 (30%), стабилизация заболевания – у 1 (10%). Во 2-й группе полную регрессию опухоли наблюдали у 4 (19,1%) больных, частичную – у 3 (14,3%), стабилизацию заболевания – у 13 (61,9%), прогрессирование опухолевого процесса – у 1 (4,7%).

Показатели объективного ответа опухоли составили 90% (9 человек) в 1-й группе и 33,3% (7 человек) во 2-й. Не получена статистически значимая разница между группами по клиническому ответу опухоли при первичном лечении вследствие значительного числа больных со стабилизацией заболевания во 2-й группе. При лечении рецидива РЯ также была получена статистически значимая разница по опухолевому ответу между группами, хотя схемы химиотерапии не различались. В 1-й группе полная регрессия опухоли достигнута у 4 (40%) больных, частичная регрессия – у 2 (20%), стабилизация заболевания – у 3 (30%). Прогрессирование заболевания было у 1 (10%) пациентки. Во 2-й группе полную регрессию опухоли наблюдали у 1 (4,7%) больной, частичную регрессию – у 1 (4,7%), стабилизацию заболевания – у 3 (14,2%), прогрессирование – у 16 (76,2%). Соответственно объективный и клинический ответ в 1-й группе по сравнению со 2-й был значительно выше. В 1-й группе объективный ответ достигнут у 60% (6 человек), во 2-й – 9,4% (2 человека). Клинический ответ составил 90% (9 человек) в 1-й группе и 23,8% (5 человек) во 2-й.

Обсуждение

В целом полученные прогностические факторы выживаемости при рецидиве РЯ IV стадии соответствуют позициям других исследований [1–3]. Наличие вновь представленных факторов прогноза в данном исследовании, вероятно, обусловлено тем, что в других работах объединены все стадии рецидивов РЯ или III и IV стадия вместе, что может маскировать признаки, характерные для рецидива IV стадии заболевания. Не было выявлено, что проведение повторной циторедуктивной или паллиативной операции влияет на результаты лечения. Не исключено, что это характерно только для рецидива IV стадии РЯ, так как в большинстве работ, демонстрирующих эффективность и прогностическую роль повторных хирургических вмешательств, больные не стратифицированы по стадиям заболевания. Кроме того, по данным метаанализа 2005 г., повторные циторедуктивные операции могут быть эффективны у определенного числа специально отобранных больных [6]. Не получено данных, что проведение паллиативных операций имело прогностическое значение. Выполнение паллиативных операций у больных по поводу кишечной непроходимости является обыч-

Таблица 3. Характеристика хирургических вмешательств у больных с рецидивом РЯ IV стадии при различной выживаемости

Признак	Группа I (n=10)		Группа II (n=21)		*p*	Критерий
	абс	%	абс	%		
Первичная операция						
без макроскопической остаточной опухоли	2	20,0	0	0,0	0,04	χ^2
с макроскопической остаточной опухолью	8	80,0	19	90,5		
диагностическая или не было	0	0,0	2	9,5		
Лечебные операции (циторедуктивные+ паллиативные) при рецидиве	3	30,0	5	23,8	1,0	Фишер
Циторедуктивная операция (в том числе комбинированные) при рецидиве	2	20,0	2	10,0	0,6	
Циторедуктивные комбинированные операции при рецидиве	1	10,0	0	0,0	0,32	
Паллиативная операция при рецидиве	1	10,0	2	10,0	1,0	
Операции на кишечнике (все) при рецидиве	2	20,0	3	15,0	1,0	

Таблица 4. Характеристика цитостатического лечения больных с рецидивом РЯ IV стадии при различной выживаемости.

Признак	Группа 1 (n=10)		Группа 2 (n=21)		*p*	Критерий
	абс.	%	абс.	%		
Схема химиотерапии при первичном лечении						
платиносодержащие	9	90,0	16	76,2		
бесплатиновые	17	10,0	5	23,8	0,03	χ^2
Эффективность химиотерапии первичного лечения						
полная регрессия	6	60,0	4	19,1		
частичная регрессия	3	30,0	3	14,3		
стабилизация	1	10,0	13	61,9		
прогрессирование	0	0,0	1	4,7		Фишер
Объективный ответ при первичном лечении	9	90,0	7	33,3	0,006	
Клинический ответ при первичном лечении	10	100,0	20	95,3	1,0 0,7	
II линия химиотерапии рецидива						
нет	6	60,0	15	71,4		
есть	4	40,0	6	28,6	0,07	χ^2
Схема химиотерапии при рецидиве						
платиносодержащие	10	100,0	14	66,7		
бесплатиновые	0	0,0	5	23,9		
гемзар	0	0,0	1	4,7	0,004	
этопозид	0	0,0	1	4,7	0,004	
Эффективность химиотерапии при рецидиве						
полная регрессия	4	40,0	1	4,8		
частичная регрессия	2	20,0	1	4,8		
стабилизация	3	30,0	3	14,2		
прогрессирование	1	10,0	16	76,2		Фишер
Объективный ответ при рецидиве	6	60,0	2	9,5	0,006	
Клинический ответ при рецидиве	9	90,0	5	23,8	0,001	

ной рутинной практикой, разрешающей хирургическую патологию как у больных другими заболеваниями, так и у больных с рецидивом РЯ. В данном исследовании показано, что кишечная непроходимость развивалась практически с одинаковой частотой в обеих группах больных с различной выживаемостью и не являлась независимым прогностическим фактором (p=1,0). По данным ряда исследователей, операции по поводу кишечной непроходимости у больных при рецидиве РЯ сопровождаются значительным числом осложнений и не увеличивают выживаемость [8, 9]. Показанное увеличение выживаемости, связанное с чувствительностью опухоли к проводимой химиотерапии, является общепризнанным фактом.

Выводы

1. Независимыми прогностическими факторами общей выживаемости больных рецидивом РЯ IV степени являются радикальность первичной операции (размер резидуальной опухоли), наличие или отсутствие асцита, наличие отдаленных метастазов только вне грудной и брюшной полостей, клинический ответ опухоли на проводимую цитостатическую терапию при рецидиве заболевания.

2. Проведение противоопухолевого лечения статистически значимо увеличивает общую выживаемость у больных рецидивным РЯ IV стадии при совокупности следующих признаков: отсутствие макроскопической резидуальной опухоли в брюшной полости после первичной операции, достижение объективного ответа опухоли при первичной химиотерапии, рецидив промежуточный или поздний, отсутствие асцита, наличие отдаленных метастазов только вне грудной и брюшной полостей (лимфатические узлы, кости, мягкие ткани), наличие клинического ответа при химиотерапии рецидива заболевания.

Литература

1. Berek JS, Bertsellen K, du Bois A et al. Advanced ovarian cancer. Ann Oncol 1999; 10 (suppl. 1): 87–92.
2. Kita T, Kikuchi Y, Hirata et al. Prognosis of ovarian cancers today. Cancer J 1998; 4: 201–7.
3. Massi D, Susisni T, Savino L et al. Epithelial ovarian tumors in the reproductive age group. Cancer 1996; 6: 1131–6.
4. Hoskins WJ, Rubin SC, Dulanu E et al. Influency of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1989; 34 (3): 365–71.
5. Morris M, Gershenson PM, Wharston JT et al. Secondary cytoreduction surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1989; 34 (3): 334–8.
6. Harter P, du Bois A. The role of surgery in ovarian cancer with special emphasis on cytoreductive surgery for recurrence. Curr Opin Oncol 2005; 17 (5): 505–14.
7. Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004; 95 (2): 273–80.
8. Makela J, Kairaluoma MI, Kaupilla A. Palliative surgery for intestinal complications of advanced, recurrent gynaecologic malignancy. Acta Chir Scand 1987; 153 (1): 57–61.
9. Pothuri B, Meyer L, Gerardi M et al. Reoperation for palliation of recurrent malignant bowel obstruction in ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2004; 95 (1): 193–5.