

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

МАМАЖОНОВ ХАСАН ИКРОМОВИЧ

**РОЛЬ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ НА ЭТАПАХ КОМБИНИРОВАННОГО
ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ III–IV СТАДИИ**

14.01.12 – Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Никогосян Седа Овиковна

Москва – 2020 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Эпидемиология.....	11
1.2. История хирургического лечения рака яичников.....	11
1.3. Методы диагностики метастатического поражения забрюшинных лимфоузлов при раке яичников.....	12
1.4. Система лимфатического оттока от яичников.....	14
1.5. Частота метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов при раке яичников.....	15
1.6. Роль тазовой и парааортальной лимфодиссекции при циторедуктивных операциях у больных раком яичников III–IV стадии.....	17
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	21
2.1. Дизайн исследования.....	21
2.2. Методы статистического анализа.....	27
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ III–IV СТАДИИ.....	29
3.1. Клиническая характеристика больных раком яичников III–IV стадии.....	29
3.2. Частота поражения тазовых и парааортальных лимфатических узлов у больных раком яичников III–IV стадии.....	32
3.3. Непосредственные результаты расширенных операций с выполнением системной лимфаденэктомии у больных раком яичников III–IV стадии	36
3.4. Отдаленные результаты расширенных операций с выполнением системной лимфаденэктомии у больных раком яичников III–IV стадии	41
3.5. Сравнительный анализ непосредственных результатов системной и циторедуктивной лимфаденэктомии с таковыми при диагностической лимфаденэктомии и стандартных операциях без лимфаденэктомии у больных раком яичников III–IV стадии.....	51
3.6. Сравнительный анализ отдаленных результатов системной и циторедуктивной лимфаденэктомии с таковыми при диагностической	

лимфаденэктомии и стандартных операций без лимфаденэктомии у больных раком яичников III–IV стадии.....	55
3.7. Особенности прогрессирования рака яичников III–IV стадий после первичного комбинированного лечения в зависимости от метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов	65
3.8. Факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость больных раком яичников III–IV стадии.....	67
3.9. Характер прогрессирования рака яичников III–IV стадии после выполнения тазовой и парааортальной лимфаденэктомии	70
3.10. Обсуждение.....	73
ГЛАВА 4. МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЗАБРЮШИННЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ И РОЛИ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ ПРИ РАСШИРЕННЫХ ОПЕРАЦИЯХ У ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВАМИ РАКА ЯИЧНИКОВ I–IV СТАДИЙ.....	76
4.1. Клиническая характеристика больных рецидивами рака яичников I–IV стадий.....	76
4.2. Хирургическое лечение больных рецидивами рака яичников I–IV стадий.....	78
4.3. Метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов у пациенток с рецидивами рака яичников I–IV стадий.....	81
4.4. Отдаленные результаты лечения пациенток с рецидивами рака яичников I–IV стадий	83
4.5. Обсуждение.....	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
ВЫВОДЫ	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и ее разработанности

Ежегодно в мире рак яичников (РЯ) впервые диагностируют более чем у 225 тыс. пациенток, при этом примерно у 140 тыс. больных наблюдают летальный исход. Стандартизованный показатель заболеваемости в Российской Федерации (на 100 тыс. населения) демонстрирует прогрессивный рост в последние 10 лет: в 2008 году он составил 10,83, в 2014 — 10,96, а в 2018 — 11,14 [4].

РЯ отличается высоким потенциалом имплантационного метастазирования. На момент диагностики большинство пациентов имеют распространенные формы заболевания. У 60–70% больных отмечается переход опухоли на брюшину таза, органы брюшной полости, наблюдаются метастазы по париетальной и висцеральной брюшине, отдаленные метастазы. Наряду с этим, у больных распространенным РЯ установлен высокий показатель метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов: при начальных (I–II) стадиях метастазы выявляются у 12–42% пациенток, а при распространенных (III–IV) стадиях — у 74–81%. Поражение паховых лимфатических узлов составляет 7–12% [17; 44; 47; 64; 65].

В этой связи в последние 10–15 лет все чаще выполняются комбинированные и расширенные операции с целью достижения полной и оптимальной циторедукции. Помимо стандартного объема вмешательства (экстирпации матки с придатками и удаления большого сальника), выполняются резекции смежных органов, вовлеченных в опухолевый процесс, перитонэктомия [7].

В настоящее время широко обсуждается целесообразность выполнения лимфаденэктомии при РЯ. Ряд авторов считают, что выполнение профилактической лимфаденэктомии улучшает отдаленные результаты лечения больных РЯ, в частности, на 5–10% повышается 5-летняя общая выживаемость (ОВ) [5; 6; 18]. Наряду с этим имеются данные о том, что лимфаденэктомия при РЯ III–IV стадий не влияет на продолжительность безрецидивного периода и ОВ

[2; 24; 49]. При этом вопрос о выполнении тазовой и парааортальной лимфаденэктомии до сих пор остается дискуссионным. Так, некоторые авторы считают целесообразным удаление только макроскопически измененных лимфатических узлов [24]. Другие выступают за выполнение профилактической тотальной лимфаденэктомии [44; 49].

Тем не менее, в современных публикациях отсутствуют достоверные данные о роли лимфаденэктомии в лечении пациенток с распространенным РЯ, в частности, не оценено влияние на эффективность терапии уровня лимфаденэктомии, стратегии первичного комбинированного лечения, мало изучена роль лимфаденэктомии после первичных и интервальных циторедукций.

Кроме того, в настоящее время изучается вопрос о прогностической роли выполнения лимфаденэктомии при операбельных рецидивах РЯ. При удалении лимфатических узлов во время повторных циторедуктивных операций после первичного комбинированного лечения, при котором больные подвергаются только стандартному объему циторедукции, выявляют высокую частоту метастатического поражения забрюшинных лимфоузлов. При этом метастазы в забрюшинных лимфатических узлах могут быть единственной зоной рецидива заболевания. Брюсов П.Г. с соавт. в 2010 году изучили результаты лечения 21 больной, которым выполнялась тазовая и парааортальная лимфаденэктомия по поводу рецидива РЯ. Анализ исследования показал наличие метастазов рака в лимфатических узлах у 11 (52,3%) больных: в тазовых лимфатических узлах у 4 (19,0%), в парааортальных — у 2 (9,5%), в тазовых и парааортальных — у 5 (23,8%) [3].

Таким образом, чрезвычайно актуальным остается вопрос о частоте выявления метастазов в забрюшинных лимфатических узлах при манифестации заболевания и его рецидивах, а также изучению подлежит вопрос о необходимости и объеме лимфаденэктомии при первичном комбинированном лечении РЯ и его рецидивах [1]. Также возникает необходимость исследования непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения распространенного РЯ при расширенных операциях в зависимости от объема

циторедукции и лимфаденэктомии, стратегии лечения и наличия метастазов в лимфатических узлах.

Обращает на себя внимание, что в настоящее время нет четкой классификации, которая позволит более точно определить объем лимфаденэктомии при РЯ. В то же время в 2008 г. D. Querleu и соавт. была предложена классификация расширенных операций для больных инвазивным раком шейки матки, в которой рассматриваются четыре уровня забрюшинных лимфатических узлов, и, следовательно, четыре уровня лимфаденэктомии. В этой классификации рассматривается также 3 варианта лимфаденэктомии (системная, циторедуктивная и диагностическая лимфаденэктомия) [55]. Эта классификация позволяет изучить частоту метастатического поражения в лимфатических узлах четырех уровней, кроме того, определить уровень и вариант лимфаденэктомии при расширенных операциях, и на наш взгляд, может быть использована для больных РЯ. Применение этой классификации позволяет более отчетливо определить частоту метастатического поражения того или иного уровня забрюшинных лимфатических узлов, а также систематизировать объем расширенных операций, определить прогностическую роль лимфаденэктомии в зависимости от уровня и вариантов у больных РЯ.

Цель исследования

Определить прогноз заболевания в зависимости от наличия метастазов в забрюшинных лимфатических узлах, уровня и варианта лимфаденэктомии при оптимальных циторедуктивных операциях у больных РЯ III–IV стадий и рецидивами РЯ I–IV стадий, используя классификацию D. Querleu 2008 г.

Задачи исследования

1. Сопоставить клинико-морфологические данные, определить частоту метастатического поражения регионарных (I, II, III, IV уровня) лимфатических узлов у больных РЯ III–IV стадий подвергшихся лимфаденэктомии, помимо стандартного или комбинированного объема хирургического вмешательства.

2. Проанализировать непосредственные и отделенные результаты комбинированного лечения больных РЯ III–IV стадий после циторедуктивных операций (R0-R1) в зависимости от метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов, уровня и варианта выполненной лимфаденэктомии и стратегии первичного комбинированного лечения (при выполнении первичных и интервальных циторедукций).

3. Изучить локализацию рецидивов РЯ III–IV стадий после первичного комбинированного лечения в зависимости от метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов, уровня и варианта выполненной лимфаденэктомии.

4. Исследовать частоту метастазирования РЯ I–IV стадии в тазовые и парааортальные лимфатические узлы при рецидивах после проведенного ранее комбинированного лечения у больных, подвергшихся только стандартному объему операции.

5. Оценить прогноз заболевания при повторных расширенных операциях у больных с рецидивом РЯ I–IV стадии.

Научная новизна

На большом клиническом материале показано, что, несмотря на успехи компьютерной томографии (КТ), и магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости с контрастированием, ведущим методом установления метастазов РЯ III–IV стадий в забрюшинных узлах является гистологическое исследование. Рентгенологические методы исследования в когорте обследованных нами больных позволили установить метастазы в забрюшинных лимфатических узлах у 19,6% больных при манифестации заболевания и у 43,1% при рецидивах РЯ I–IV стадий. При гистологическом исследовании частота выявления метастазов составила 65,8 и 90,2% соответственно ($p=0,005$).

Впервые нами применена классификация D. Querleu et al. 2008 г. в когорте 341 больных РЯ III–IV стадий и рецидивами РЯ I–IV стадий, которая была предложена для больных инвазивным раком шейки матки. В классификации определены четыре уровня забрюшинных (подвздошных и парааортальных)

лимфатических узлов, также четыре уровня и 3 варианта лимфаденэктомии. Эта классификация позволяет отчетливо определить частоту и локализацию метастазов в забрюшинных лимфатических узлах соответственно по четырем уровням, систематизировать объем расширенных операций и определить прогноз заболевания в зависимости от уровня и варианта лимфаденэктомии.

Проведен подробный анализ диагностической ценности системной, циторедуктивной и диагностической лимфаденэктомии у больных РЯ III–IV стадий которые подвергались оптимальному объему циторедукции (R0-1). Определена частота и локализация метастазов забрюшинных лимфатических узлов в зависимости от уровня и варианта лимфаденэктомии. Показано, что системная лимфаденэктомия I–IV уровня имеет высокое диагностическое значение: у больных РЯ III–IV стадии наиболее часто (у 72,1%) метастазы отмечаются в III группе лимфатических узлов, а у больных рецидивами РЯ — II (у 75%) и III (у 78,4%) групп лимфатических узлов.

В настоящей работе были изучены непосредственные результаты хирургического лечения в зависимости от объема расширенной операции. Показано что наиболее часто интра- и послеоперационные (п/о) осложнения наблюдаются у больных, которым была выполнена расширенная циторедукция с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией (37,7 и 27,7% соответственно).

На большом клиническом материале проведен анализ отдаленных результатов комбинированного лечения больных РЯ III–IV стадий в зависимости от объема первичных и интервальных расширенных операций, уровня и варианта лимфаденэктомии, размеров остаточной опухоли. Впервые показано, что системная лимфаденэктомия I–IV уровня является важным этапом первичного хирургического вмешательства для больных, у которых достигнута полная и оптимальная циторедукция. 3-летняя ОВ у больных РЯ III–IV стадии при этом объеме расширенной операции достигает 100%, в то же время, как у больных, которым была выполнена только стандартная циторедукция R0-1 — 61,5% ($p=0,023$). Также установлено, что системная лимфаденэктомия I–IV уровня у больных с полной и оптимальной циторедукцией на этапе интервальной операции

не улучшает 3-летнюю выживаемость, но имеет высокую диагностическую значимость.

Впервые установлено, что характер прогрессирования РЯ III–IV стадии после радикального комбинированного лечения не зависит от поражения тазовых и парааортальных лимфатических узлов, выполнения системной или циторедуктивной лимфаденэктомии.

Также в работе впервые показано, что циторедуктивная и диагностическая лимфаденэктомия имеют сравнительно низкую диагностическую значимость и не имеют достоверной благоприятной прогностической роли у больных РЯ III–IV стадий.

Кроме того, при рецидивах РЯ I–IV стадий после комбинированного лечения со стандартным объемом хирургического вмешательства наблюдается наиболее высокий процент метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов — 90,2%.

Выполненный объем исследований продемонстрировал, что расширенные операции с системной лимфаденэктомией при операбельных рецидивах РЯ I–IV стадии более оправданы при достижении полной циторедукции у больных, которым ранее была проведена только первая линия химиотерапии (ХТ). При проведении второй и более линий такого рода терапии ОВ снижается более чем в 2 раза: отношение рисков (ОР) 2,749 (95% ДИ 1,059–7,138, $p=0,038$). Выполнение системной лимфаденэктомии в общей когорте больных с рецидивами РЯ не приводит к повышению ОВ ($p=0,383$).

Теоретическая и практическая значимость

Результаты работы служат обоснованием внедрения классификации D. Querlu для оценки уровня поражения забрюшинных лимфатических узлов, а также полноты и объема выполнения тазовой и парааортальной лимфаденэктомии у больных РЯ.

Результаты работы также могут служить основанием для формирования показаний к выполнению системной лимфаденэктомии у больных РЯ III–IV стадии и пациенток с рецидивами РЯ. Так, в результате обобщения полученных

данных, с целью улучшения ОВ больных РЯ III–IV стадии системная лимфаденэктомия I–IV уровня может быть рекомендована при первичном хирургическом вмешательстве только в тех случаях, когда по основному объему операции достигнута полная и оптимальная циторедукция.

Расширенные вмешательства с системной лимфаденэктомией при операбельных рецидивах РЯ более оправданы у больных, которым возможно выполнение полной циторедукции и ранее была проведена только первая линия ХТ. В остальных случаях показана только циторедуктивная лимфаденэктомия метастатически измененных и увеличенных лимфатических узлов, как этап максимальной циторедукции.

Полученные данные позволяют выбрать оптимальный метод хирургического вмешательства у больных РЯ III–IV стадии и пациенток с рецидивами РЯ I–IV стадий.

Степень достоверности и апробация результатов

Число больных, включенных в исследование, углубленный анализ результатов лечения, а также использование современных методов статистической обработки данных делают полученные результаты достоверными. По теме диссертации опубликовано 4 научных работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Апробация диссертации состоялась 11 сентября 2020 г. на совместной научной конференции отделений НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология

В общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) у женщин доля РЯ составляет 4,2%, что подтверждает его высокую распространенность и актуальность проблемы. В 2018 году РЯ был впервые выявлен у 14 318 женщин в России, средний возраст заболевших — 59,3 года [4]. Настораживает тот факт, что заболеваемость имеет тенденцию к постоянному росту: с 2008 года прирост составил 10,19%.

РЯ также занимает высокие позиции в структуре причин смертности женского населения от ЗНО — 5,5%. Так, в 2018 году 7 616 женщин погибли от этого заболевания, а средний возраст умерших составил 65,1 лет. Обнадуживает тот факт, что динамика показателя смертности имеет тенденцию к снижению: за последние 10 лет показатель гибели женщин от РЯ уменьшился на 4,92%, что, учитывая общий рост заболеваемости, косвенно говорит о повышении эффективности лечения больных РЯ [4].

1.2. История хирургического лечения рака яичников

Впервые расширенные операции на органах женской репродуктивной системы с удалением подвздошных лимфатических узлов описал Эрнст Вертгейм в 1898 году [69]. Операция выполнялась у больных раком шейки матки, а высокая частота осложнений препятствовала ее широкому внедрению в клиническую практику еще многие годы [61].

Вопрос о важности выполнения циторедуктивной операции при распространенном РЯ поднимался еще в 1930-х годах [41; 43; 51]. В 1940 году Remberton F.A. обосновал необходимость удаления большого сальника в рамках циторедуктивных операций [52]. Однако из-за технической сложности и высокого риска осложнений эти операции оставались уделом отдельных специалистов [53].

До 1966 года любые методы лечения РЯ рассматривались только как паллиативные. Впервые в публикации сотрудников онкологического центра им. М.Д. Андерсона (M.D. Anderson) было описано отсутствие рецидива у 11 из 13

пациенток, которые были оперированы после ХТ мелфаланом (в момент операции не было выявлено признаков опухолевого процесса). Точную продолжительность наблюдения авторы не указали, но именно с этого времени ученые начали говорить о возможности излечения от РЯ [57]. С развитием комбинированной терапии и широким использованием ХТ стало появляться все больше сообщений о долгосрочной выживаемости у больных РЯ. Одну из ключевых публикаций представил в 1978 г. Griffiths, продемонстрировав достоверное увеличение ОВ после циторедуктивных операций у больных распространенным РЯ при размере остаточной опухоли менее 1,5 см [31]. В 2002 году Bristow опубликовал результаты метаанализа, в котором был объединен опыт лечения 6 885 пациенток, страдающих РЯ III–IV стадии: работа продемонстрировала достоверное увеличение медианы ОВ с 23 до 36,8 мес при достижении оптимальной циторедукции [16].

В 1986 году Комитет FIGO по онкогинекологии внедрил оценку забрюшинных лимфатических узлов, как важный этап стадирования РЯ [33]. Изучение роли тазовой и парааортальной лимфодиссекции в рамках циторедуктивных операций у больных РЯ активизировалось с 2000-х годов, исследования продолжаются до сих пор [42; 45; 48; 50].

1.3. Методы диагностики метастатического поражения забрюшинных лимфоузлов при раке яичников

Для оценки состояния забрюшинных лимфатических узлов при РЯ используют три основных метода диагностики: КТ с в/в контрастированием, МРТ с в/в контрастированием и позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ/КТ). Sugiyama T. с соавт. отметили низкую (60,9%) чувствительность КТ для оценки поражения лимфатических узлов, и предложили использовать комбинацию КТ и МРТ: выявлять увеличенные лимфатические узлы с помощью КТ, оценивая дополнительные признаки злокачественности по данным МРТ [62]. Подозрительными, по данным КТ, следует считать лимфоузлы, размерами более 7 мм. Именно данный размер наиболее часто используется в различных исследованиях и обоснован данными литературы [37; 39; 59; 67].

В исследовании Tempany С.М. с соавт., охватившем 118 пациенток с распространенным РЯ, была показана достоверно более высокая точность МРТ по сравнению с КТ для оценки состояния забрюшинных лимфатических узлов: 76% и 57%, $p=0,04$ [66].

По данным метаанализа Yuan Y. с соавт., основанного на результатах 18 исследований, наиболее точным методом лучевой диагностики для определения поражения лимфоузлов у больных РЯ является ПЭТ/КТ: чувствительность метода составила 73,2%, специфичность — 96,7%. При этом КТ и МРТ показали равно эффективные результаты: чувствительность 42,6 и 54,7%, специфичность 95 и 88,3% соответственно [70]. В более позднем метаанализе Han S. и соавт. чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ для оценки забрюшинных лимфатических узлов оказались еще выше — 77 и 97% соответственно [34].

Gong Y. с соавт. выполнили метаанализ 80 исследований для сравнения эффективности ПЭТ, ПЭТ/КТ, КТ, МРТ и МРТ с режимом диффузно-взвешенных изображений (DWI) для оценки поражения забрюшинных лимфатических узлов при онкогинекологических заболеваниях. Наиболее высокие результаты были продемонстрированы при использовании МРТ с режимом DWI: чувствительность и специфичность составили 84 и 95%. Показатели для ПЭТ/КТ — 68 и 97% соответственно [30].

Перспективы улучшения верификации поражения забрюшинных лимфатических узлов могут быть связаны с анализом дополнительных диагностических критериев, получаемых при лучевой диагностике. Так, Wang F. с соавт. продемонстрировали высокую диагностическую ценность анализа измеряемого коэффициента диффузии при МРТ [68]. Использование ПЭТ/МРТ может привнести дополнительную диагностическую информацию, обеспечив, в первую очередь, более точное стадирование подвздошных лимфоузлов [12; 63]. Стандартизация оценки новых параметров может значительно повысить точность предоперационной диагностики. Тем не менее, до тех пор, пока не будет установлено клиническое значение профилактической и лечебной лимфодиссекции у больных РЯ, следует признать, что оценка состояния

забрюшинных лимфатических узлов с использованием методов лучевой диагностики имеет второстепенное значение. Также не разработано лечебных алгоритмов, которые бы позволяли обоснованно менять тактику терапии в зависимости от выявления поражения лимфоузлов до операции.

1.4. Система лимфатического оттока от яичников

Знания о строении лимфатической системы яичников постоянно расширяются. Так, в большинстве руководств по онкогинекологии говорится о том, что лимфоотток от яичников происходит только или преимущественно в парааортальные лимфоузлы [8].

Наиболее детальный анализ системы лимфооттока от яичников представили Клерре М. с соавт. в 2005 году: они выполнили иммунохимическое окрашивание поперечных срезов трех человеческих эмбрионов для идентификации лимфатического эндотелия и затем провели трехмерную реконструкцию [38]. Исследование показало, что у яичников есть три пути лимфооттока: два основных и один дополнительный.

Первый путь проходит через собственную связку яичника к лимфатическим обтураторным и внутренним подвздошным лимфатическим узлам. Это один из основных потенциальных путей метастазирования; лимфатическая сеть выражена, диаметр сосудов относительно крупный. Второй путь проходит вдоль воронко-тазовой связки к парааортальным и паракавальным лимфатическим узлам. Оба пути одинаково выражены, что дает предпосылки к схожему риску метастазирования РЯ в тазовые и парааортальные лимфоузлы. Третий путь менее выражен и проходит вдоль круглой связки к поверхностным паховым лимфатическим узлам. Таким образом, поражение поверхностных паховых лимфатических узлов не всегда может быть признаком запущенного диссеминированного опухолевого процесса, но отражает индивидуальные особенности анатомии лимфатической системы пациентки. Лимфатические сосуды фаллопиевых труб следуют в том же направлении, что и лимфатические сосуды яичников, поэтому поражение труб не должно влиять на характер лимфогенного метастазирования.

1.5. Частота метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов при раке яичников

Метастазы в забрюшинных лимфатических узлах отмечаются у 13–20% больных ранним и практически у 50% больных распространенным РЯ [35]. При этом частота и уровень поражения лимфоузлов зависят не только от стадии, но и от гистологической формы опухоли. Takeshima N. с соавт. проводили тазовую и парааортальную лимфодиссекцию 208 пациенткам с различными стадиями РЯ: поражение забрюшинных узлов было установлено у 12,8% больных с I стадией, у 48,6% со II и у 60% — с III стадией. При этом изолированное поражение парааортальных лимфоузлов было выявлено у 23,3% пациенток с серозной аденокарциномой яичников и у 4,1% с другими гистологическими формами заболевания. Метастазы в парааортальных лимфатических узлах были более распространены, чем в тазовой: 86,4% от всех пораженных лимфатических узлов у пациенток с серозной аденокарциномой яичников (при этом, 74,7% из них определялись выше уровня нижней брыжеечной артерии) и 53,8% от всех пораженных лимфоузлов в группе пациенток с другими гистологическими формами рака яичников [65].

Выраженные отличия в характере лимфогенного метастазирования серозного РЯ были подтверждены и в исследовании Roger N. с соавт. [56]: метастазы в забрюшинных лимфоузлах отмечены у 64% пациенток с серозным РЯ и у 31% страдающих другими гистологическими формами заболевания ($p < 0,05$). Однако, в отличие от Takeshima N. соавт. [65], в этом исследовании [56] не было отмечено различий в частоте поражения парааортальных или тазовых лимфатических узлов. В группе пациенток с серозным РЯ доля больных с метастатически пораженными парааортальными лимфоузлами составила 74%, у остальных — 61% ($p > 0,05$) [56].

Bachmann C. с соавт. также отмечают схожий риск поражения тазовых и парааортальных лимфатических узлов. На основании анализа результатов выполнения лимфодиссекции у 130 пациенток они выявили изолированное

поражение тазовых лимфоузлов у 13,3%, парааортальных лимфоузлов у 13,3% и сочетанное поражение тазовых и парааортальных лимфоузлов у 35,9% [10].

В целом, серозный РЯ имеет высокий риск раннего лимфогенного распространения даже у пациенток с I стадией заболевания. Suzuki M. с соавт. выполняли профилактическую тазовую и парааортальную лимфодиссекцию у 47 больных РЯ I стадии. Поражение лимфатических узлов было выявлено у 5 (10,6%) пациенток, при этом у 4 из них была серозная опухоль. Различия в частоте поражения по сравнению с подгруппой пациенток с другими гистологическими формами были статистически достоверны [64]. Chang S.J. с соавт. выполнили профилактическую лимфодиссекцию 124 больным ранним РЯ (на основании данных обследования у всех предполагалась I стадия заболевания, но после хирургического стадирования и морфологического исследования у 29,8% были установлены II–III стадии). У 24,6% выявлены метастазы в забрюшинных лимфоузлах. Распределение по группам было относительно однородным: у 7,2% оказались поражены только тазовые лимфоузлы, у 11,6 — только парааортальные, у 5,8 — тазовые и парааортальные [19].

С повышением стадии отмечается и более высокая частота поражения забрюшинных лимфатических узлов. По данным Erdem B. с соавт., у 37,1% пациенток без диссеминации РЯ по брюшной полости на основании предоперационного морфологического исследования было установлено поражение лимфоузлов. Однако лимфодиссекцию выполняли не всем пациенткам, а по усмотрению оперирующего хирурга. Частота поражения лимфоузлов могла быть завышена за счет селекции больных с макроскопически измененными лимфоузлами [28]. В исследовании Negishi H. с соавт. сравнили частоту поражения забрюшинных лимфоузлов у пациенток с I и II стадиями РЯ: она составила 6,5 и 40,7% соответственно [47]. Zhou J. с соавт. выполняли лимфодиссекцию 256 пациенткам с I–III стадиями опухоли: метастатическое поражение было выявлено у 32,8% больных [71].

У пациенток с серозным РЯ III–IV стадии частота поражения забрюшинных лимфоузлов повышается до 60–87% [9; 25; 65].

Таким образом, вероятность поражения забрюшинных лимфатических узлов увеличивается со стадией заболевания, а лимфогенное метастазирование наиболее характерно для серозного РЯ.

1.6. Роль тазовой и парааортальной лимфодиссекции при циторедуктивных операциях у больных раком яичников III–IV стадии

Несмотря на то, что вопрос о роли лимфодиссекции при РЯ обсуждается уже не одно десятилетие, доказательных данных накоплено крайне мало. При анализе литературы мы идентифицировали 4 рандомизированных контролируемых исследования, результаты которых значительно варьировали (Таблица 1).

Таблица 1 – Данные проспективных рандомизированных исследований о роли лимфодиссекции в лечении рака яичников

Автор, год	ЛД	N	FIGO стадия (%) (I/II/III/IV)	Метаастазы в л/у (%)	ОВ, мес	p	Осложнения, %	p
du Bois et al. (2010) [24]	ЛД	610	0/20,4/68,5/11,1	52,2	108	0,0081	-	-
	Нет ЛД	894			83		-	
Maggioni et al. (2006) [42]	ЛД	138	74/24/0/0	22	81,3	>0,05	11,6	>0,05
	Нет ЛД	130	69/30/0/0	9	84,2		6,1	
Panici et al. (2005) [49]	ЛД	216	0/0/96/4	70	58,7	>0,05	27,8	0,014
	Нет ЛД	211	0/0/94/6	42	56,3		18,5	
Harter et al., 2019 [36]	ЛД	323	0/4,6/12,7/80,8	55,7	65,5	0,65	12,4	0,01
	Нет ЛД	324	0/5,2/16/75,3	-	69,2		6,5	

Работа du Bois с соавт. представляет собой обобщенный анализ исследований III фазы, посвященных выбору оптимального режима ХТ у больных РЯ. Работа интересна тем, что на основании качественно собранных проспективных данных авторы выделили подгруппы пациенток, которым выполняли и не выполняли лимфодиссекцию и сравнили результаты лечения. Полученные результаты нельзя считать данными высокой степени доказательности, так как исходный дизайн всех исследований не предполагал

оценки роли лимфодиссекции. Тем не менее, благодаря объему и тщательности сбора данных, информация имеет более высокую ценность, чем таковая для обычной ретроспективной работы. Полная циторедукция была выполнена только у 66,1% пациенток, у 58,2% были удалены как тазовые, так и парааортальные лимфоузлы [24]. Данные в табл. 1 приведены для подгруппы пациенток, у которых была выполнена полная циторедукция и у которых отсутствовали макроскопически измененные лимфоузлы (условия, схожие с исследованием Harter с соавт. [36], что облегчает дальнейшее сравнение).

Исследование Maggioni с соавт. было посвящено роли лимфодиссекции у пациенток с ранним РЯ. Авторы не отметили различий ни в показателях ОБ, ни в частоте осложнений. Отсутствие прогностической роли лимфодиссекции при раннем РЯ может ставить под сомнение ее потенциальное применение при более распространенных формах заболевания [42].

Недостатком исследования Panici с соавт. было включение как пациенток, которым была выполнена полная циторедукция, так и больных, которым проведена оптимальная циторедукция (при этом более чем у половины пациенток в исследуемой группе определялась остаточная опухоль), что делало исследуемую группу разнородной. Также в это исследование допускалось включение пациенток с макроскопически измененными лимфатическими узлами, а в группе сравнения допускалось выполнение лимфаденэктомии, что потенциально нивелировало различия между исследуемыми группами [49]. Этот недостаток был ликвидирован в исследовании Harter с соавт.: были включены только пациентки, которым удалось выполнить полную циторедукцию, больные с макроскопически измененными лимфатическими узлами не включались в анализ. Тем не менее, авторы также не получили преимущества в ОБ и безрецидивная выживаемость (БРВ) [36].

Следует обратить внимание, что в двух из трех рандомизированных исследований авторы отмечают достоверно более высокий риск п/о в группе лимфодиссекции.

В исследованиях Maggioni и Panici в контрольной группе выполняли биопсию лимфатических узлов. Оба автора отметили, что лимфодиссекция позволяет более достоверно стадировать поражение забрюшинных лимфатических узлов, чем выполнение биопсии. Тем не менее, клиническая значимость этих результатов остается неясной. Также сложно интерпретировать выраженные различия в выводах между исследованиями du Bois и Harter. Работа Harter имеет более высокий уровень доказательности, однако, учитывая одинаковые критерии включения для анализируемых групп и наличие больших по объему выборок можно было ожидать более однородных данных.

Важно различать понятия лимфодиссекция и лимфаденэктомия. Лимфодиссекция подразумевает профилактическое удаление всей клетчатки анатомической области, содержащей лимфатические узлы и протоки, вне зависимости от макроскопических признаков их поражения. Лимфаденэктомия предусматривает селективное удаление лимфатических узлов, но не всей клетчатки, обычно — макроскопически измененных лимфатических узлов. Потенциальное клиническое значение лимфодиссекции и лимфаденэктомии также различно: первая процедура может иметь лечебное значение, вторая — преимущественно диагностическое. Bogani G. с соавт. сравнивали эффективность лимфодиссекции и лимфаденэктомии при выполнении операций по поводу изолированных рецидивов РЯ в забрюшинных лимфатических узлах. Выполнение лимфодиссекции обеспечивало достоверно более высокий безрецидивный интервал: 21 и 12 мес соответственно ($p=0,043$) [15].

Несмотря на то, что исследование Harter обладает наиболее высоким на сегодняшний день уровнем доказательности о роли лимфодиссекции при распространенном РЯ, оно не лишено недостатков. В частности, спорным является включение в данное исследование пациенток со IIВ стадией опухолевого процесса, интраоперационная субъективная оценка допустимого расширения объема операции, а также исключение больных с макроскопически измененными лимфатическими узлами.

Кроме того, полученные данные не коррелируют с результатами более ранних публикаций. Так, на основании метаанализа 3 рандомизированных и 11 ретроспективных исследований Zhou J. с соавт. отметили достоверное повышение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и снижение частоты рецидивов у пациенток с распространенным РЯ при выполнении лимфодиссекции [71].

Все это служит обоснованием дальнейшего изучения роли лимфодиссекции при РЯ в более узких клинических группах с другими критериями включения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Данное исследование основано на ретроспективном анализе проспективно поддерживаемой базы данных 272 больных РЯ III–IV стадий и 69 больных рецидивами РЯ (I–IV), которым выполняли этап стандартного либо комбинированного хирургического вмешательства с различными уровнями и вариантами лимфаденэктомии в отделении хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) в отделении онкогинекологии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2008 по 2017 гг.

Из 272 больных РЯ III–IV стадий 150 (55,1%) были оперированы в объеме R0, а 122 (44,9%) — R1; 153 (56,2%) больным была выполнена первичная, а 119 (43,8%) — интервальная циторедукция. Пациенткам после первичной циторедукции проведено 4–8 курсов ХТ по схеме TP (препараты платины с производными таксанами), а больные с интервальными операциями получали 2–6 курсов неоадьювантной и 2–6 курсов адьювантной ХТ по аналогичной схеме.

В качестве контрольной группы в исследование были включены 114 больных с аналогичными стадиями РЯ, которые оперированы только в стандартном объеме R0-1, без лимфаденэктомии. Этим пациенткам проводились аналогичные курсы ХТ. Из них 54 (47,3%) больных оперированы на первом этапе комбинированного лечения, а остальные 60 (52,7%) — на этапе интервальной циторедукции (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Распределение больных по группам в зависимости от варианта лимфаденэктомии

Из 69 больных с установленным рецидивом РЯ 21 (38,2%) были оперированы сразу после установления факта рецидивирования, 34 (61,8%) — после 2–3 курсов ХТ второй линии. При этом 18 больных лечились только противоопухолевыми лекарствами. 44 (80%) больных с рецидивом РЯ были оперированы в объеме R0, 11 (20%) — R1 с выполнением забрюшинной лимфаденэктомии различных уровней и вариантов.

Критерии включения в исследование:

- гистологически подтвержденный диагноз РЯ III–IV стадий;
- общее состояние больной не более 3 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, 0–4 балла);
- отсутствие других ЗНО в анамнезе.

Допускалось предшествующее хирургическое лечение в объеме биопсии, резекции яичников, аднексэктомии, тубовариэктомии.

Критерии исключения из исследования

В исследование не включались пациентки, у которых были соматические противопоказания к расширению объема операции для выполнения тазовой и парааортальной лимфодиссекции: пациентки старше 75 лет, пациентки с декомпенсированной сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда давностью менее 6 мес; ОНМК давностью менее 6 мес;

клинически-значимые поражения сердечного ритма), с нарушениями органов дыхания (недавно перенесенные ОРЗ, пневмония, повышение температуры более 37°C на момент госпитализации), с патологией почек (ХПН 3 степени и выше), а также больные, прошедшие ранее специализированное лечение. В исследование не включались также:

- пациентки, которым ранее были предприняты попытки радикального хирургического лечения;
- больные, которым не удалось выполнить циторедукцию в оптимальном объеме;
- пациентки с первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗО).

Для уточнения распространенности опухолевого процесса до проведения специального лечения больным выполнялось: полное физикальное, бимануальное, ректовагинальное обследование, ЭКГ, ЭХО-КГ, спирометрия, лучевые методы исследования (рентгенологическое исследование органов грудной клетки, КТ и МРТ грудной, брюшной полости включая малый таз с внутривенным контрастированием), эндоскопические исследования органов желудочно-кишечного тракта (эзофагогастродуоденоскопия, фиброколоноскопия); специальное лабораторное обследование: цитологическое исследование экссудатов брюшной и плевральной полостей, смывов брюшной полости и определение уровня опухолевых маркеров (СА 125, НЕ4, индекс ROMA). Для женщин моложе 40 лет выполнялся анализ крови на АФП и β -ХГЧ для исключения герминогенных опухолей, анализ крови на ингибин В для исключения стромальных опухолей.

Клиническая стадия заболевания устанавливалась по классификации FIGO (2016 г.) на основании данных обследования. После операции стадия заболевания определялась по системе TNM (2010 г.).

Объективное состояние больных оценивалось согласно принятым критериям по шкале ECOG 1955 г.

- 0 — Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до

заболевания (90–100% по шкале Карновского).

1 — Больной не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70–80% по шкале Карновского).

2 — Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно, в вертикальном положении (50–60% по шкале Карновского).

3 — Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30–40% по шкале Карновского).

4 — Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20% по шкале Карновского).

Все операции выполняли с использованием традиционного лапаротомного доступа. Полную циторедукцию констатировали при удалении всех макроскопически определяемых очагов опухоли, оптимальную циторедукцию — при наличии остаточных опухолевых очагов суммарно менее 1 см в диаметре.

После лапаротомии выполняли тщательную ревизию брюшной полости: брыжейки тонкой и толстой кишки, правого и левого латеральных каналов, брюшины малого таза, диафрагмальной и висцеральной поверхности печени, поддиафрагмальных пространств, желудка, селезенки. При наличии асцита выполняли его эвакуацию, часть материала забирали для цитологического исследования. При отсутствии жидкости брюшную полость промывали физиологическим раствором и отправляли полученные смывы на цитологическое исследование. Во всех ситуациях выполняли экстирпацию матки с придатками, удаляли большой сальник от уровня желудочно-сальниковых сосудов. Вовлеченные в опухолевый процесс соседние органы резецировали. При необходимости выполняли перитонэктомию.

Помимо основного объема операций в исследуемой группе выполнялись различные объемы лимфаденэктомии (Рисунки 2, 3).

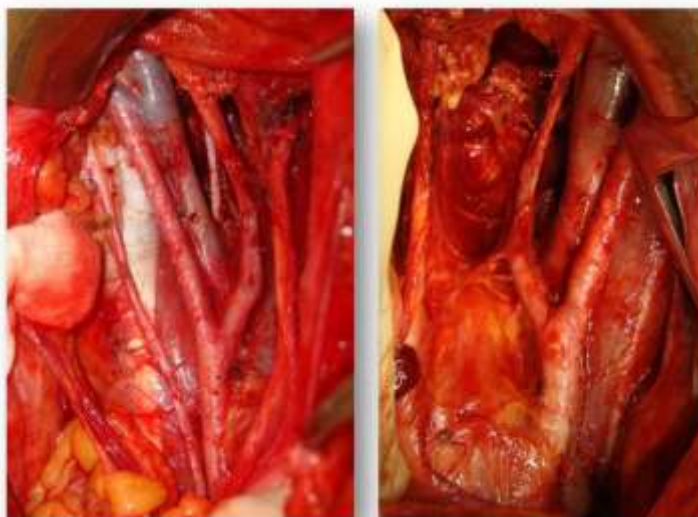


Рисунок 2 – Вид операционного поля после выполнения тазовой системной лимфаденэктомии («лимфодиссекции»)



Рисунок 3 – Вид операционного поля после выполнения тазовой и парааортальной системной лимфаденэктомии («лимфодиссекции»)

Для четкого определения уровня метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов, а также объема расширенных операций руководствовались классификацией D. Querleu et al. 2008 г, согласно которой различают четыре уровня лимфатических узлов и соответственно лимфаденэктомии и три варианта лимфаденэктомии. К I уровню отнесены регионарные лимфатические узлы по ходу наружных и внутренних подвздошных

сосудов, ко II — лимфатические узлы вдоль общих подвздошных сосудов, включая расположенные в области крестца. Границей между I и II уровнями признана бифуркация общей подвздошной артерии.

К III уровню относятся лимфатические узлы вдоль аорты и нижней полой вены, начиная от их бифуркации вплоть до отхождения нижней мезентеральной артерии. К IV уровню относятся парааортальные, паракавальные и инфраренальные лимфатические узлы от *a. mesenterica inferior* до почечной ножки. Границей между III и IV уровнями является *a. mesenterica inferior* (Рисунок 4).

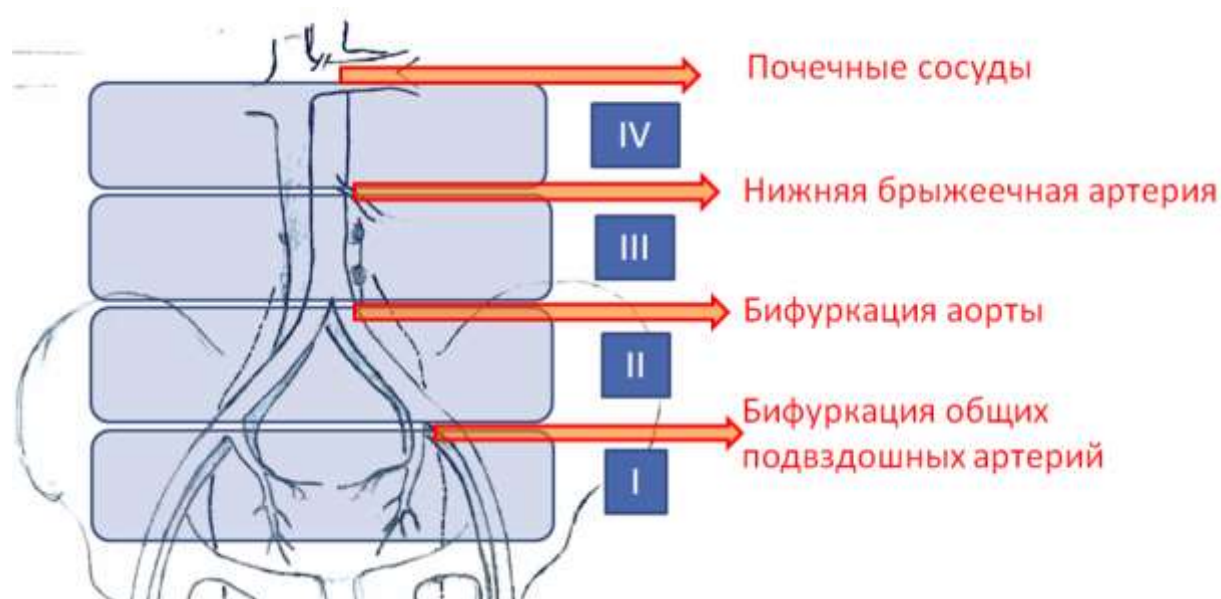


Рисунок 4 – Уровни регионарных лимфатических узлов по классификации D. Querleu (2008 г)

К первому варианту хирургического вмешательства D. Querleu относит «диагностическую лимфаденэктомию», суть которой сводится к удалению только сторожевого лимфатического узла или увеличенных лимфатических узлов, либо случайно выбранных лимфатических узлов. Вторым вариантом — «циторедуктивная лимфаденэктомия», при которой предполагается удаление всех лимфатических узлов с диаметром больше 2 см. Третий вариант операции обозначен как «системная лимфаденэктомия» («лимфодиссекция»), суть которой сводится к

удалению всех лимфатических узлов с окружающей жировой клетчаткой (D. Querleu et al., 2008 г).

После хирургического вмешательства проводилось гистологическое исследование операционного материала, в том числе всех удаленных лимфатических узлов. Данные морфологического исследования сравнивали с таковыми при КТ, МРТ исследований.

Интра- и после операционные осложнения стадировались в соответствии с классификацией хирургических осложнений Clavien-Dindo 2009 г., согласно которой выделяют 5 степеней хирургических осложнений.

I — Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается использовать антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапию. Сюда же относится лечение раневой инфекции.

II — Требуется гемотрансфузия, энтеральное или парентеральное питание.

III — Показано хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство:

IIIa — вмешательство без общего обезболивания;

IIIb — вмешательство под общим обезболиванием.

IV — Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС), требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа:

IVa — недостаточность одного органа;

IVb — полиорганная недостаточность.

V — смерть больного.

2.2. Методы статистического анализа

Для статистического анализа был создан кодификатор с 132 параметрами, отражающими практически все сведения о больной, зарегистрированные в истории болезни. Каждый параметр имел свой порядковый номер и был выражен

несколькими градациями. Было сформировано три базы данных: в одну вносилась информация о больных РЯ III–IV стадии, во вторую — о пациентках с рецидивами РЯ, в третью — о больных контрольной группы.

Аналізу подлежали характер распространения опухолевого процесса у больных первичным РЯ III–IV стадий и рецидивами РЯ I–IV стадий, частота поражения различных групп тазовых, парааортальных лимфатических узлов, непосредственные и отдаленные результаты лечения больных РЯ III–IV стадий и прогноз заболевания после повторных операций по поводу рецидивов в зависимости от стратегии комбинированного лечения, выполнения полной или оптимальной циторедукции, уровня и варианта забрюшинной лимфаденэктомии, Также были подвергнуты анализу частота интра- и п/о.

Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPPS® Statistics v. 22), и программы Microsoft® Excel® 2010. Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. Сравнение групп больных по факторам, представленных численными переменными, проводилось в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовался *t* критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков — тест Mann-Whitney.

При использовании перечисленных методов статистики применялся 95% доверительный интервал, достоверность различий оценивалась с помощью точного критерия Фишера. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Анализ кривых выживаемости проводили методом Каплана-Майера, сравнение кривых выживаемости проводилось методом log-rank. ОВ рассчитывалась от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последнего наблюдения больного. БРВ рассчитывалась от даты начала лечения до верификации рецидива заболевания или до даты последнего наблюдения больного.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ III–IV СТАДИИ

3.1. Клиническая характеристика больных раком яичников III–IV стадии

Первая часть работы посвящена роли расширенных операций у больных РЯ III–IV стадии на различных этапах комбинированного лечения, которым удалось выполнить полную или оптимальную циторедукцию. С этой целью мы проанализировали результаты лечения 272 пациенток. 43 больным (15,8%) была выполнена системная лимфаденэктомия с удалением всех лимфатических узлов I–II или I–IV уровней, 58 (21,3%) проведена циторедуктивная лимфаденэктомия макроскопически измененных лимфатических узлов с целью повышения вероятности достижения полной циторедукции, 57 (21%) выполняли только диагностическую лимфаденэктомию, 114 (41,9%) больных контрольной группы подвергались только стандартному или комбинированному объему операции (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Распределение больных в зависимости от уровня и варианта лимфаденэктомии РЯ III–IV стадии

Непосредственные и отдаленные результаты изучались в рамках каждой из указанных выше групп больных. Также проведен сравнительный анализ отдаленных результатов между исследуемыми подгруппами и контрольной группой.

На первом этапе анализа мы оценивали непосредственные и отдаленные результаты лечения в группах пациенток, которым выполнялись операции с системной лимфаденэктомии и без системной нее (циторедуктивная, диагностическая и контрольный группа).

На втором этапе оценке подверглись непосредственные и отдаленные результаты в группе больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией с пациентками, которым была выполнена только диагностическая лимфаденэктомия и теми, кому лимфаденэктомия не выполнялась вовсе.

На третьем этапе оценили роль диагностической лимфаденэктомии (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Распределение больных при сравнительном анализе отдаленных результатов между исследуемыми подгруппами и контрольной группой

Учитывая, что и системная, и циторедуктивная лимфаденэктомии, могли иметь лечебный эффект, на втором этапе был проведен отдельный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения в этих двух группах вместе взятых (n=101) по сравнению с пациентками, которым не выполняли

лимфаденэктомию, либо выполняли только диагностическую лимфаденэктомию (биопсию) (n=171). Группа больных со стандартным или комбинированным объемом операций без лимфаденэктомии была объединена с группой пациенток, у которых, помимо основного объема операции, выполнялась только диагностическая лимфаденэктомия (биопсия лимфатических узлов), что позволило проанализировать непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Основные параметры характеризующие общее состояние больных, стадию заболевания, гистологическую структуру опухоли и стратегию лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Основные параметры, характеризующие общее состояние больных, стадию заболевания, гистологическую структуру опухоли и стратегию лечения больных РЯ III–IV стадии

Характеристика	Системная лимфаденэктомия n=43 (15,8%)	Циторедуктивная лимфаденэктомия n=58 (21,3%)	Стандартная или комбинированная операция + диагностическая лимфаденэктомия (контрольная группа) n=171 (62,9%)
Медиана возраста	51	52	55
ECOG			
ECOG 0	4 (9,3%)	12 (20,7%)	27 (16,1%)
ECOG 1	21 (48,8%)	28 (48,3%)	60 (35,7%)
ECOG 2	16 (37,2%)	15 (25,9%)	56 (33,3%)
ECOG 3	2 (4,7%)	3 (5,2%)	25 (14,9%)
Стадия (FIGO)			
IIIA	6 (14%)	11 (19%)	12 (7%)
IIIB	3 (7%)	6 (10,3%)	14 (8,2%)
IIIC	27 (62,8%)	31 (53,4%)	106 (62%)
IVA	3 (7%)	6 (10,3%)	29 (17%)
IVB	4 (9,3%)	4 (6,9%)	10 (5,8%)
Гистология			
Серозная аденокарцинома	43 (100%)	58 (100%)	171 (100%)
Предшествующее лечение			
Неoadъювантная [13 (30,2%)	20 (34,5%)	86 (50,3%)

Адьювантная химиотерапия	43 (100%)	58 (100%)	171 (100%)
Диагностическая или нерадикальная операция	11 (25,6%)	11 (19%)	25 (14,6%)
Циторедукция			
Полная	28 (65,1%)	30 (51,7%)	92 (53,8%)
Оптимальная	15 (34,9%)	28 (48,3%)	79 (46,2%)

При анализе исследуемых групп отмечена тенденция к худшему функциональному статусу у больных, которым выполнялась лишь циторедуктивная лимфаденэктомия и в контрольной группе. Различия в численности пациентов со статусом ECOG 3 не достигли статистической достоверности при сравнении группы больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомиями ($p=0,399$) с аналогичным параметром контрольной группы ($p=0,43$). Число больных с функциональным статусом ECOG 2–3 было достоверно выше у больных контрольной группы по сравнению с таковым при циторедуктивной лимфаденэктомии ($p=0,03$).

Распределение исследуемых групп по стадиям РЯ было равномерным.

При интервальных циторедукциях достоверно чаще выполнялась циторедуктивная лимфаденэктомия, реже — системная ($p=0,025$). При этом, системную лимфаденэктомию чаще выполняли пациенткам, у которых была достигнута полная циторедукция без видимой остаточной опухоли, однако эта тенденция не достигла статистической достоверности по сравнению с группами циторедуктивной лимфаденэктомии ($p=0,22$) и контроля ($p=0,233$).

3.2. Частота поражения тазовых и парааортальных лимфатических узлов у больных раком яичников III–IV стадии

Как уже изложено выше, у 158 (58,1%) больных РЯ III–IV стадий выполняли системную, циторедуктивную либо диагностическую лимфаденэктомию (биопсию) тазовых и парааортальных лимфатических узлов. В том числе, 90 (57%) пациенткам проводили системную лимфаденэктомию,

циторедуктивную лимфаденэктомию либо диагностическую лимфаденэктомию только на I и II уровнях, 10 (6,3%) — только на III и IV уровнях, 58 (36,7%) — на всех четырех уровнях лимфатических узлов. Таким образом, состояние лимфатических узлов I и II уровней было изучено у 148 пациенток, III и IV — у 68 (Таблица 3).

Таблица 3 – Частота метастатического поражения лимфатических узлов по результатам гистологического исследования операционного материала у больных РЯ III–IV стадии в зависимости от уровня лимфаденэктомии

Уровень лимфаденэктомии	Частота выявления метастатически пораженных лимфатических узлов, n=158			
	I уровень	II уровень	III уровень	IV уровень
I+II, n=90	28 (18,9%)	40 (27%)	-	-
III+IV, n=10	-	-	7 (10,3%)	7 (10,3%)
I-IV, n=58	22 (14,9%)	30 (20,3%)	42 (61,8%)	29 (42,7%)
Всего	50 (33,8%)	70 (47,3%)	49 (72,1%)	36 (52,9%)

Поражение хотя бы одной из групп лимфатических узлов было отмечено у 104 (65,8%) пациенток. В группе больных, которым выполняли морфологическое исследование всех четырех уровней лимфатических узлов (n=58), изолированное поражение только парааортальных лимфатических узлов отмечено у 3 (5,2%), а одновременное поражение тазовых и парааортальных лимфатических узлов — у 33 из 58 (56,9%).

Кроме того, в ходе работы была изучена частота выявления метастазов в лимфатических узлах в зависимости от уровня и варианта лимфаденэктомии. Согласно результатам, представленным в табл. 3, при гистологическом исследовании всех четырех уровней лимфатических узлов, у больных распространенным РЯ наиболее часто метастазы обнаруживали в лимфатических узлах III уровня (61,8%).

Также была проанализирована частота выявления метастатического поражения лимфатических узлов не только в зависимости от уровня, но и от варианта лимфаденэктомии (Таблица 4).

Таблица 4 – Частота выявления метастатического поражения лимфатических узлов при гистологическом исследовании у больных РЯ III–IV стадии в зависимости от варианта лимфаденэктомии

Уровень пораженных лимфатических узлов	Вариант лимфаденэктомии		p
	Системная, n=43 (15,8%)	Циторедуктивная и диагностическая, n=105 (42,3%)	
I, n=50	19 (44,2%)	31 (29,5%)	0,125
II, n=70	25 (58,1%)	45 (42,9%)	0,105
III, n=49	21 (72,4%)	28 (71,8%)	1
IV, n=36	19 (65,5%)	17 (43,6%)	0,09
Любой уровень	33 (76,7%)	71 (61,7%)	0,09

Как показано в таблице 4, нами установлена тенденция к более частому выявлению метастатически пораженных забрюшинных лимфатических узлов при системной лимфаденэктомии.

Также было выполнено сравнение частоты выявления метастатически пораженных лимфатических узлов в объединенной группе больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомиями по сравнению с изолированной диагностической лимфаденэктомией (биопсией лимфатических узлов). Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Частота выявления метастатически пораженных лимфатических узлов четырех уровней в объединенной группе больных с системной и циторедуктивными лимфаденэктомиями по сравнению с изолированной диагностической лимфаденэктомией у больных РЯ III–IV стадии

Уровень пораженных лимфатических узлов	Вариант лимфаденэктомии		p
	Системная и циторедуктивная, n=101 (36,1%)	Диагностическая, n=57 (21%)	
I, n=50	38 (41,8%)	12 (21,1%)	0,012
II, n=70	51 (56%)	19 (33,3%)	0,011
III, n=49	44 (77,2%)	5 (45,5%)	0,061
IV, n=36	34 (59,6%)	2 (18,2%)	0,019
Любой уровень	77 (76,2%)	27 (47,4%)	<0,0001

Проведенный нами анализ продемонстрировал, что показатель выявляемости метастатически пораженных забрюшинных лимфатических узлов всех четырех уровней достоверно выше при системной и циторедуктивной лимфаденэктомии, чем при выполнении только диагностической лимфаденэктомии (76,2 и 47,4% соответственно).

Дополнительно была проведена сравнительная оценка диагностической ценности системной лимфаденэктомии и циторедуктивной лимфаденэктомии (Таблица 6).

Таблица 6 – Частота выявления поражения забрюшинных лимфатических узлов после системной и циторедуктивной лимфаденэктомий

Уровень пораженных лимфатических узлов	Вариант лимфаденэктомии		p
	Системная, n=43 (15,8%)	Циторедуктивная, n=58 (21,3%)	
I, n=50	19 (44,2%)	19 (39,6%)	0,676
II, n=70	25 (58,1%)	26 (54,2%)	0,833
III, n=49	21 (72,4%)	23 (82,1%)	0,53

IV, n=36	19 (65,5%)	15 (53,6%)	0,424
Любой уровень	33 (76,7%)	44 (75,9%)	1,0

Как следует из таблицы 6, разница изучаемых показателей оказалась недостоверной.

Исходя из проведенного анализа, мы можем заключить, что как системная, так и циторедуктивная лимфаденэктомии являются оптимальными методами диагностики метастатического поражения лимфатических узлов у больных РЯ III–IV стадии, в то время как выполнение только биопсии значительно снижает частоту диагностики метастазов в забрюшинных лимфоузлах. Проведение системной лимфаденэктомии не оказывает значимого влияния на вероятность выявления пораженных лимфатических узлов по сравнению с циторедуктивной лимфаденэктомией.

Среди 158 пациенток, которым была выполнена морфологическая верификация метастатического поражения тазовых и парааортальных лимфатических узлов, по данным КТ и МРТ поражение было заподозрено только у 31 (19,6%). При гистологическом исследовании частота выявления метастазов составила 65,8% (n=104, p=0,005). Таким образом, КТ и МРТ с внутривенным контрастированием не является достоверным методом диагностики метастатического поражения тазовых лимфатических узлов у больных РЯ III–IV стадии.

3.3. Непосредственные результаты расширенных операций с выполнением системной лимфаденэктомии у больных раком яичников III–IV стадии

Как уже отмечено выше, среди 272 больных, включенных в исследование, системная лимфаденэктомия была выполнена у 43 (15,8%) (исследуемая группа). Остальным 229 проведены циторедуктивная и диагностическая лимфаденэктомии, либо только стандартный объем операции без лимфаденэктомии. Нами был осуществлен сравнительный анализ этих подгрупп

для определения роли системной лимфаденэктомии в непосредственных и отдаленных результатах комбинированного лечения больных РЯ III–IV стадий.

Медиана возраста больных составила 51 год (от 21 до 73 лет) в исследуемой группе и 55 лет (от 23 до 75 лет) в группе сравнения. Различий между исследуемыми группами не отмечено ($p=0,221$). Также не различалась медиана индекса массы тела (ИМТ) — 25 кг/м^2 ($17\text{--}57 \text{ кг/м}^2$) и 26 кг/м^2 ($19\text{--}56 \text{ кг/м}^2$), $p=0,278$. Клиническая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Клиническая характеристика больных РЯ III–IV стадии в зависимости от варианта лимфаденэктомии

Характеристика	Группа с системной лимфаденэктомией n=43 (15,8%)	Группа без системной лимфаденэктомии n=229 (84,2%)	p
ECOG			
ECOG 0	4 (9,3%)	42 (18,3%)	0,202
ECOG 1	21 (48,8%)	88 (38,4%)	
ECOG 2	16 (37,2%)	71 (31,1%)	
ECOG 3	2 (4,7%)	28 (12,2%)	
Стадия (FIGO)			
IIIA	6 (14%)	23 (10%)	0,505
IIIB	3 (7%)	20 (8,7%)	
IIIC	27 (62,8%)	137 (59,8%)	
IVA	3 (7%)	35 (15,3%)	
IVB	4 (9,3%)	14 (6,1%)	
Гистология			
Серозная аденокарцинома	43 (100%)	229 (100%)	0,021
Предшествующее лечение			
Неадывантная химиотерапия	13 (30,2%)	106 (46,3%)	0,065

Адьювантная химиотерапия	43 (100%)	229 (100%)	0,014
Диагностическая или нерадикальная операция ранее	11 (25,6%)	36 (15,7%)	0,273

У 117 (43%) больных был выявлен статус ECOG 2–3. Также в исследуемых группах преобладали пациентки с ПС стадией РЯ — у 164 (60,3%), IIIA и IIIB стадии встречались реже — у 52 (29,1%). Статистически значимых различий по основным параметрам между группами не отмечено.

Характеристика выполненных операций представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика выполненных операций

Характеристика	Группа с системной лимфаденэктомией n=43 (15,8%)	Группа без системной лимфаденэктомией n=229 (84,2%)	p
Циторедукция			
Полная	28 (65,1%)	122 (53,3%)	0,182
Оптимальная	15 (34,9%)	107 (46,7%)	
Уровень системной лимфаденэктомии			
I–II	14 (32,6%)	-	-
I–IV	29 (67,4%)	-	
Резекция вовлеченных органов			
Аппендэктомия	2 (4,7%)	19 (8,3%)	0,545
Резекция тонкой кишки	2 (4,7%)	5 (2,2%)	0,306
Резекция ободочной кишки	2 (4,7%)	27 (11,8%)	0,278
Резекция прямой кишки	7 (17,5%)	15 (7,8%)	0,073
Резекция диафрагмы	11 (25,6%)	13 (5,7%)	0,0001
Резекция печени	4 (9,3%)	10 (4,4%)	0,248

Резекция мочеточника	2 (4,7%)	6 (2,6%)	0,616
Резекция магистральных сосудов	9 (20,9%)	15 (6,6%)	0,003
Спленэктомия	3 (7%)	12 (5,2%)	0,713
Перитонэктомия			
Тотальная	1 (2,3%)	19 (8,3%)	0,217
Частичная	33 (76,7%)	74 (32,3%)	0,135

Большинству больных (67,4%, n=29) выполняли системную лимфаденэктомию I–IV уровня. Остальным 14 (32,6%) пациенткам провели системную лимфаденэктомию I–II уровня. При этом в группе больных с системной лимфаденэктомией чаще выполняли комбинированные операции с резекцией соседних органов, в том числе, с высоким уровнем достоверности резекцию диафрагмы (p=0,0001) и магистральных сосудов (p=0,003).

Медиана продолжительности операции была достоверно выше в группе больных с системной лимфаденэктомией: 310 мин (60–560 мин) против 180 мин (70–600 мин) (p=0,0001) в контрольной группе. Медиана кровопотери также была выше в исследуемой группе: 700 мл (20–4500 мл) и 400 мл (10–14 500 мл) (p=0,04) соответственно.

Интраоперационные осложнения достоверно чаще отмечены в группе больных с системной лимфаденэктомией: у 37,2% по сравнению с 16,6% пациенток с циторедуктивной и диагностической лимфаденэктомиями (p=0,0001). Детальная характеристика интраоперационных осложнений представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Интраоперационные осложнения в зависимости от варианта лимфаденэктомии у больных РЯ III–IV стадий

Осложнение	Группа с системной лимфаденэктомией n=43 (15,8%)	Группа без системной лимфаденэктомией n=229 (84,2%)
Вскрытие просвета мочевого пузыря	1 (2,3%)	10 (4,4%)
Ранение мочеточника	0	6 (2,6%)
Ранение магистрального сосуда	12 (27,9%)	12 (5,9%)
Ранение селезенки	1 (2,3%)	6 (2,6%)
Ранение диафрагмы	2 (4,7%)	4 (1,7%)

Как следует из таблицы 9, высокая частота интраоперационных осложнений при системной лимфаденэктомии была связана с более частым повреждением магистральных сосудов.

Частота п/о достоверно не различалась: 27,9% в группе больных с системной лимфаденэктомией и 16,2% в группе без системной лимфаденэктомии ($p=0,128$). При этом на фоне системной лимфаденэктомии более часто наблюдались осложнения II степени — 10 (23,3%) и 27 (11,8%) соответственно, а частота осложнений III степени была идентична в обеих исследуемых группах 2 (4,7%) и 10 (4,4%). Детальная характеристика п/о представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Послеоперационные осложнения

Осложнения	Группа с системной лимфаденэктомией n=43 (15,8%)	Группа без системной лимфаденэктомии n=229 (84,2%)
Clavien-Dindo II		
Пневмония	1 (2,3%)	7 (3,1%)
Раневая инфекция	1 (2,3%)	11 (4,8%)
Лимфоррея	8 (16,8%)	9 (3,9%)
Clavien-Dindo III		
Несостоятельность межкишечного анастомоза	0	1 (0,4%)
Кишечная непроходимость	1 (2,3%)	1 (0,4%)
Релапаротомия по поводу кровотечения	1 (2,3%)	8 (3,5%)

Как следует из таблицы 10, послеоперационной летальности не зарегистрировано. Характер п/о был сопоставим в исследуемых группах.

3.4. Отдаленные результаты расширенных операций с выполнением системной лимфаденэктомии у больных раком яичников III–IV стадии

Медиана наблюдения в исследуемых группах составила 33,9 мес (от 1 до 114,4 мес). Только 11 из 272 (4%) больных были потеряны в течение первого года наблюдения. За указанный срок наблюдения рецидив или прогрессирование заболевания развились у 173 пациенток: у 25 (58,1%) в группе больных с системной лимфаденэктомией и у 148 (64,6%) в группе без системной лимфаденэктомии ($p=0,718$). На первом этапе мы сравнили 3-летнюю ОВ и БРВ больных с системной лимфаденэктомией с таковыми у пациенток, которым не выполнялась системная лимфаденэктомия. График ОВ представлен на рисунке 7.

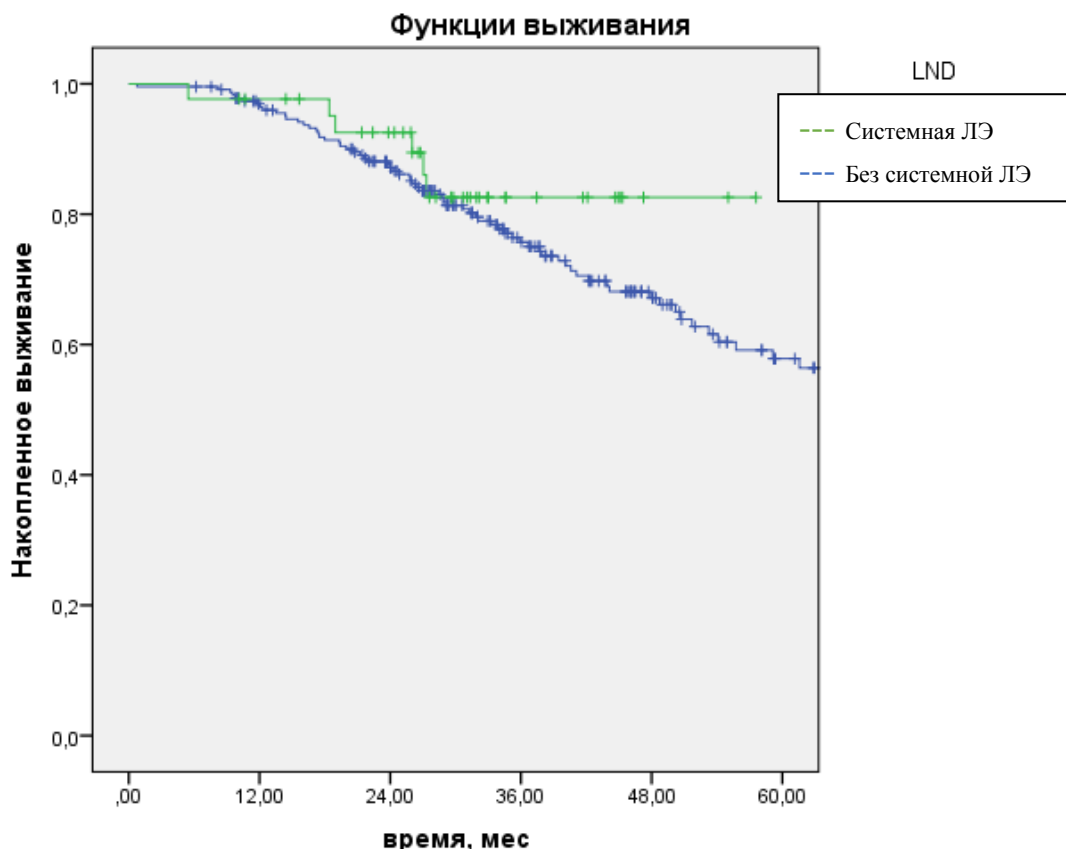


Рисунок 7 – ОВ больных с системной лимфаденэктомией по сравнению с объединенной группой больных с циторедуктивной, диагностической лимфаденэктомиями и без лимфаденэктомии

Исследование показало, что 3-летняя ОВ составила 82,6% в группе больных с системной лимфаденоэктомией и 75,7% у пациенток без системной лимфаденоэктомии ($p=0,306$). Достоверных различий в исследуемых группах не выявлено.

БРВ представлена на рисунке 8.

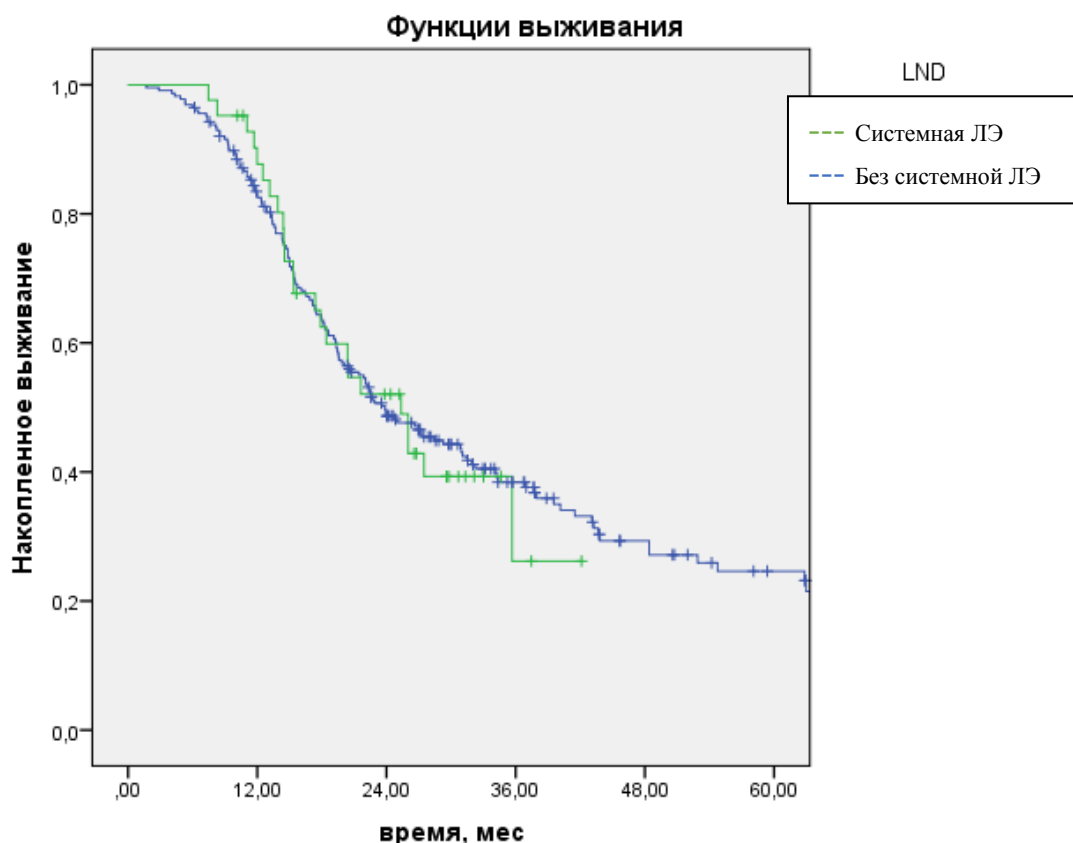


Рисунок 8 – БРВ больных с системной лимфаденоэктомией и без системной лимфаденоэктомии

Показатель 3-летней БРВ составил 26,2% в группе больных с системной лимфаденоэктомией и 38,4% в группе пациенток без системной лимфаденоэктомии ($p=0,858$).

Частота развития рецидива РЯ III–IV стадии после комбинированного первичного лечения в забрюшинных лимфоузлах составила 15,4% ($n=42$). У 6 (14%) было отмечено метастазы в парааортальных лимфатических узлах после

системной лимфаденэктомии I–II уровня, а у 36 (15,7%) — в подвздошных и/или парааортальных лимфатических узлах в группе больных без системной лимфаденэктомии ($p=0,489$). При этом только у 10 (3,7%) пациенток рецидив в забрюшинных лимфоузлах был единственным проявлением заболевания: у 1 (2,3%) больной в исследуемой и у 9 (3,9%) — в группе сравнения ($p=1,0$). Среди пациенток, которым была выполнена полная циторедукция и системная лимфаденэктомия всех четырех уровней ($n=28$), изолированные метастазы в забрюшинных лимфатических узлах не отмечены. У больных, которым была проведена полная циторедукция в группе без системной лимфаденэктомии ($n=63$) изолированные метастазы в забрюшинных лимфатических узлах отмечены у 3 (4,8%); метастазы в лимфоузлах, наряду с другими проявлениями заболевания, у 6 (9,6%) пациенток. Из-за небольшого размера подгрупп различия в частоте развития как изолированных ($p=0,54$) метастазов в забрюшинных лимфатических узлах, так и метастазов в лимфатических узлах наряду с другими проявлениями РЯ ($p=1$) не достигли статистической достоверности.

Таким образом, проведение системной лимфаденэктомии не снижало риска рецидива в забрюшинных лимфатических узлах. Такое наблюдение может быть объяснено сравнительно небольшим объемом выборки.

Также нами была проанализирована ОВ и БРВ больных РЯ III–IV стадии при выполнении первичных и интервальных циторедуктивных операций в зависимости уровня и варианта лимфаденэктомии. Первичную циторедукцию провели 30 (71,4%) (R0-1) пациенткам в группе больных с системной лимфаденэктомией и 123 (53,7%) — без этого вмешательства (R0-1). График ОВ в зависимости от выполнения системной лимфаденэктомии представлен на рисунке 9.

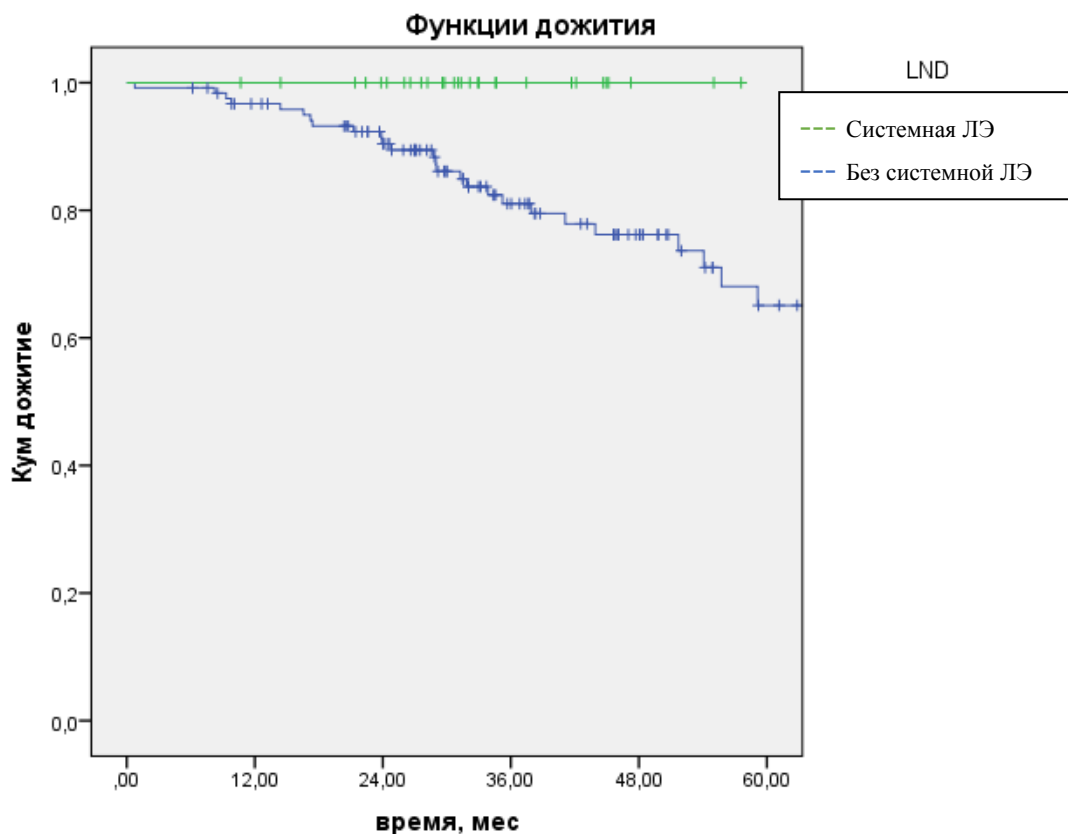


Рисунок 9 – ОВ у больных РЯ III–IV стадии после первичных циторедуктивных операций с системной лимфаденэктомией и у пациенток без лимфаденэктомии

Анализ полученных результатов показал, что 3-летняя ОВ составила 100% в группе больных с системной лимфаденэктомией (I–IV уровней) и 61,5% у пациенток без этого вмешательства ($p=0,023$). Таким образом, проведение системной лимфаденэктомии достоверно улучшало результаты лечения у пациенток, которым выполняли первичные циторедуктивные операции при достижении полной и оптимальной циторедукции (R 0-1).

График БРВ в данных группах представлен на рисунке 10.

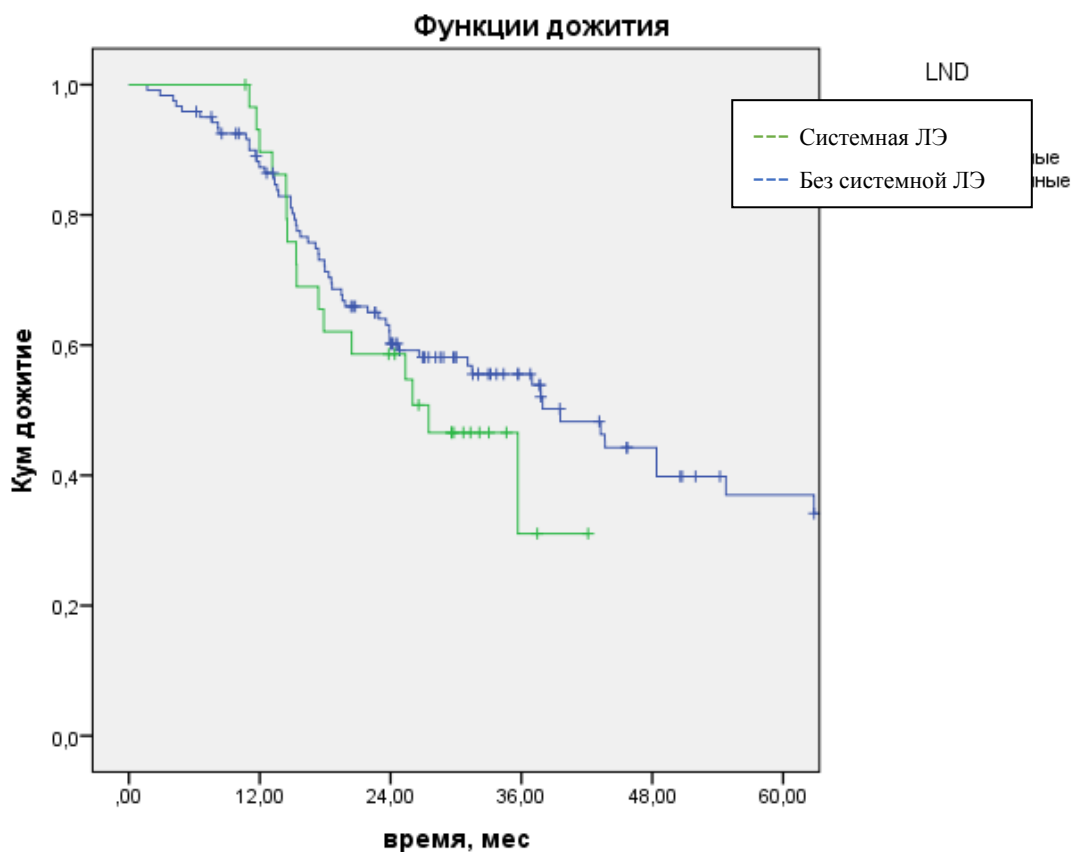


Рисунок 10 – БРВ у больных РЯ III–IV стадии после первичных циторедуктивных операций (R0-1) с системной лимфаденэктомией и у больных без системной лимфаденэктомии

Таким образом, 3-летняя БРВ составила 31% в группе больных с системной лимфаденэктомией и 34,1% у пациенток без данного вмешательства ($p=0,327$). Статистически достоверных различий не получено.

Также в ходе работы была проанализирована ОВ (Рисунок 11) и БРВ (Рисунок 12) у больных РЯ III–IV стадии после интервальных циторедуктивных операций (R0-1) с системной лимфаденэктомией и у больных без системной лимфаденэктомии.

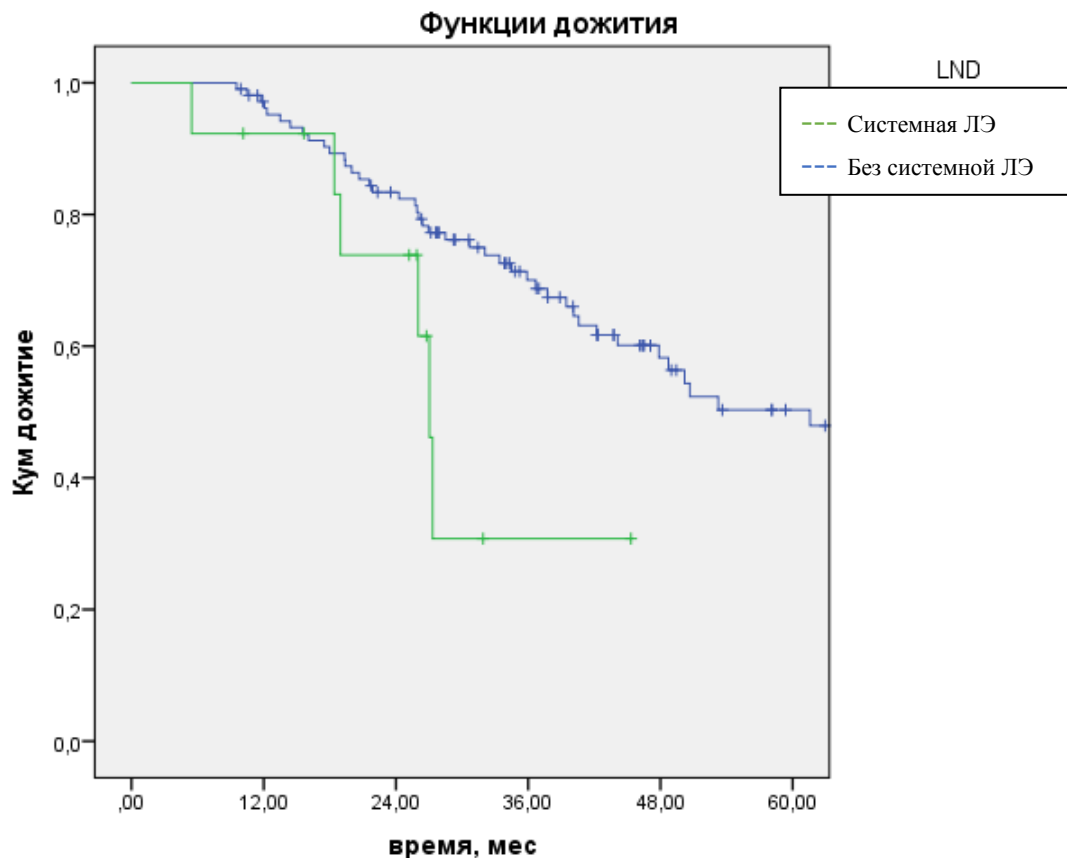


Рисунок 11 – ОВ у больных РЯ III–IV стадии после интервальных циторедуктивных операций (R0-1) с системной лимфаденэктомией и у больных без системной лимфаденэктомии

На рисунке 11 показано, что 3-летняя ОВ составила 30,8% в группе больных с системной лимфаденэктомией (I–IV уровень) и 47,9% в группе больных без этого вмешательства ($p=0,039$). Проведение системной лимфаденэктомии не только не улучшало ОВ у пациенток, которым выполнялись интервальные циторедуктивные операции, но достоверно ухудшало результаты лечения в данной подгруппе.

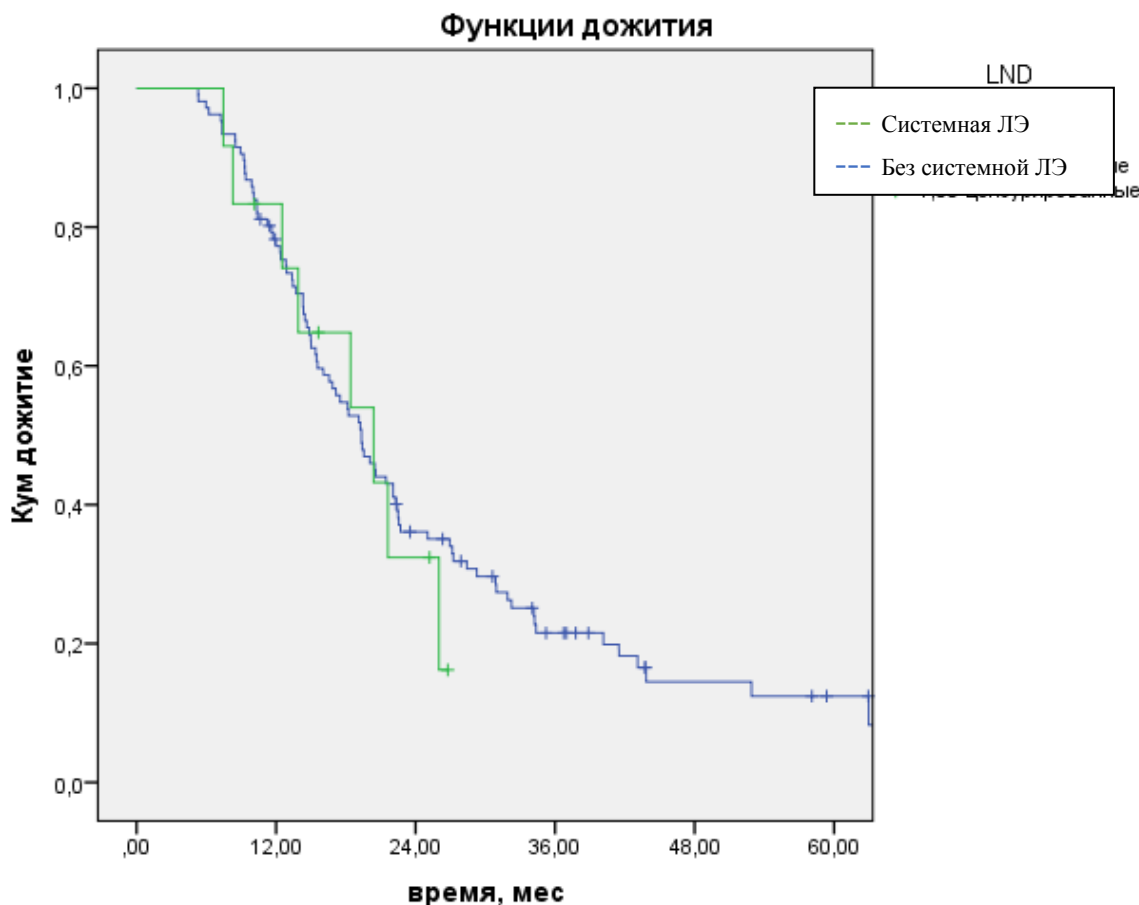


Рисунок 12 – БРВ у больных РЯ III–IV стадии после интервальных циторедуктивных операций (R0-1) с системной лимфаденэктомией и у больных без системной лимфаденэктомии

На рисунке 12 продемонстрировано, что 3-летняя БРВ составила 16,2% в группе больных с системной лимфаденэктомией (I–IV уровень) и 8,3% в группе больных без системной лимфаденэктомии ($p=0,666$). Различия не были статистически достоверны.

На следующем этапе выполнения работы нами была проанализирована ОВ и БРВ больных РЯ III–IV стадии при выполнении полной (R-0) и оптимальной (R-1) циторедукции. Полную циторедукцию провели 28 (65,1%) больным в группе с системной лимфаденэктомией (I–IV уровень) и 122 (53,3%) в группе больных без системной лимфаденэктомии. График ОВ в зависимости от варианта лимфаденэктомии представлен на рисунке 13.

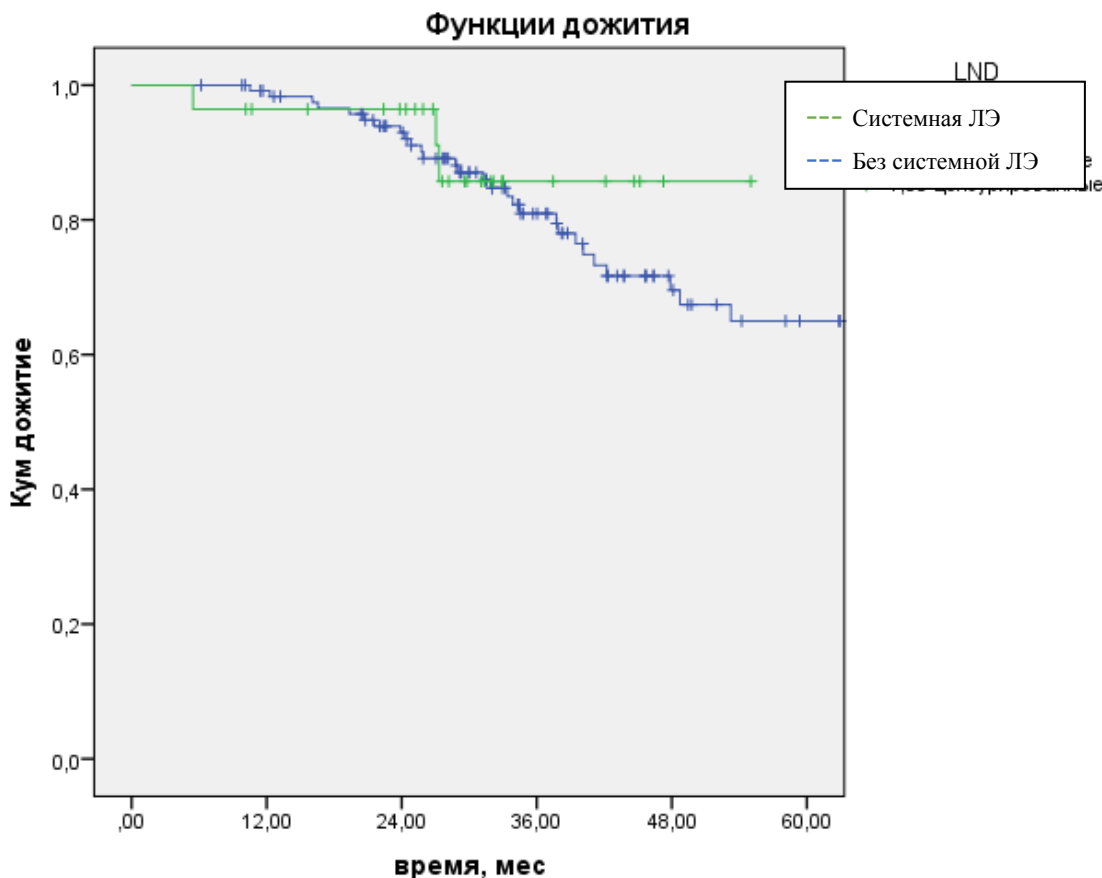


Рисунок 13 – ОВ у больных РЯ III–IV стадии после полной циторедукции с системной лимфаденэктомией и у больных без системной лимфаденэктомии

На рис. 13 показано, что 3-летняя ОВ составила 85,7% в группе больных с системной лимфаденэктомией (I–IV уровень) и 61,9% в группе больных без этого вмешательства ($p=0,57$).

График БРВ в данных группах представлен на рисунке 14.

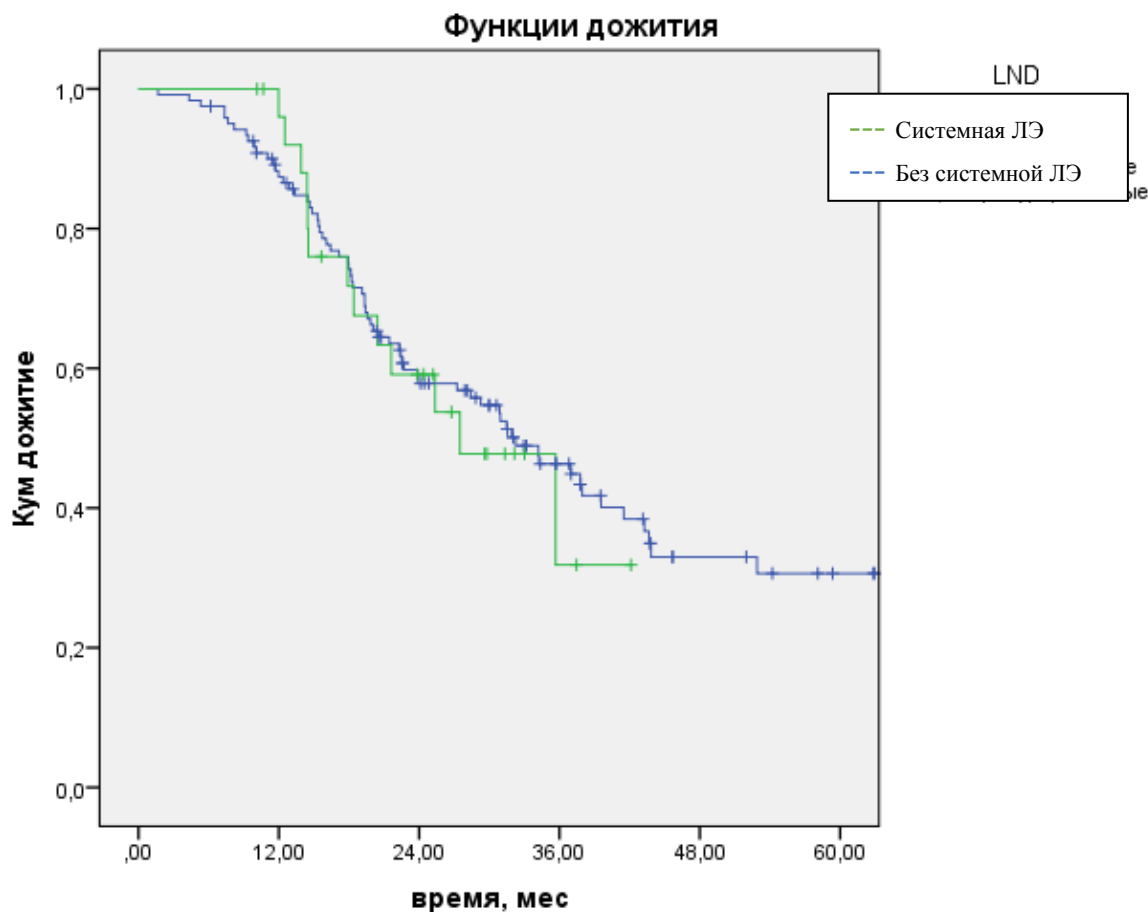


Рисунок 14 – БРВ больных РЯ III–IV стадии после полной циторедукции с системной лимфаденэктомией и у больных без системной лимфаденэктомии

Таким образом, 3-летняя БРВ после полной циторедукции у больных с системной лимфаденэктомией (I–IV уровень) составила 31,8%, а в группе больных без системной лимфаденэктомии — 26,8% ($p=0,759$).

Наблюдалась тенденция к улучшению ОВ у больных РЯ III–IV стадии после полной циторедукции с системной лимфаденэктомией, в то же время БРВ была практически одинакова у сравниваемых группах.

Также была проанализирована ОВ и БРВ после оптимальной циторедуктивной операции с остаточной опухолью менее 1 см (Рисунки 15, 16).

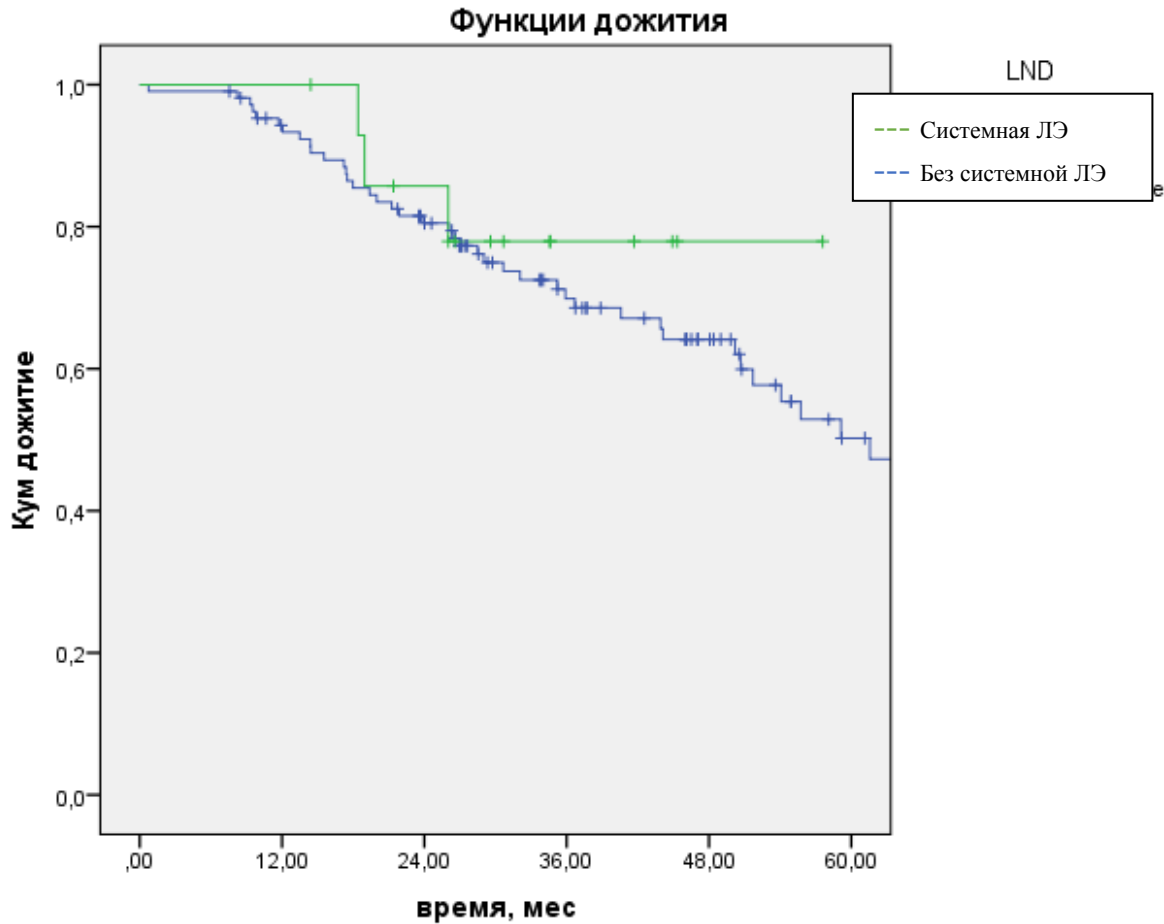


Рисунок 15 – ОВ у больных РЯ III–IV стадии после оптимальной циторедукции с системной лимфаденэктомией и у больных без системной лимфаденэктомии

Рисунок 15 демонстрирует, что 3-летняя ОВ составила 77,9% в группе больных с системной лимфаденэктомией и 67,1% в группе без таковой ($p=0,504$). Различия не были статистически достоверны.

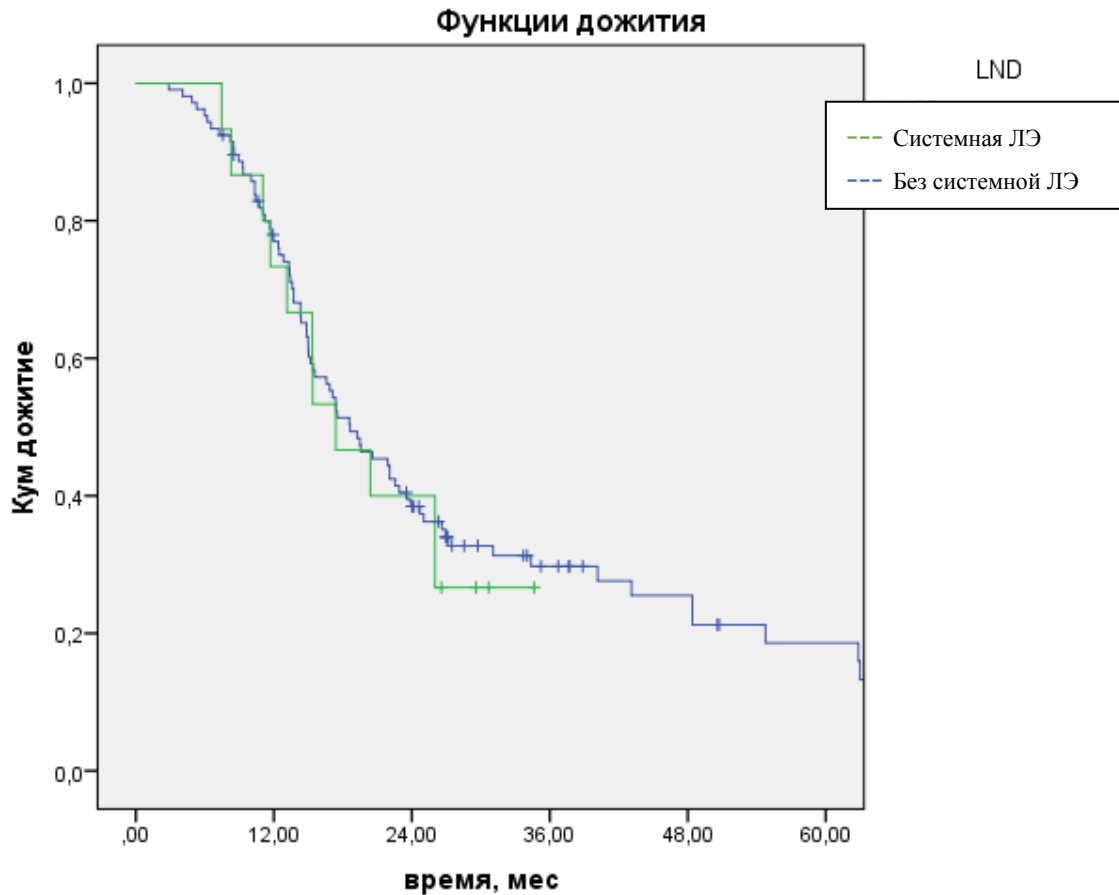


Рисунок 16 – БРВ у больных РЯ III–IV стадии после оптимальной циторедукции с системной лимфаденэктомией и у больных без системной лимфаденэктомии

На рисунке 16 представлено, что 3-летняя БРВ составила 26,7% в группе больных с системной лимфаденэктомией и 27,6% в группе больных без этого вмешательства ($p=0,746$). Достоверных различий не было.

3.5. Сравнительный анализ непосредственных результатов системной и циторедуктивной лимфаденэктомии с таковыми при диагностической лимфаденэктомии и стандартных операциях без лимфаденэктомии у больных раком яичников III–IV стадии

Научный и клинический интерес представляет анализ непосредственных результатов двух объединенных групп больных РЯ. В первую группу были включены пациентки с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией, во вторую — с диагностической лимфаденэктомией (биопсия) и больные, которым

выполнялась только стандартная или комбинированная операция без лимфаденэктомии. Среди 272 участниц 101 (37,1%) была выполнена системная либо циторедуктивная лимфаденэктомия. У 171 (62,9%) больных, помимо основного объема операции, выполнялась только диагностическая лимфаденэктомия и стандартная или комбинированная операция без лимфаденэктомии.

Медиана возраста составила 52 года (21–75 лет) в исследуемой группе и 55 лет (23–75 лет) в группе контроля. Различий между исследуемыми группами не отмечено ($p=0,116$). Также не различалась медиана ИМТ — 24 кг/м² (11–73 кг/м²) и 26 кг/м² (17–59 кг/м²), $p=0,084$. Клиническая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Клиническая характеристика сравниваемых групп больных РЯ III–IV стадии

Характеристика	Группа больных с системной циторедуктивной лимфаденэктомией n=101 (37,1%)	Группа больных с диагностической лимфаденэктомией (биопсией) и без лимфаденэктомии n=171 (62,9%)	p
ECOG			
ECOG 0	16 (15,8%)	27 (16,1%)	0,078
ECOG 1	49 (48,5%)	60 (35,7%)	
ECOG 2	31 (30,7%)	56 (33,3%)	
ECOG 3	5 (5%)	25 (14,9%)	
Стадия (FIGO)			
IIA	17 (16,8%)	12 (7%)	0,053
IIIB	9 (8,9%)	14 (8,2%)	
IIIC	58 (57,4%)	106 (62%)	
IVA	9 (8,9%)	29 (17%)	
IVB	8 (7,9%)	10 (5,8%)	
Предшествующее лечение			
Неадьювантная химиотерапия	33 (32,7%)	86 (50,3%)	0,005
Диагностическая или нерадикальная операция ранее	22 (21,8%)	25 (14,6%)	0,275

В группе больных, которым была проведена системная либо циторедуктивная лимфаденэктомия, был выявлен ряд возможных факторов благоприятного прогноза: меньшее число больных IV стадией РЯ, более низкий

статус ECOG, более частое выполнение первичных циторедуктивных операций. Характеристика выполненных операций представлена в таблице 12.

Таблица 12 –Характеристика выполненных операций

Характеристика	Группа больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией n=101 (37,1%)	Группа больных с диагностической лимфаденэктомией (биопсией) и без лимфаденэктомии n=171 (62,9%)	p
Циторедукция			
Полная	58 (57,4%)	92 (53,8%)	0,614
Оптимальная	43 (42,6%)	79 (46,2%)	
Уровень лимфаденэктомии			
I–II	44 (43,6%)	-	-
III–IV	10 (9,9%)	-	
I–IV	47 (46,5%)	-	
Резекция вовлеченных органов			
Аппендэктомия	3 (3%)	18 (10,5%)	0,032
Резекция тонкой кишки	2 (2%)	5 (2,9%)	1
Резекция ободочной кишки	7 (6,9%)	22 (12,9%)	0,156
Резекция прямой кишки	18 (19,6%)	4 (2,9%)	<0,0001
Резекция диафрагмы	17 (16,8%)	7 (4,1%)	0,001
Резекция печени	8 (7,9%)	6 (3,5%)	0,154
Резекция мочеочника	5 (5%)	3 (1,8%)	0,152
Резекция магистральных сосудов	17 (16,8%)	7 (4,1%)	0,016
Спленэктомия	5 (5%)	10 (5,8%)	1
Перитонэктомия	2 (2%)	18 (10,6%)	0,001

В исследуемой группе, помимо основного объема операции, достоверно чаще выполняли аппендэктомию, резекцию прямой кишки, диафрагмы, магистральных сосудов. Удаление лимфатических узлов I–IV уровня было выполнено у половины (46,5%) пациенток, практически с той же частотой удаляли лимфатические узлы I–II уровня — 43,6% больных.

Медиана продолжительности операции была достоверно выше в исследуемой группе: 220 мин (60–560 мин) против 170 мин (70–600 мин) ($p=0,0001$). Медиана кровопотери не различалась между исследуемыми группами: 500 мл (20–14 500 мл) и 400 мл (10–11 000 мл), $p=0,058$.

Интраоперационные осложнения достоверно чаще — у 28 (37,7%) — отмечены в группе больных, которым была выполнена системная либо циторедуктивная лимфаденэктомия. Среди пациенток, которым выполнялась только диагностическая лимфаденэктомия, стандартная или комбинированная операция без лимфаденэктомии, интраоперационные осложнения наблюдались всего у 15 (8,8%) ($p < 0,0001$). Детальная характеристика интраоперационных осложнений представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Интраоперационные осложнения в сравниваемых группах

Осложнения	Группа больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией n=101 (37,1%)	Группа больных с диагностической лимфаденэктомией (биопсией) и без лимфаденэктомии n=171 (62,9%)
Вскрытие просвета мочевого пузыря	7 (6,9%)	4 (2,3%)
Ранение мочеточника	2 (2%)	4 (2,3%)
Ранение магистрального сосуда	19 (18,8%)	5 (2,9%)
Ранение селезенки	3 (3%)	4 (2,3%)
Ранение диафрагмы	4 (4%)	2 (1,2%)

Как следует из таблицы 13, более высокая частота интраоперационных осложнений в исследуемой группе была обусловлена повреждением магистральных сосудов.

Частота п/о также была достоверно выше при расширенных операциях: в 28 (27,7%) наблюдений по сравнению с таковыми контрольной группы — 21 (12,3%), ($p = 0,0001$). При этом в группе больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией наиболее часто наблюдались осложнения II степени — 26 (25,7%). Этот показатель в контрольной группе составил всего лишь 11 (6,4%). Частота осложнений III степени была сопоставима в обеих группах: 2 (2%) и 10 (5,8%). Детальная характеристика п/о представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Послеоперационные осложнения в зависимости от варианта лимфаденэктомии

Осложнения	Группа больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией n=101 (37,1%)	Группа больных с диагностической лимфаденэктомией (биопсией) и без лимфаденэктомии n=171 (62,9%)
Clavien-Dindo II		
Пневмония	3 (3%)	5 (2,9%)
Раневая инфекция	9 (8,9%)	3 (1,8%)
Лимфоррея	14 (13,9%)	3 (1,8%)
Clavien-Dindo IIIВ		
Несостоятельность межкишечного анастомоза	0	1 (0,6%)
Кишечная непроходимость	2 (2%)	9 (5,3%)
Релапаротомия по поводу кровотечения	10 (9,9%)	4 (2,3%)

Как следует из таблицы 14, характер после операционных осложнения, потребовавших выполнения повторных хирургических вмешательств, был сопоставим в исследуемых группах. Послеоперационной летальности не отмечено ни в одной из исследуемых групп.

3.6. Сравнительный анализ отдаленных результатов системной и циторедуктивной лимфаденэктомии с таковыми при диагностической лимфаденэктомии и стандартных операций без лимфаденэктомии у больных раком яичников III–IV стадии

За время наблюдения прогрессирование заболевания отмечено у 173 пациенток: у 61 (60,4%) в группе больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией (исследуемая группа) и у 112 (65,5%) из группы больных с диагностической лимфаденэктомией (биопсией) и без лимфаденэктомии ($p=0,508$) (контрольная группа). Поражение забрюшинных лимфатических узлов после первичного лечения выявлено у 17 (16,8%) пациенток в исследуемой группе и у 25 (14,6%) в контрольной ($p=0,729$). Изолированное поражение забрюшинных лимфатических узлов развилось у 4 (4%) пациенток в исследуемой и у 6 (3,5%) в контрольной группе ($p=1$).

График ОВ в сравниваемых группах представлен на рисунке 17.

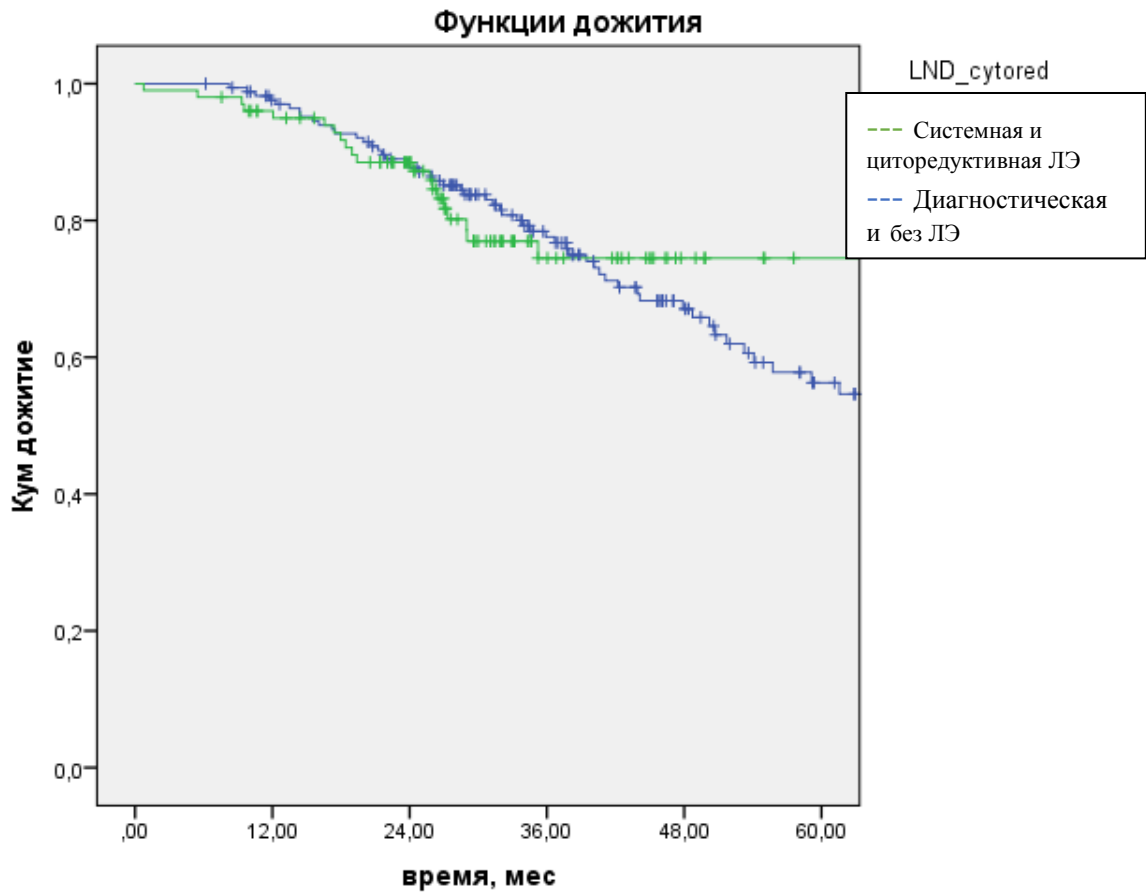


Рисунок 17 – ОВ больных РЯ III–IV стадии в зависимости от выполнения циторедуктивной лимфаденэктомии

Рисунок 17 демонстрирует, что 3-летняя ОВ составила 74,5% в группе с системной и циторедуктивной лимфаденэктомиями и 76,7% в контрольной группе ($p=0,549$). Достоверных различий не отмечено.

БРВ представлена на рисунке 18.

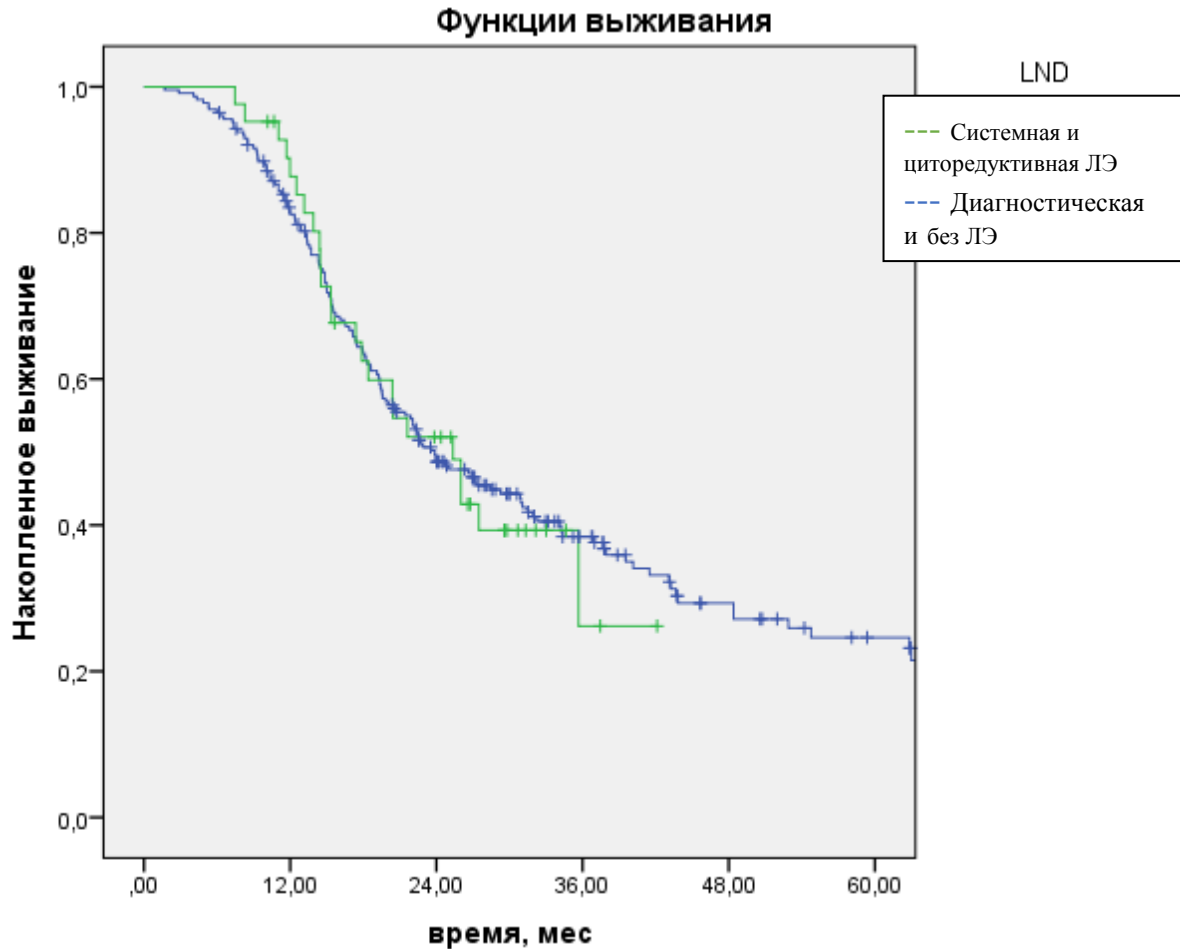


Рисунок 18 – БРВ больных РЯ III–IV стадии в зависимости от выполнения циторедуктивной лимфаденэктомии

Проведенный анализ показал, что 3-летняя БРВ составила 38,2% в исследуемой группе и 37% в контрольной ($p=0,927$). Различия также не были статистически достоверны.

Выполнение первичных циторедуктивных операций является важным прогностическим фактором у больных РЯ, в связи с чем были дополнительно проанализированы ОВ и БРВ в указанных выше группах больных, которым выполняли первичные и интервальные циторедуктивные вмешательства. Этот вид операции провели 68 (68%) пациенткам в исследуемой группе и 85 (49,7%) в контрольной. График ОВ в зависимости от выполнения циторедуктивной лимфаденэктомии после первичных циторедуктивных операции представлен на рисунке 19.

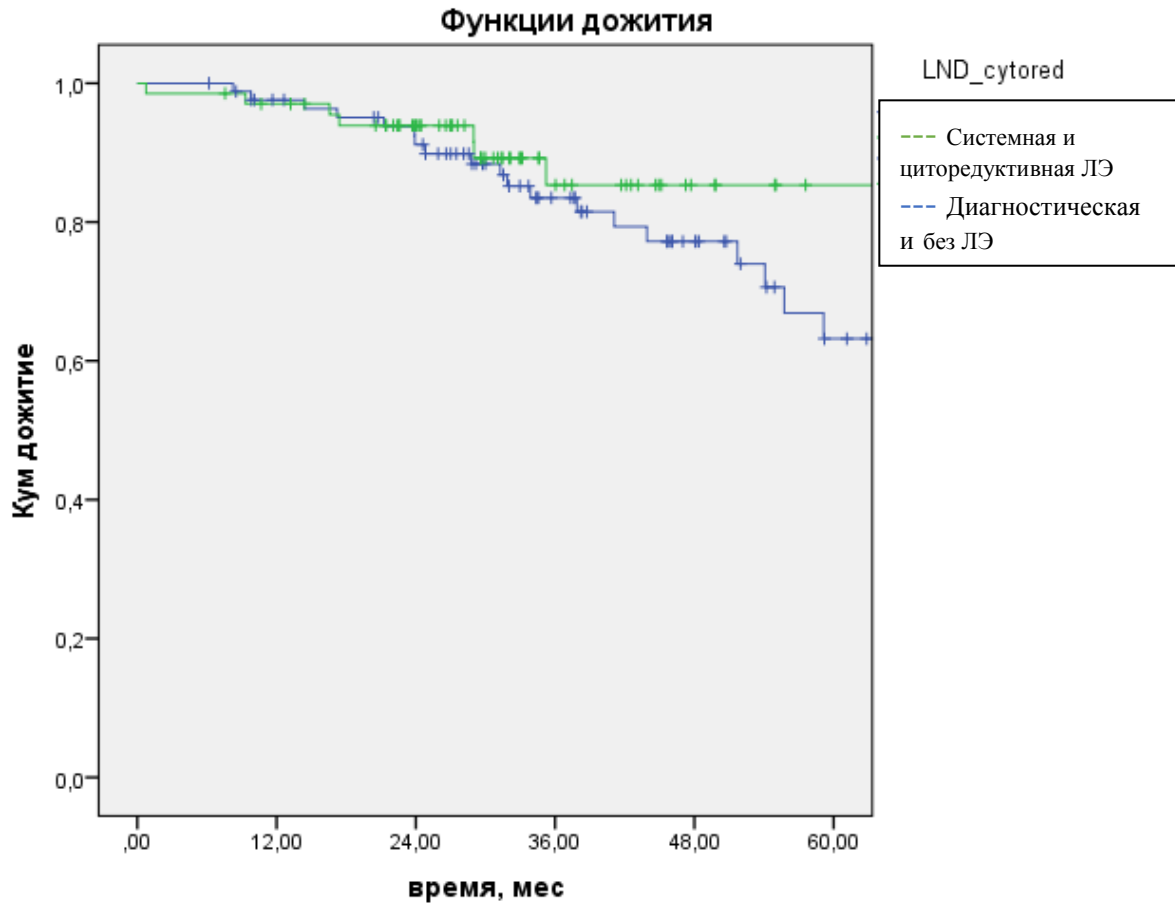


Рисунок 19 – ОВ у больных РЯ III–IV стадии после первичных циторедуктивных операций в группе системной и циторедуктивной лимфаденэктомий и у пациенток без циторедуктивной лимфаденэктомии

На рисунке 19 показано, что 3-летняя ОВ составила 85,3% в группе больных, которым выполнены системная и циторедуктивная лимфаденэктомии и 81,5% в контрольной группе ($p=0,273$).

График БРВ в данных группах представлен на рисунке 20.

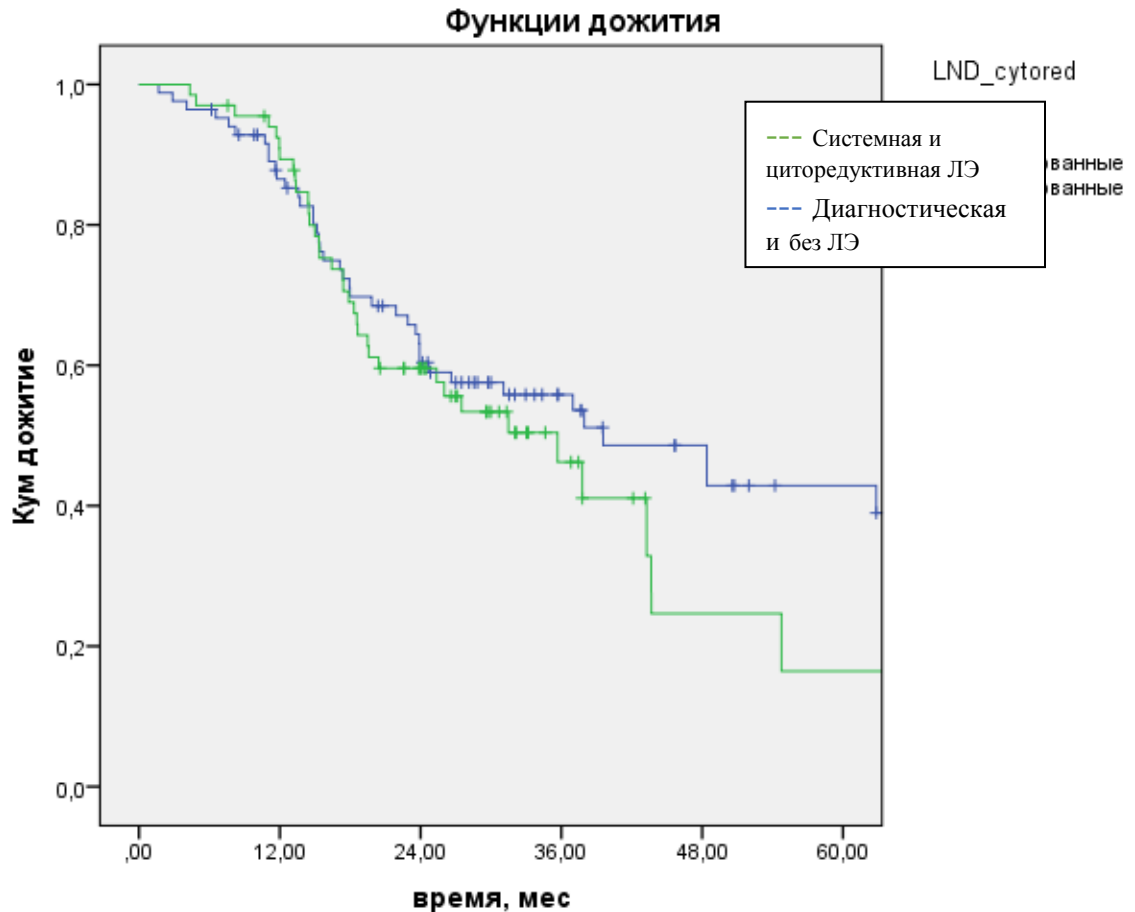


Рисунок 20 – БРВ у больных РЯ III–IV стадии после первичных циторедуктивных операций в группе системной и циторедуктивной лимфаденэктомий и у пациенток без циторедуктивной лимфаденэктомии

Результат исследования позволил сделать вывод, что 3-летняя БРВ составила 46,2% в исследуемой группе и 53,6% в контрольной ($p=0,325$). Различия не были статистически достоверны.

Также была проанализирована ОВ (Рисунок 21) и БРВ (Рисунок 22) после интервальных циторедуктивных операций.

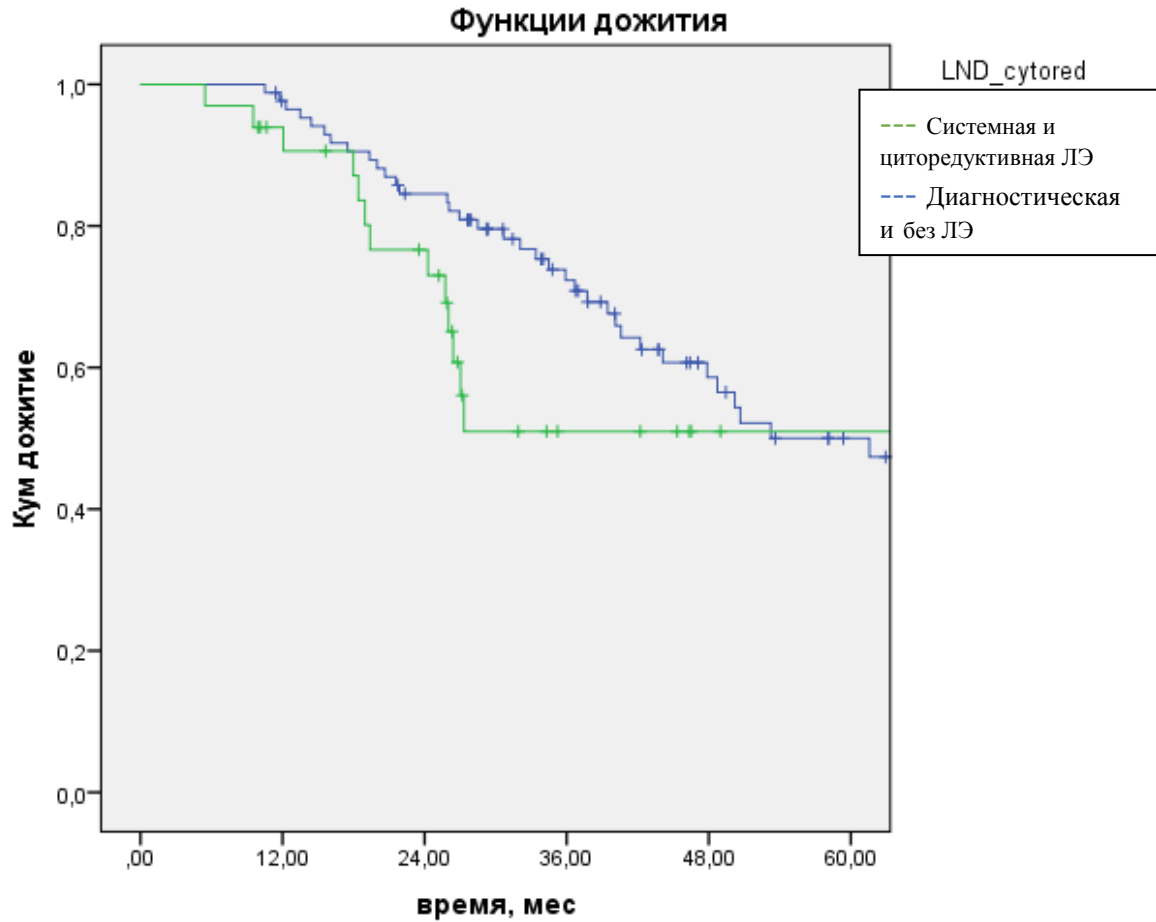


Рисунок 21 – ОВ у больных РЯ III–IV стадии после интервальных циторедуктивных операций в группе системной и циторедуктивной лимфаденэктомий и в контрольной группе

Таким образом, 3-летняя ОВ составила 51% в исследуемой группе и 72,3% в контрольной ($p=0,168$). Различия не достигли статистической достоверности.

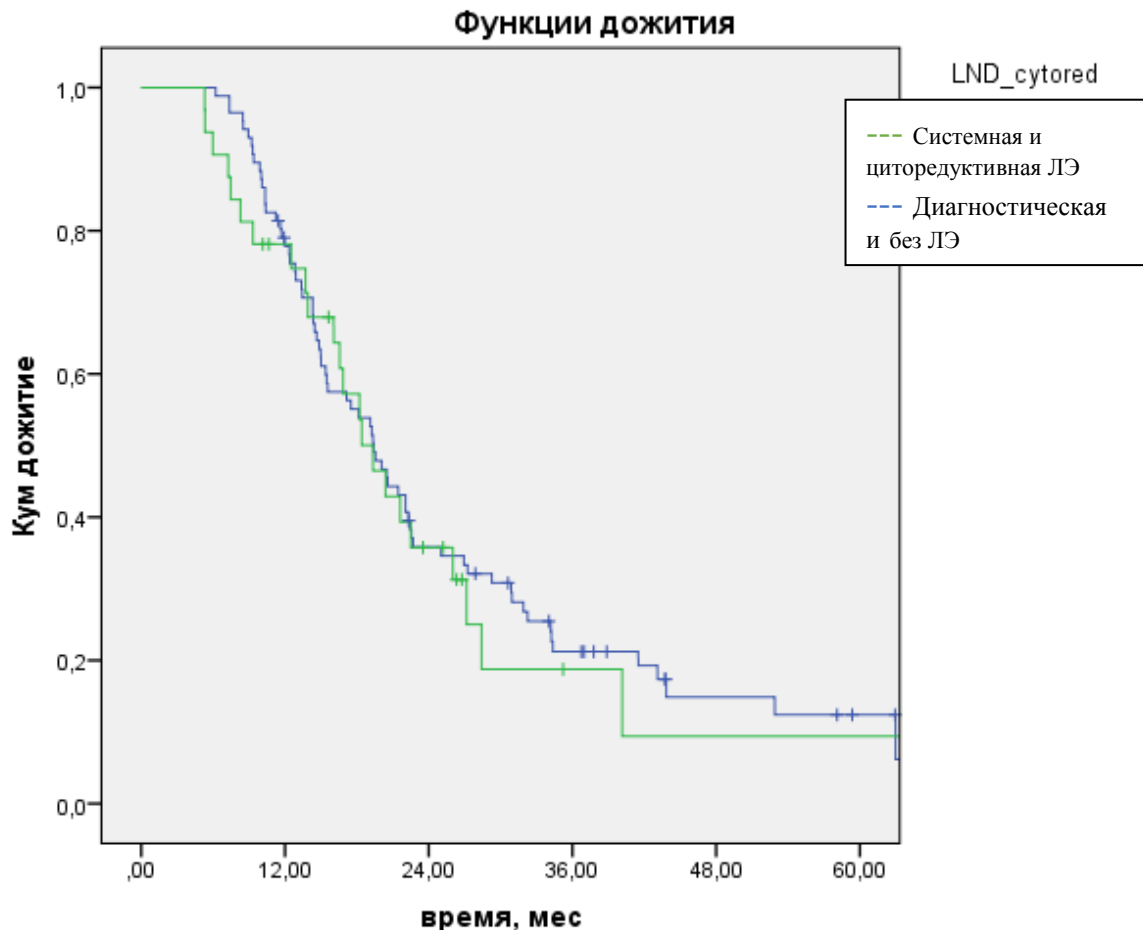


Рисунок 22 – БРВ у больных РЯ III–IV стадии после интервальных циторедуктивных операций в группе системной и циторедуктивной лимфаденэктомий и в контрольной группе

На рисунке 22 показано, что 3-летняя БРВ составила 18,8% в исследуемой группе и 21,2% в контрольной ($p=0,638$). Данные различия также не были достоверны.

В ходе работы также была проанализирована ОВ и БРВ больных РЯ III–IV стадии при выполнении полной и оптимальной циторедукции в группе больных на фоне системной и циторедуктивной лимфаденэктомий и у пациенток без лимфаденэктомии. Полную циторедукцию выполнили 58 (57,4%) женщинам в группе с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией и 92 (53,8%) в контрольной группе. График ОВ больных с расширенным хирургическим вмешательством представлен на рисунке 23.

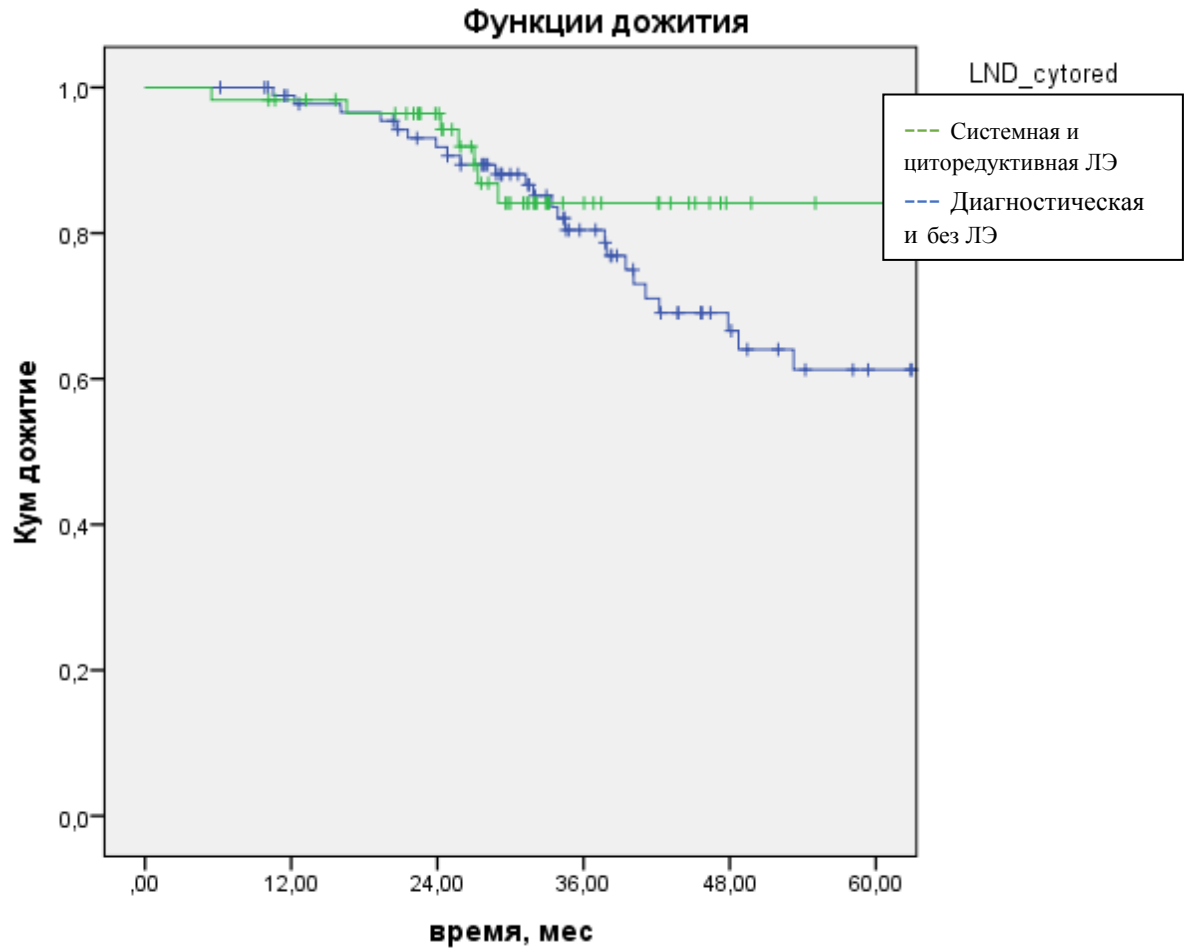


Рисунок 23 – ОВ у больных РЯ III–IV стадии после полной циторедукции в группе больных системной и циторедуктивной лимфаденэктомией и в контрольной группе

Рисунок 23 демонстрирует, что 3-летняя ОВ составила 84,1% в группе больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией и 78,7% в контрольной ($p=0,314$).

График БРВ в данных группах представлен на рисунке 24.

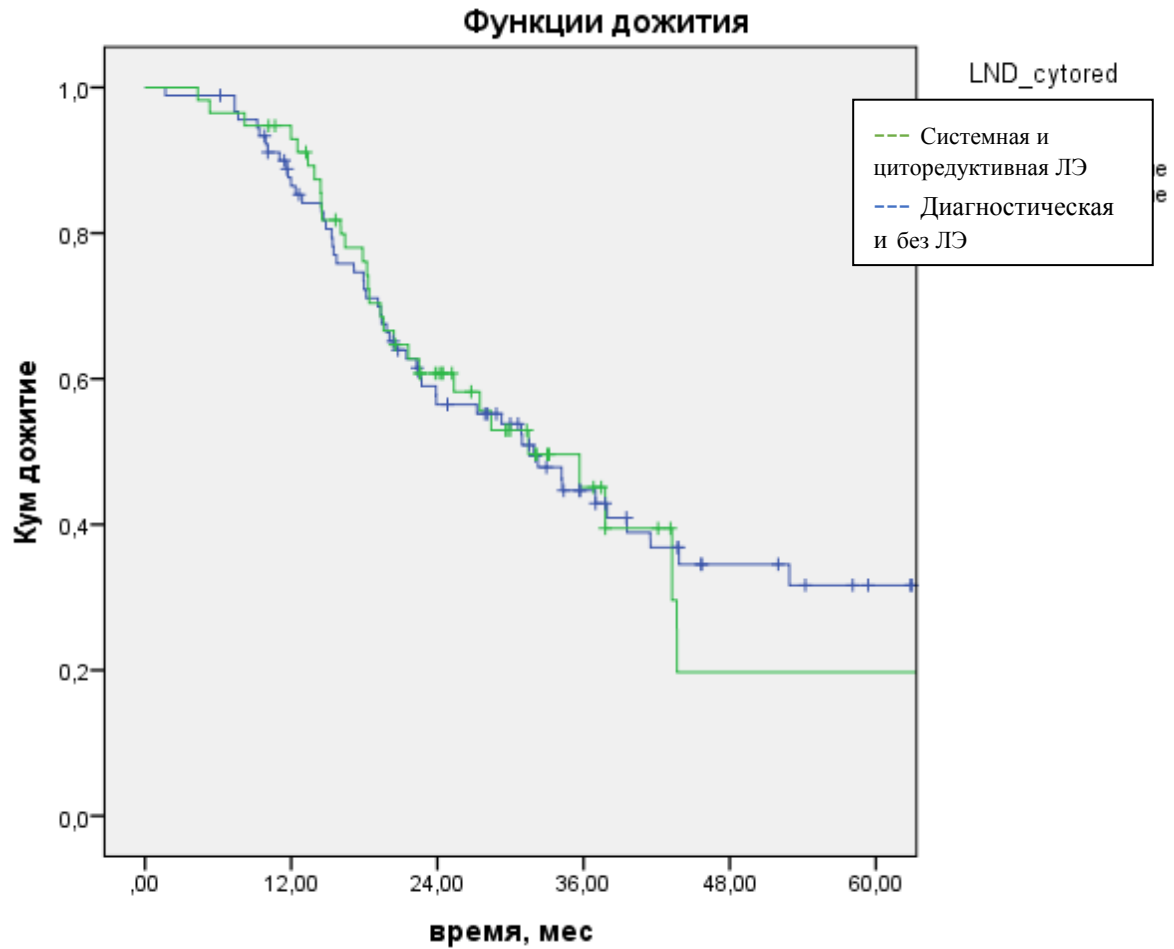


Рисунок 24 – БРВ у больных РЯ III-IV стадии после полной циторедукции в группе больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией и в контрольной группе

Было показано, что 3-летняя БРВ составила 42,9% в группе больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией и 45,1% в контрольной ($p=0,975$).

Также была проанализирована ОВ и БРВ после оптимальной циторедукции (Рисунки 25, 26).

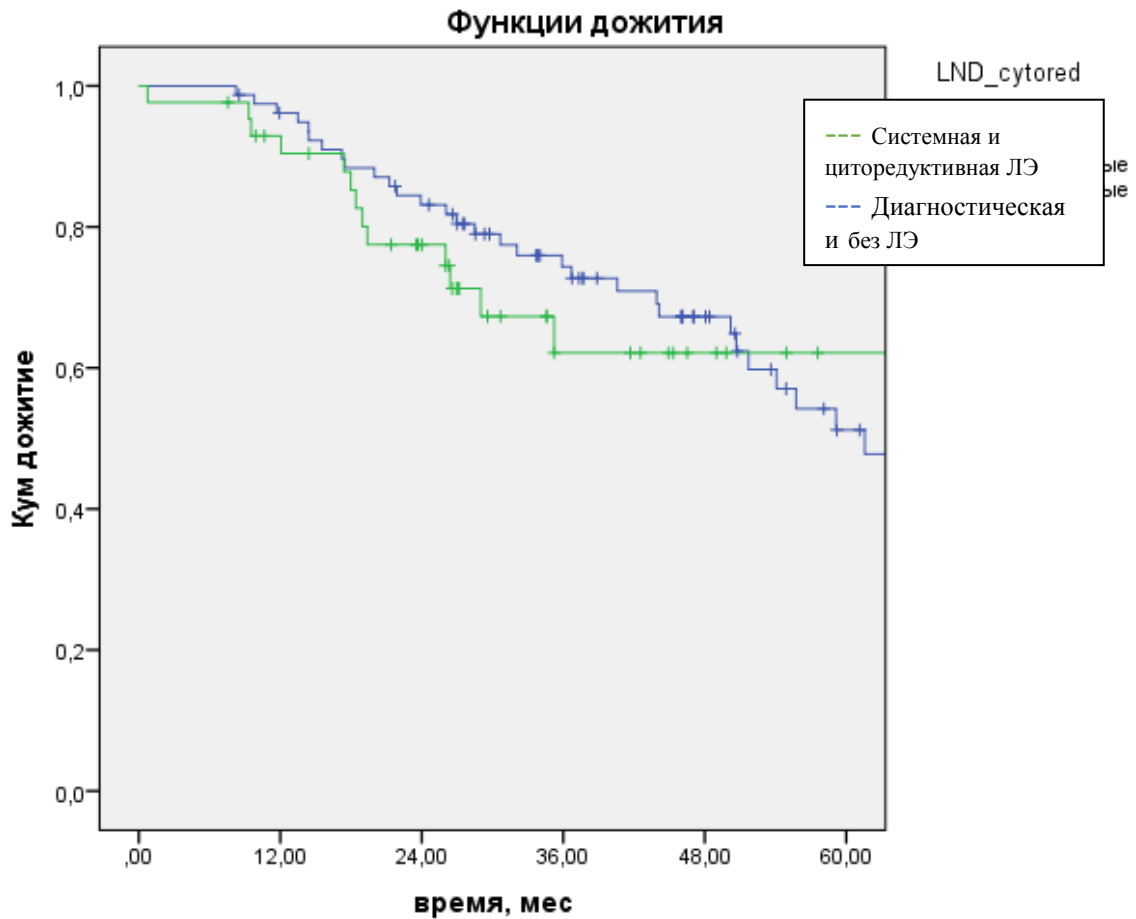


Рисунок 25 – ОВ у больных РЯ III–IV стадии после оптимальной циторедукции в группе больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией и в контрольной группе

Таким образом, 3-летняя ОВ составила 62,1% в группе больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией и 72,7% в контрольной ($p=0,68$).

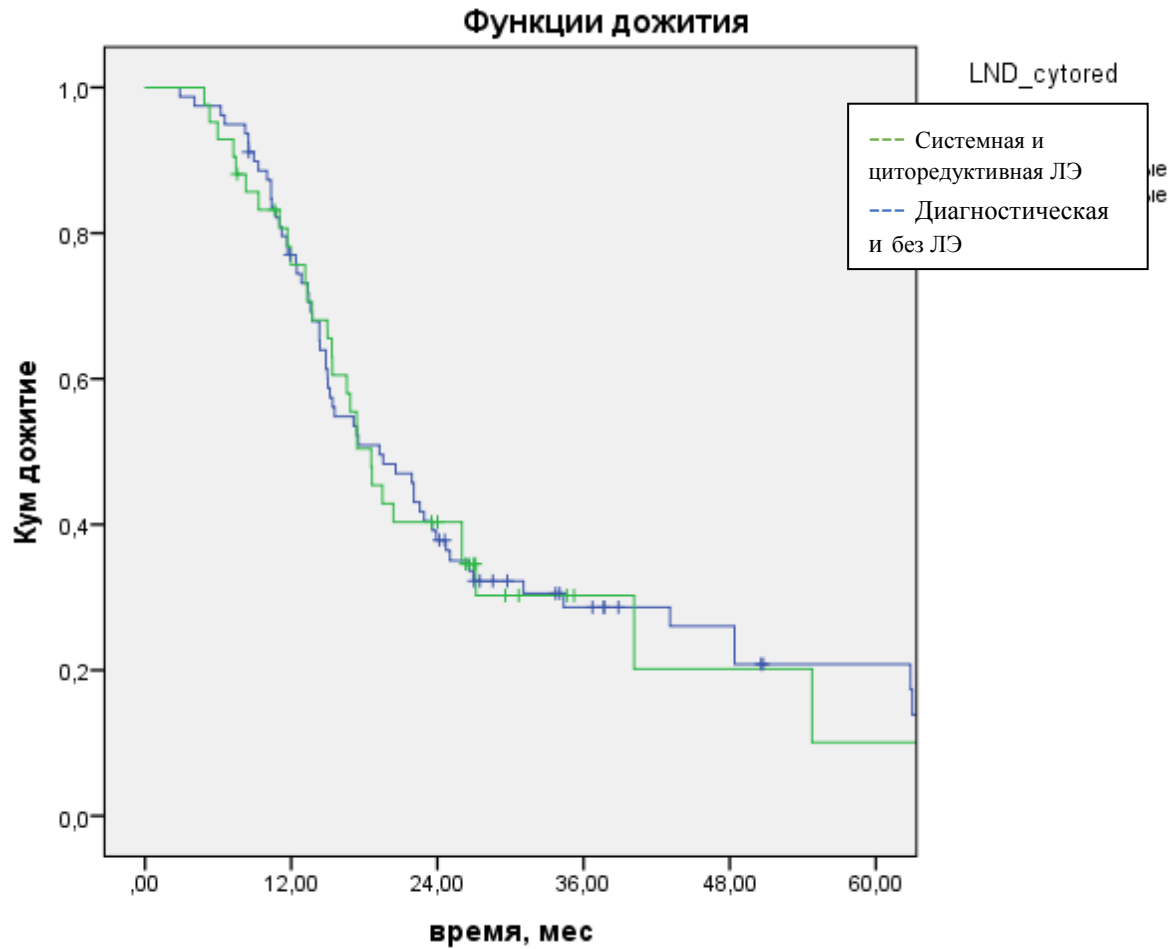


Рисунок 26 – БРВ у больных РЯ III–IV стадии после оптимальной циторедукции в группе больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией и в контрольной группе

Рисунок 26 показывает, что 3-летняя БРВ составила 30,3% в исследуемой группе и 28,6% — в контрольной ($p=0,758$).

3.7. Особенности прогрессирования рака яичников III–IV стадий после первичного комбинированного лечения в зависимости от метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов

В ходе выполнения диссертационной работы также были изучены особенности прогрессирования РЯ III–IV стадий после первичного комбинированного лечения в зависимости от метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов (Таблица 15). Данный анализ проведен

только для подгруппы 158 пациенток, у которых выполняли удаление забрюшинных лимфатических узлов.

Таблица 15 – Прогрессирование РЯ III–IV стадий после первичного комбинированного лечения по брюшной полости в зависимости от метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов

Локализация метастазов по органам брюшной полости после первичного комбинированного лечения	Нет метастатического поражения забрюшинных лимфоузлов n=54 (34,1%)	Есть метастатическое поражение забрюшинных лимфоузлов n=104 (65,9%)	p
Метастатическое поражение диафрагмы	10 (18,5%)	31 (29,8%)	0,18
Метастазы в селезенке	2 (3,7%)	3 (2,9%)	1
Метастазы в паховых лимфоузлах	4 (7,4%)	7 (6,7%)	0,979
Асцит	12 (22,2%)	12 (11,5%)	0,373
Поражение капсулы печени	7 (13%)	28 (26,9%)	0,068
Поражение большого сальника	36 (66,7%)	76 (73,1%)	0,347
Канцероматоз брюшины	41 (75,9%)	79 (76%)	0,059
Поражение паренхимы печени	2 (3,7%)	9 (8,7%)	0,334

Как следует из таблицы 15, достоверных различий в характере распространения опухолевого процесса по брюшной полости в зависимости от поражения забрюшинных лимфатических узлов не отмечено. Тем не менее, выявлена выраженная тенденция к более частому поражению капсулы печени, канцероматозу брюшины у больных с метастатическим поражением лимфатических узлов.

3.8. Факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость больных раком яичников III–IV стадии

Для того, чтобы установить наиболее значимые параметры, которые могли повлиять на отдаленные результаты лечения больных РЯ III–IV стадии, а также определения роли системной и циторедуктивной лимфаденэктомий, мы провели одно- и многофакторный анализ для всех 272 пациенток, включенных в исследование.

На первом этапе был выполнен однофакторный анализ параметров, которые могли оказать влияние на ОВ (Таблица 16).

Таблица 16 – Однофакторный анализ прогностических критериев ОВ больных РЯ III–IV стадии

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Возраст	1,024	1,003–1,045	0,027
ИМТ	1,014	0,985–1,043	0,347
ECOG	1,173	0,931–1,478	0,176
Стадия FIGO	1,203	0,948–1,528	0,129
Первичная или интервальная циторедуктивная операция	2,134	1,356–3,358	0,001
Первичная нерадикальная или диагностическая операция	0,78	0,484–1,256	0,307
Полная или оптимальная циторедукция	1,708	1,094–2,667	0,019
Выполнение системной лимфаденэктомии	0,647	0,279–1,5	0,31
Вариант лимфаденэктомии	0,854	0,6–1,216	0,383
Метастазы в тазовых или парааортальных лимфатических узлах	1,059	0,479–2,343	0,887
Уровень поражения лимфатических узлов	0,974	0,767–1,238	0,832

При однофакторном анализе на ОВ достоверно оказывали влияние только возраст пациенток, выполнение первичной и полной циторедукции.

Указанные выше факторы, а также выполнение системной лимфаденэктомии, являющейся предметом изучения настоящего исследования, были включены также в многофакторный анализ (Таблица 17).

Таблица 17 – Многофакторный анализ прогностических критериев ОВ больных РЯ III–IV стадии

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Возраст	1,032	1,009–1,054	0,006
Первичная или интервальная циторедукция	2,265	1,421–3,609	0,001
Полная или оптимальная циторедукция	1,818	1,161–2,848	0,009
Выполнение системной лимфаденэктомии	0,987	0,417–2,337	0,975

При многофакторном анализе удалось подтвердить достоверное влияние возраста пациенток, выполнения первичных циторедуктивных операций и достижения полной циторедукции на ОВ. Применение системной лимфаденэктомии не влияло на ОВ ни при однофакторном, ни при многофакторном анализе.

Также был проведен однофакторный анализ критериев, влияющих на БРВ больных РЯ III–IV стадии (Таблица 18).

Таблица 18 – Однофакторный анализ прогностических критериев БРВ больных РЯ III–IV стадии

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Возраст	0,979	0,962–0,996	0,016
ИМТ	1,0	0,974–1,027	0,986
ECOG	1,026	0,823–1,28	0,819
Стадия FIGO	0,443	0,194–1,011	0,006

Первичная или интервальная циторедуктивная операция	0,48	0,354–0,65	<0,0001
Первичная нерадикальная или диагностическая операция	0,677	0,425–1,076	0,099
Полная или оптимальная циторедукция	0,582	0,43–0,786	<0,0001
Выполнение системной лимфаденэктомии	0,961	0,621–1,487	0,858
Вариант лимфаденэктомии	0,961	0,615–1,502	0,863
Метастазы в тазовых или парааортальных лимфатических узлах	0,682	0,414–1,122	0,131
Уровень поражения лимфатических узлов	0,903	0,768–1,062	0,217

При однофакторном анализе на ОВ достоверно оказывали влияние возраст пациенток, стадия FIGO, выполнение первичной, полной циторедукции. Данные факторы, а также выполнение системной лимфаденэктомии были включены в многофакторный анализ (Таблица 19).

Таблица 19 – Данные многофакторного анализа прогностических критериев ОВ больных РЯ III–IV стадии

Фактор	ОР	95% ДИ	р
Возраст	1,02	1,006–1,035	0,006
Стадия FIGO	0,216	0,256–1,316	0,216
Первичная или интервальная циторедуктивная операция	0,484	0,346–0,677	<0,0001
Полная или оптимальная циторедукция	0,581	0,426–0,792	0,001
Выполнение системной лимфаденэктомии	0,658	0,417–1,037	0,071

Как следует из таблицы 19, при многофакторном анализе возраст, выполнение первичной и полной циторедукции оказывали достоверное влияние на БРВ. Выполнение системной лимфаденэктомии не влияло на данный параметр.

3.9. Характер прогрессирования рака яичников III–IV стадии после выполнения тазовой и парааортальной лимфаденэктомии

В ходе диссертационной работы была также проанализирована взаимосвязь между наличием метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов и локализацией рецидива РЯ в случае прогрессирования заболевания в последующем. В данный анализ были включены данные 158 пациенток, у которых был выполнен один из вариантов лимфаденэктомии с морфологической верификацией поражения забрюшинных лимфатических узлов (Таблица 20).

Таблица 20 – Характер прогрессирования РЯ III–IV стадии в зависимости от метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов

Зона прогрессирования	Нет метастатического поражения забрюшинных лимфоузлов n=54 (34,1%)	Есть метастатические поражения забрюшинных лимфоузлов n=104 (65,9%)	p
Забрюшинные лимфоузлы	7 (13%)	16 (15,4%)	0,814
Печень	8 (14,8%)	7 (6,7%)	0,15
Малый таз	13 (24,1%)	23 (22,1%)	0,842
Асцит	3 (5,6%)	8 (7,7%)	0,75
СА-125	6 (11,1%)	13 (12,5%)	1,0
Канцероматоз	8 (14,8%)	14 (13,5%)	0,812
Надключичные лимфоузлы	3 (3,7%)	2 (1,9%)	0,607
Лимфоузлы средостения	2 (3,7%)	0	0,115
Плеврит	1 (1,9%)	4 (3,8%)	0,661
Кости	0	1 (1%)	1,0
Головной мозг	0	1 (1%)	1,0
Паховые лимфоузлы	0	1 (1%)	1,0

Продолжение таблицы 20

Лимфоузлы брыжейки	0	2 (1,9%)	0,547
Подмышечные лимфоузлы	0	1 (1%)	1,0

Как следует из таблицы 20, не было отмечено взаимосвязи между исходным поражением забрюшинных лимфатических узлов и характером дальнейшего прогрессирования заболевания.

Также был проанализирован характер прогрессирования заболевания в зависимости от выполнения системной лимфаденэктомии в рамках циторедуктивной операции. В анализе были использованы данные всех 272 пациенток, включенных в исследование (Таблица 21).

Таблица 21 – Характер прогрессирования РЯ в зависимости от выполнения системной лимфаденэктомии во время циторедуктивной операции

Зона прогрессирования	Не выполнялась системная лимфаденэктомия n=229 (84,2%)	Выполнялась системная лимфаденэктомия n=43 (15,8%)	p
Забрюшинные лимфоузлы	36 (15,7%)	6 (14%)	1
Печень	18 (7,9%)	5 (11,6%)	0,38
Малый таз	51 (22,3%)	7 (16,3%)	0,425
Асцит	17 (7,4%)	5 (11,6%)	0,361
СА125	36 (15,7%)	5 (11,6%)	0,644
Канцероматоз	39 (17%)	5 (11,6%)	0,5
Легкие	2 (0,9%)	0	1
Надключичные лимфоузлы	7 (3,1%)	1 (2,3%)	1
Лимфоузлы средостения	5 (2,2%)	0	1
Плеврит	12 (5,2%)	1 (2,3%)	0,669
Кости	1 (0,4%)	0	1
Головной мозг	8 (3,5%)	1 (2,3%)	1

Продолжение таблицы 21

Паховые л/у	1 (0,4%)	1 (2,3%)	0,292
Лимфоузлы брыжейки	2 (0,9%)	1 (2,3%)	0,404
Подмышечные лимфоузлы	1 (0,4%)	0	1

Как следует из таблицы 21, не было обнаружено взаимосвязи между выполнением системной лимфаденэктомии и характером прогрессирования РЯ.

В выполненной работе была проанализирована корреляция системной или циторедуктивной лимфаденэктомии с характером прогрессирования РЯ (Таблица 22).

Таблица 22 – Характер прогрессирования РЯ III–IV стадии в зависимости от выполнения системной и циторедуктивной лимфаденэктомии

Зона прогрессирования	Не выполнялась системная или циторедуктивная лимфаденэктомия n=171 (62,9%)	Выполнялась системная или циторедуктивная лимфаденэктомия n=101 (37,1%)	p
Забрюшинные лимфоузлы	25 (14,6%)	17 (16,8%)	0,729
Печень	14 (8,2%)	9 (8,9%)	0,825
Малый таз	36 (21,1%)	22 (21,8%)	0,88
Асцит	11 (6,4%)	11 (10,9%)	0,25
СА125	27 (15,8%)	14 (13,9%)	0,728
Канцероматоз	28 (16,4%)	16 (15,8%)	1
Легкие	2 (1,2%)	0	0,531
Надключичные лимфоузлы	5 (2,9%)	3 (3%)	1
Лимфоузлы средостения	4 (2,3%)	1 (1%)	0,654
Плеврит	9 (5,3%)	4 (4%)	0,773
Кости	0	1 (1%)	0,371
Головной мозг	8 (4,7%)	1 (1%)	0,161

Паховые лимфоузлы	1 (0,6%)	1 (1%)	1
Лимфоузлы брыжейки	1 (0,6%)	2 (2%)	0,557
Подмышечные лимфоузлы	0	1 (1%)	0,371

Анализ таблицы 22 показывает, что выполнение системной и циторедуктивной лимфаденэктомии также не коррелировало с характером рецидива РЯ.

3.10. Обсуждение

Результаты анализа выполненной работы продемонстрировали, что из 158 обследованных нами больных РЯ III–IV стадий метастатическое поражение забрюшинных лимфоузлов установлено у 65,8%. При этом, по данным наиболее крупных исследований других авторов — Harter P. с соавт. [36] и Chang S.J. с соавт. [20] этот показатель меньше и составляет 55,7–59%. Наряду с этим нами было установлено, что биопсия не является оптимальным методом выявления метастатического поражения лимфатических узлов и для постановки диагноза необходимо выполнение системной либо циторедуктивной лимфаденэктомии. Следствием отсутствия такого вмешательства становится ложноотрицательный результат биопсии у 25–30% пациенток. Таким образом, лимфаденэктомию следует признать важной диагностической процедурой как при выполнении первичных, так и интервальных циторедуктивных операций.

В то же время сопоставление морфологических и рентгенологических исследований забрюшинных лимфатических узлов при предварительном обследовании показало, что несмотря на успехи КТ, МРТ, основным методом диагностики метастазов РЯ III–IV стадий является морфологическое исследование. Так, указанные методы диагностики позволили диагностировать метастазы в забрюшинных лимфатических узлах в 19,8% наблюдений, а морфологическое исследование в 65,8% соответственно.

Применение классификации D. Querlu у больных РЯ III–IV стадий позволило нам более четко обозначить уровни забрюшинных лимфатических узлов и, следовательно, выявить наиболее частые зоны метастатического поражения лимфоузлов. Нами установлено, что поражение лимфатических узлов III и IV уровней (у 61,8 и 42,7% пациенток соответственно) встречалось значительно чаще, чем I и II групп (у 14,9 и 20,3% больных). Кроме этого, применение этой классификации позволило проанализировать результаты расширенных операций в объеме R0-1 в зависимости от уровня и варианта лимфаденэктомии у больных РЯ III–IV стадий. При этом поэтапный анализ показал, что выполнение только системной лимфаденэктомии I–II уровней (подвздошно-тазовой системной лимфаденэктомии) у больных РЯ III–IV стадий не является обоснованным ни с диагностической, ни с лечебной целью.

Мы проанализировали роль удаления забрюшинных лимфатических узлов в различном объеме и на разных этапах комбинированного лечения: при выполнении первичной и интервальной циторедуктивной операции. Применение системной лимфаденэктомии при интервальных операциях в нашей когорте пациенток, как и в исследовании Harter P. с соавт. [36], не привело к достоверному увеличению выживаемости в общей исследуемой группе. Однако было получено достоверное повышение ОБ у пациенток, которым была выполнена первичная циторедукция в объеме R0-1 с системной лимфаденэктомией I–IV уровня. Различия в 3-летней ОБ составили почти 40%. В группе больных, оперированных на первичном этапе комбинированного лечения в объеме R0-1 с системной лимфаденэктомией I–IV уровня 3-х летняя ОБ составила 100%, тогда как в контрольной группе — 61,5% ($p=0,023$). Полученное преимущество в ОБ не было подтверждено при проведении многофакторного анализа параметров ОБ. Это может означать, что для получения выигрыша от проведения системной лимфаденэктомии I–IV уровня необходимы другие условия, помимо проведения первичной полной циторедукции. Для выявления этих, более узких подгрупп, необходим анализ значительно больших по объему когорт пациенток.

Выполнение как системной, так и циторедуктивной лимфаденэктомии, приводили к достоверному повышению риска интра- и п/о у 28 (27,7%) пациенток в группе больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией и у 21 (12,3%) в контрольной ($p=0,0001$), что служит еще одним обоснованием необходимости высокоселективного подхода к выполнению данного объема операции.

Отсутствие различий в выживаемости также может быть связано с низкой частотой изолированных рецидивов РЯ в лимфатических узлах. Такой тип прогрессирования отмечен только у 3,7% пациенток в нашей когорте. У всех остальных отмечались множественные очаги прогрессирования заболевания. В работах других авторов изолированное поражение забрюшинных лимфатических узлов отмечается столь же редко: у 6,1% по данным Legge F. соавт. [40], 4,2% по данным Blanchard P. с соавт. [14].

Возможно, больных с изолированным прогрессированием РЯ в забрюшинных лимфатических узлах следует относить к отдельной клинической группе и выработать в отношении них оптимальную тактику лечения. Так, Verek J.S. с соавт. [13] отметили, что у таких пациенток 5-летняя ОВ составляет 84% по сравнению с 36% при других формах прогрессирования. Схожие выводы были получены Gasimli K. с соавт. на основании анализа данных регистра больных раком яичников. В этом исследовании 5-летняя ОВ была наиболее высокой при изолированном поражении забрюшинных лимфоузлов — 91,7%. При наличии поражения только брюшины или брюшины и забрюшинных лимфоузлов — 47,4 и 45,1% соответственно [29]. Sahin H. с соавт. отметили 5-летнюю ОВ 74,4% у пациенток с изолированным поражением лимфатических узлов, 54% у больных с поражением только брюшины и 36% на фоне перитонеальной диссеминации и поражения лимфатических узлов [58].

ГЛАВА 4. МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЗАБРЮШИННЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ И РОЛИ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ ПРИ РАСШИРЕННЫХ ОПЕРАЦИЯХ У ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВАМИ РАКА ЯИЧНИКОВ I–IV СТАДИЙ

4.1. Клиническая характеристика больных рецидивами рака яичников I–IV стадий

Вторая часть работы посвящена изучению роли лимфаденэктомии у больных с рецидивами РЯ I–IV стадии. В исследуемую группу было включено 69 пациенток, 55 из них выполнили хирургическое лечение. Помимо основного объема операции по поводу рецидива РЯ, у 11 больных проведена системная лимфаденэктомия, у 35 циторедуктивная лимфаденэктомия, у 5 лишь диагностическая лимфаденэктомия. Еще 4 пациентки подверглись операции по удалению рецидивной опухоли без каких-либо вмешательств в области лимфатических узлов. В качестве контрольной группы выступили 14 больных с рецидивом РЯ, которые получали только ХТ второй линии. Состояние забрюшинных лимфатических узлов у этих больных было оценено по данным инструментальных методов обследования (Рисунок 27).

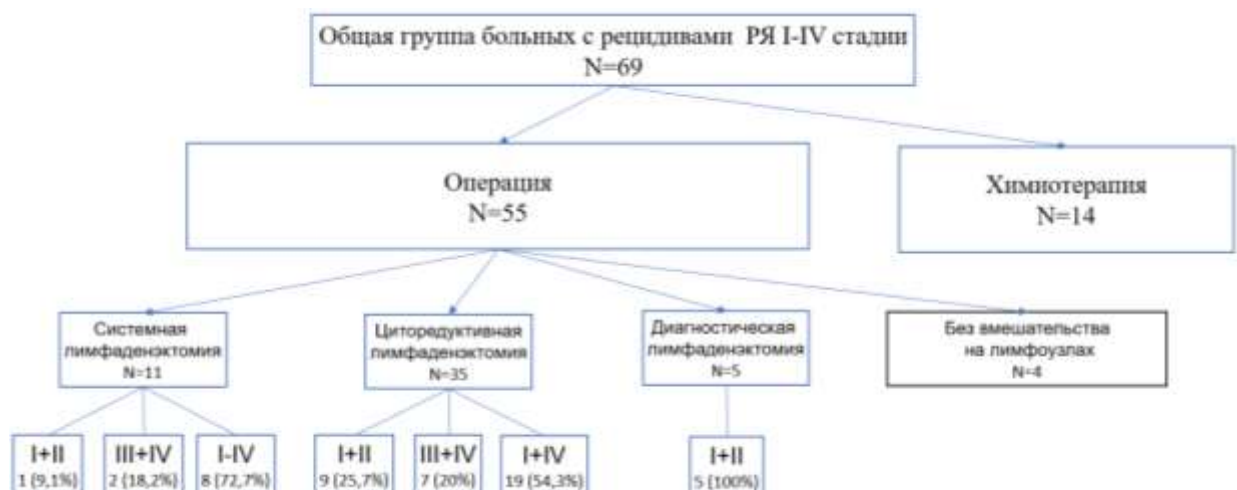


Рисунок 27 – Распределение больных с рецидивами РЯ в зависимости от уровня и варианта лимфаденэктомии по классификации D. Querlu

Медиана возраста составила 58 лет (32–78 лет). Клиническая характеристика больных с рецидивами РЯ суммирована в таблице 23. Прогностическая ценность указанных параметров в дальнейшем изучалась в рамках многофакторного анализа.

Таблица 23 - Основные параметры первичного лечения больных с рецидивом РЯ I–IV стадии

Характеристика	n=69	%
Стадия (FIGO)		
IA	4	5,8
IB	4	5,8
IC	10	14,5
IIA	5	7,2
IIB	8	11,6
IIC	5	7,2
IIIA	7	10,1
IIIB	4	5,8
IIIC	17	24,6
IVA	1	1,4
IVB	4	5,8
Гистология		
Серозный	53	76,8
Эндометриодный	4	5,8
Светлоклеточный	4	5,8
Гранулезноклеточный	6	8,7
Пограничный	2	2,9
Объем первичной операции		
Нерадикальная	20	29
Стандартная	49	71
Адьювантная терапия после первичной операции		
Да	56	81,2
Нет	13	18,8

У 36 (52,2%) пациенток исходно была I–II стадия заболевания, у 33 (47,8%) — III или IV стадия по FIGO, 71% подвергались операции в объеме экстирпации матки с придатками с удалением большого сальника.

Основные параметры исследуемой группы на момент лечения рецидива РЯ I–IV стадий суммированы в таблице 24.

Таблица 24 – Основные параметры пациенток с РЯ I–IV стадий

Характеристика	n=69	%
Сроки до развития рецидива		
<24 мес	29	42
>24 мес	40	58
ECOG		
ECOG 0	1	1,4
ECOG 1	22	31,9
ECOG 2	33	47,8
ECOG 3	12	17,4
Количество линий до хирургического лечения рецидива		
1	54	78,3
2	1	1,4
3	1	1,4
Неизвестно	13	18,8
Вид рецидива		
Платиночувствительный	55	79,7
Платинорезистентный	9	13,1
Платинорефрактерный	5	7,2
Операция по поводу рецидива		
Да	55	79,7
Нет	14	20,3
Химиотерапия перед операцией по поводу рецидива		
Да	34	61,8
Нет	21	38,2
Отдаленные метастазы на момент выявления рецидива		
Да	9	13
Нет	60	87

Как следует из таблицы 24, у подавляющего большинства пациенток (79,7%) был платиночувствительный РЯ, у 20,3% — платинорезистентный, а у 7,2% — платинорефрактерный.

4.2. Хирургическое лечение больных рецидивами рака яичников I–IV стадий

Хирургическое лечение было выполнено 55 (79,7%) больным с рецидивом РЯ I–IV стадий, которые ранее подвергались комбинированному лечению, предусматривающему операцию в стандартном объеме без лимфаденэктомии, при этом 34 (61,8%) из них непосредственно перед операцией проводилось от 2 до 4 курсов ХТ второй линии.

В работе были проанализированы непосредственные результаты повторного хирургического лечения по поводу рецидива РЯ I–IV стадий.

Медиана продолжительности операции составила 210 мин (от 60 до 390 мин). Медиана кровопотери — 400 мл (от 30 до 4500 мл).

Помимо удаления рецидивной опухоли, 46 пациенткам (83,6%) была выполнена лимфаденэктомия (системная либо циторедуктивная), 5 больным выполняли диагностическую лимфаденэктомию (биопсию). Общая характеристика выполненных операций по поводу рецидива РЯ I–IV стадии представлена в таблице 25.

Таблица 25 – Характеристика хирургического лечения у больных с рецидивами РЯ I–IV стадий

Характеристика	n=55	%
Циторедукция		
Полная	44	80
Оптимальная	11	20
Уровень лимфаденэктомии		
I-II	10	21,7
III-IV	9	19,6
I-IV	27	58,7
Резекция вовлеченных органов		
Ободочной кишки	7	12,7
Прямой кишки	10	18,2
Диафрагмы	6	10,9
Печени	3	5,5
Мочеточника	6	10,9
Магистральных сосудов	13	23,6
Перитонэктомия	39	70,9

В исследуемой группе отмечена высокая частота — 80% — достижения полной циторедукции за счет увеличения числа комбинированных операций: перитонэктомии у 39 (70,9%) пациенток, резекции прямой кишки у 10 (18,2%), резекции магистральных сосудов у 13 (23,6%).

Среди 11 (20%) пациенток, которым была выполнена оптимальная циторедукция во время операции по поводу рецидива РЯ, остаточная опухоль локализовалась в области малого таза у 3 (5,5%), по брюшине у 3 (5,5%), в брыжейке тонкой кишки у 2 (3,6%), по капсуле печени у 1 (1,8%), в забрюшинных лимфатических узлах у 2 (3,6%) пациенток.

Повторные операции всегда связаны с более высоким риском осложнений. Всего интраоперационные осложнения отмечены у 20 (36,4%) пациенток (Таблица 26).

Таблица 26 – Интраоперационные осложнения у больных, оперированных по поводу рецидива РЯ I–IV стадий

Осложнение	n	%
Вскрытие просвета мочевого пузыря	3	5,5
Травма мочеточника	2	3,6
Травма магистрального сосуда	14	25,5
Травма диафрагмы	1	1,8

Как следует из таблицы 26, наиболее частым интраоперационным осложнением была травма одного из магистральных сосудов (25,5%). Вероятно, это связано с высокой частотой (83,6%) выполнения лимфаденэктомии.

Характеристика после операционных осложнений представлена в таблице 27.

Таблица 27 –Послеоперационные осложнения у больных с рецидивами РЯ I–IV стадии

Осложнение	n	%
Clavien-Dindo II		
Пневмония	1	1,8
Раневая инфекция	3	5,5
Лимфоррея	14	25,5
Clavien-Dindo IIIВ		
Несостоятельность межкишечного анастомоза	1	1,8
Кишечная непроходимость	1	1,8
Релапаротомия по поводу кровотечения	3	5,5

Осложнения IIIВ степени отмечены у 5 (9,1%) пациенток. Остальные осложнения были купированы консервативно и не требовали повторных хирургических вмешательств и/или пребывания пациенток в отделении интенсивной терапии. Послеоперационной летальности не зарегистрировано.

4.3. Метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов у пациенток с рецидивами рака яичников I–IV стадий

Морфологическое исследование забрюшинных лимфатических узлов было выполнено у 51 (92,7%) пациентки: среди них 11 (21,6%) проведена системная лимфаденэктомия, 35 (68,6%) циторедуктивная лимфаденэктомия и 5 (9,8%) только диагностическая лимфаденэктомия (биопсия). Частота изученных и метастатически пораженных лимфатических узлов каждой группы представлена в таблице 28.

Таблица 28 – Частота метастатического поражения различных групп лимфатических узлов у больных с рецидивами РЯ I–IV стадий

Уровень лимфатических узлов	Изучено n (%)	Поражено n (%) (валидный)
I	42 (82,4%)	23 (54,8%)
II	40 (78,4%)	30 (75%)
III	37 (72,5%)	29 (78,4%)
IV	35 (68,6%)	24 (58,5%)

Как следует из таблицы 28, наиболее часто отмечалось метастатическое поражение лимфатических узлов II и III группы. Однако на полученные результаты потенциально могло повлиять то, что использовались различные методы верификации (от лимфодиссекции до биопсии). Анализ в отдельных подгруппах был невозможен в связи с недостаточным объемом выборки.

Среди 51 пациентки, которым была выполнена морфологическая верификация поражения тазовых лимфатических узлов, их поражение по данным КТ и МРТ было заподозрено у 22 (43,1%). При гистологическом исследовании частота выявления метастазов составила 90,2% (n=46). Таким образом, КТ и МРТ с внутривенным контрастированием не является достоверным методом диагностики метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов у пациенток с рецидивами РЯ I–IV стадий.

Как было установлено в предыдущей главе, при лечении больных РЯ III–IV стадии метастазы в лимфатических узлах были выявлены у 104 (65,8%)

пациенток. При рецидивах РЯ поражение забрюшинных лимфатических узлов отмечается достоверно чаще — 46 (90,2%) и 104 (65,8%), ($p=0,001$).

Также мы изучили характер распространения РЯ в брюшной полости у пациенток с наличием и отсутствием метастазов в забрюшинных лимфатических узлах (Таблица 29). Данный анализ проведен только для подгруппы 51 пациентки, у которых выполняли морфологическую верификацию метастазов в лимфоузлах.

Таблица 29 – Характер распространения опухоли по брюшной полости при рецидиве РЯ I–IV стадий в зависимости от поражения забрюшинных лимфатических узлов

Характеристика распространения заболевания	Нет метастатического поражения забрюшинных лимфоузлов n=5 (9,8%)	Есть метастатическое поражение забрюшинных лимфоузлов n=46 (90,2%)
Рецидив в культе влагалища	2 (40%)	10 (21,7%)
Рецидив в области малого таза	3 (60%)	14 (30,4%)
Метастатические узлы по диафрагме	0	7 (15,2%)
Метастазы в селезенке	0	6 (13%)
Метастазы в паховых лимфоузлах	0	6 (13%)
Асцит	3 (60%)	14 (30,4%)
Метастазы в лимфоузлах брыжейки тонкой или толстой кишки	0	17 (37%)
Поражение капсулы печени	0	5 (10,9%)
Поражение культы большого сальника	3 (60%)	4 (8,9%)
Канцероматоз брюшины	3 (60%)	18 (39,1%)
Поражение паренхимы печени	0	3 (6,5%)

Как следует из таблицы 29, несмотря на недостаточный объем группы пациенток без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах для достоверного сравнения, отмечена выраженная тенденция к более значительному распространению заболевания у пациенток с поражением забрюшинных лимфатических узлов при рецидиве РЯ I–IV стадий. Чаще отмечались: метастазы по поверхности диафрагмы, в селезенке, печени, паховых лимфатических узлах, лимфоузлах брыжейки тонкой кишки. Исключение составляли рецидивы в

области культы влагалища, малого таза, в области культы большого сальника, что, однако, может косвенно характеризовать нерадикальность первичного хирургического лечения.

Мы проанализировали также вид (платиночувствительный, платинорезистентный и платинорезистентный) рецидивов у пациенток с наличием и отсутствием поражения тазовых лимфатических узлов (Таблица 30).

Таблица 30 – Вид рецидивов в зависимости от наличия метастазов в забрюшинных лимфатических узлах

Вид рецидива	Нет метастазов в тазовых лимфоузлах n (%)	Есть метастазы в тазовых лимфоузлах n (%)
Платиночувствительный	3 (60%)	38 (82,6%)
Платинорезистентный	2 (40%)	4 (8,7%)
Платинорезистентный	0	4 (8,7%)

Отсутствие платинорезистентных рецидивов в группе пациенток без поражения забрюшинных лимфатических узлов является интересной находкой, которая, однако требует подтверждения на более репрезентативной выборке.

4.4. Отдаленные результаты лечения пациенток с рецидивами рака яичников I–IV стадий

Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 30,8 мес (от 7,5 до 67,1 мес), 3-летняя ОВ — 67,4% с момента лечения по поводу рецидива РЯ I–IV стадий (Рисунок 28).

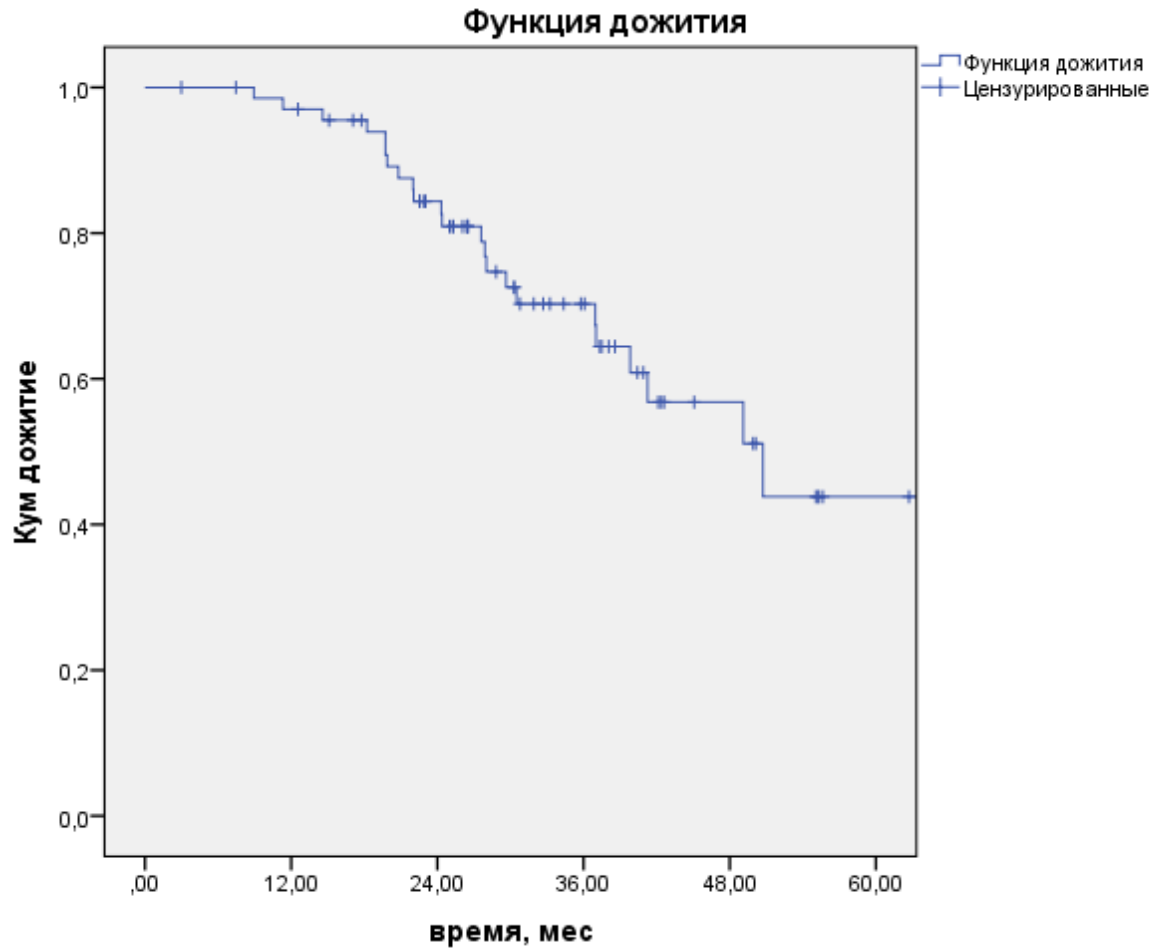


Рисунок 28 – ОВ пациенток с рецидивами РЯ I–IV стадий с момента лечения рецидива

ВБП в исследуемой группе составила 27,6% с момента лечения рецидива РЯ I–IV стадии (Рисунок 29).

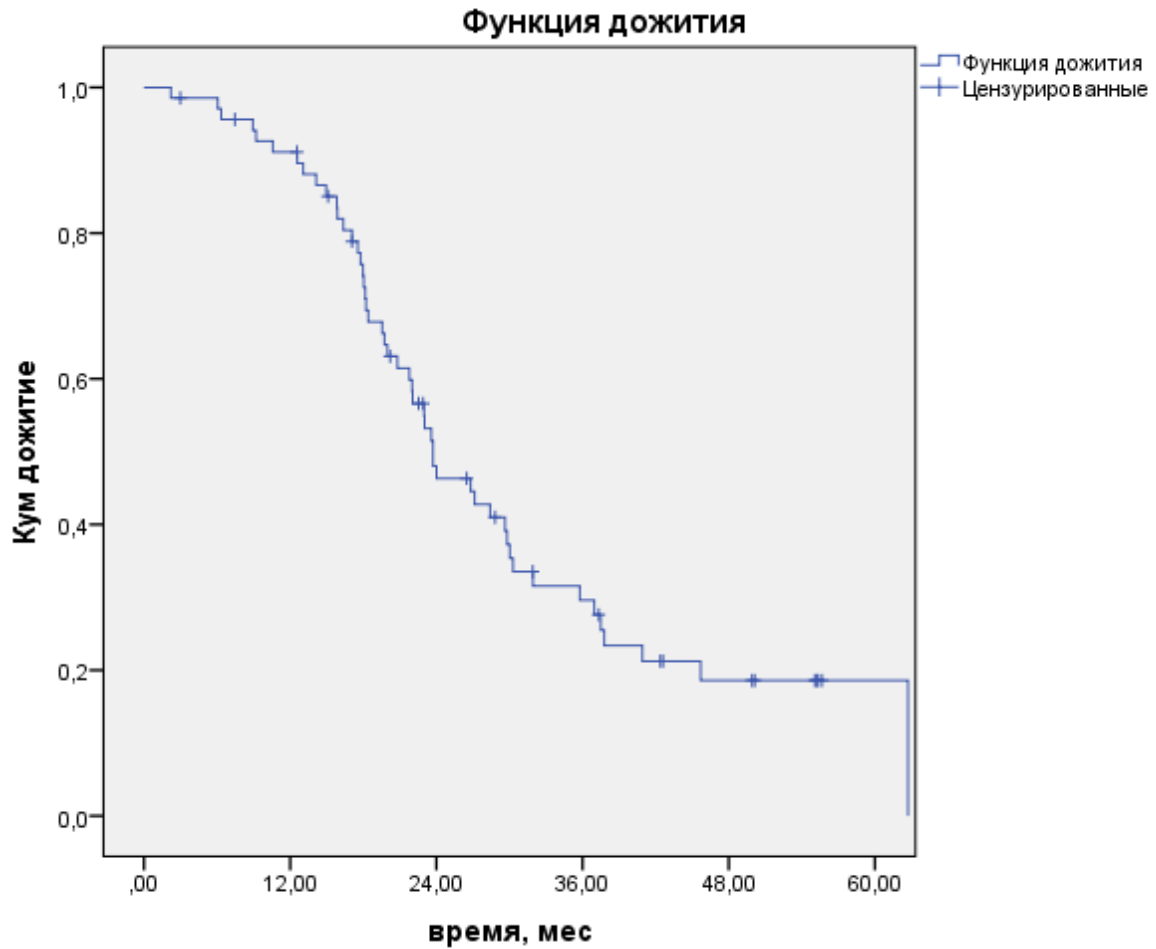


Рисунок 29 – ВБП пациенток с рецидивами РЯ I–IV стадий

Среди 46 (26,1%) пациенток, у которых во время операции по поводу рецидива было подтверждено наличие метастазов в тазовых лимфатических узлах и выполнено их удаление с целью максимальной циторедукции, у 12 (26,1%) в дальнейшем повторно отмечено прогрессирование в зоне удаленных и подтвержденных метастатических лимфоузлов. Только у 1 больной после хирургического лечения рецидива метастазы в тазовых лимфоузлах были единственным проявлением заболевания; во время операции по поводу рецидива ей выполняли циторедуктивную лимфаденэктомию.

Мы также сравнили выживаемость больных с рецидивами РЯ I–IV стадий в зависимости от проведения повторного хирургического лечения (Рисунок 30).

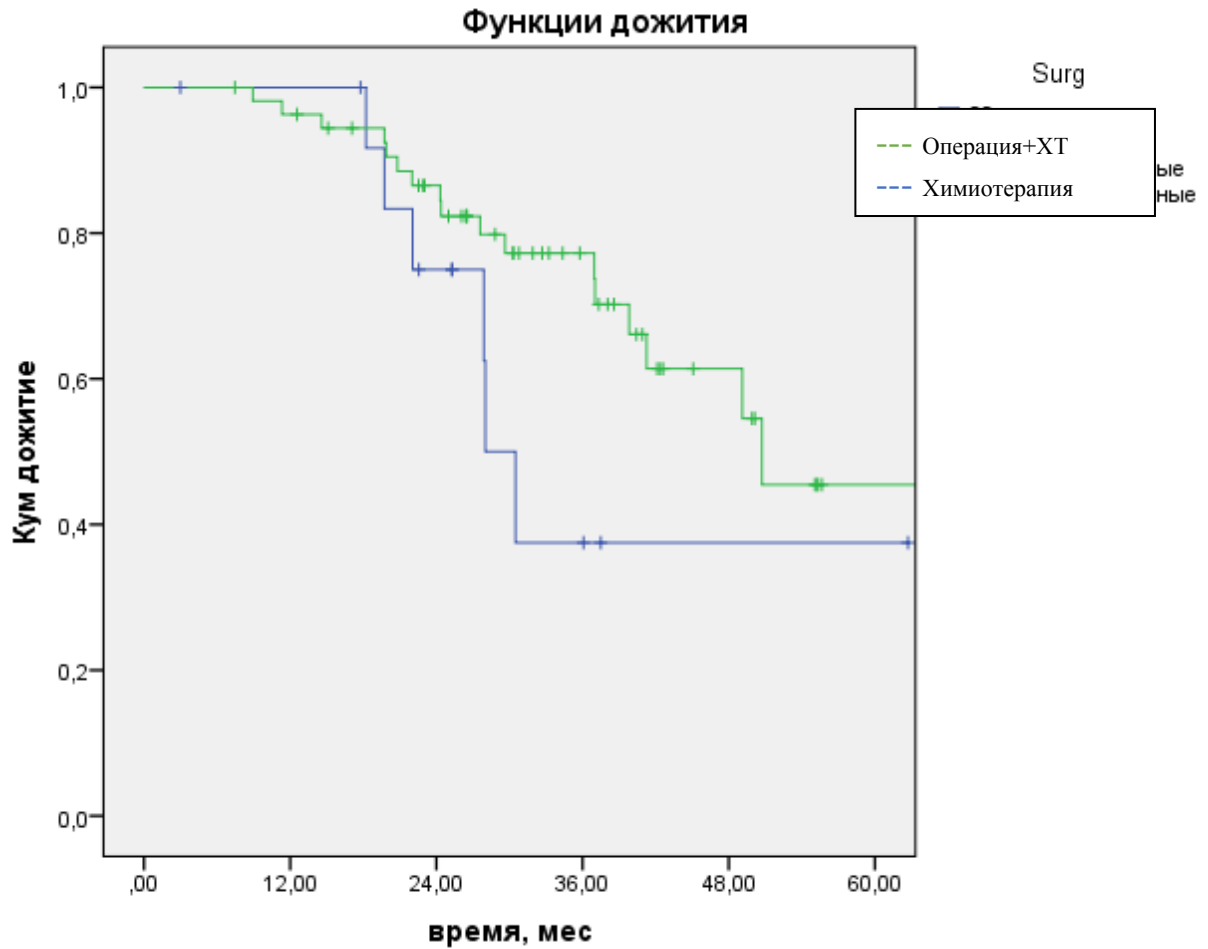


Рисунок 30 – ОВ пациенток с рецидивами РЯ I–IV стадий в зависимости от хирургического лечения рецидива

Отмечена тенденция к более высокой 3-летней ОВ в группе пациенток, которым были выполнены операции: 73,7% (операция + ХТ) и 37,5% (у больных которым проводилась только ХТ), однако она не достигла статистической достоверности ($p=0,131$). ВБП в этих подгруппах представлена на рисунке 31.

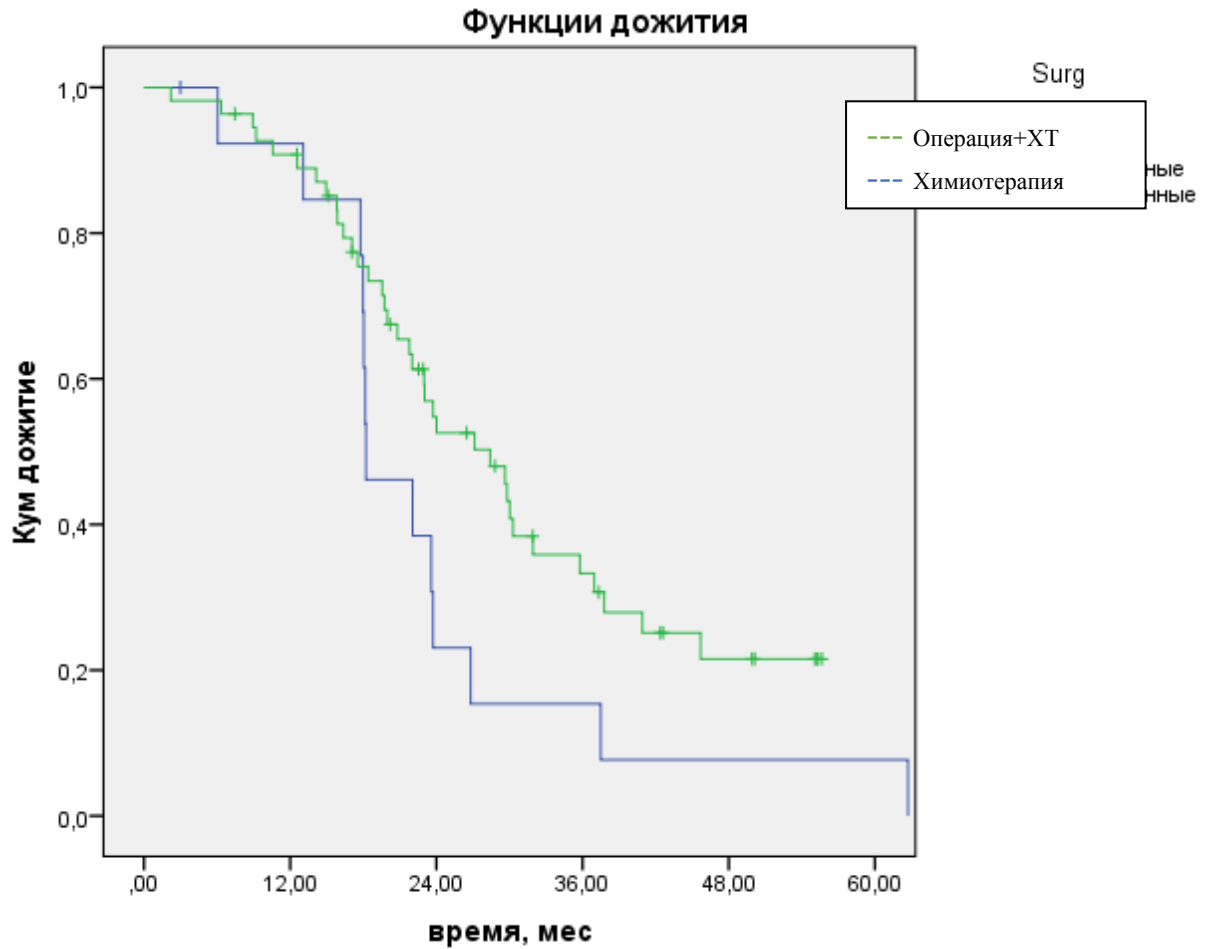


Рисунок 31 – ВБП пациенток с рецидивами РЯ I–IV стадии в зависимости от проведения хирургического лечения по поводу рецидива

Тенденция к увеличению показателя 3-летней ВБП в группе оперированных пациенток была более выраженной: 30,7% и 7,7%, однако она также не достигла статистической достоверности ($p=0,07$), вероятно, в связи с небольшой численностью пациенток группы без хирургического лечения.

Мы также провели анализ факторов, которые могли повлиять на ОВ больных с рецидивами РЯ (Таблица 31).

Таблица 31 – Данные однофакторного анализа прогностических параметров ОВ у больных с рецидивами РЯ

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Возраст	0,965	0,916–1,017	0,183
ИМТ	0,947	0,886–1,013	0,112
ЕСОГ	0,653	0,378–1,129	0,127
Стадия FIGO	0,932	0,809–1,075	0,335
Сроки до развития рецидива	0,824	0,361–1,883	0,647

Химиотерапия после первичной операции	1,933	0,645–5,793	0,239
Хирургическое лечение рецидива	0,491	0,191–1,261	0,139
Химиотерапия перед операцией по поводу рецидива	2,058	0,669–6,331	0,208
Количество линий химиотерапии	2,749	1,059–7,138	0,038
Первичная нерадикальная операция	0,881	0,357–2,177	0,784
Полная или оптимальная циторедукция при рецидиве РЯ	2,477	0,928–6,612	0,07
Выполнение лимфодиссекции	0,606	0,197–1,864	0,383
Вариант выполнения лимфодиссекции	1,09	0,655–1,813	0,741
Наличие метастазов в тазовых или парааортальных лимфатических узлах	0,576	0,13–2,561	0,469
Уровень поражения лимфатических узлов	1,072	0,544–2,11	0,841
Чувствительность к препаратам платины	1,152	0,578–2,298	0,687

Как следует из таблицы 31, выполнение системной лимфаденэктомии с лечебной целью может быть оправдано у больных рецидивами РЯ I–IV стадий, которым возможно проведение полной циторедукции и которые получили не более одной линии ХТ по поводу рецидива заболевания.

Мы провели анализ влияния тех же факторов на ВБП (Таблица 32).

Таблица 32 – Данные однофакторного анализа прогностических параметров ВБП у больных с рецидивами РЯ I–IV стадий

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Возраст	0,98	0,953–1,008	0,161
ИМТ	0,979	0,942–1,019	0,299
ECOG	0,615	0,414–0,015	0,017
Стадия FIGO	1,009	0,914–1,113	0,865
Сроки до развития рецидива	0,69	0,389–1,226	0,206
Химиотерапия после первичной операции	1,643	0,788–3,422	0,185
Хирургическое лечение рецидива	0,549	0,284–1,061	0,074
Химиотерапия перед операцией по поводу рецидива	1,297	0,653–2,577	0,457
Количество линий химиотерапии	2,379	0,938–6,035	0,068
Первичная нерадикальная операция	0,94	0,494–1,788	0,85
Полная или оптимальная циторедукция при рецидиве РЯ	1,483	0,711–3,09	0,293

Выполнение лимфодиссекции	1,135	0,441–2,923	0,792
Вариант выполнения лимфодиссекции	1,049	0,756–1,456	0,776
Наличие метастазов в тазовых или парааортальных лимфатических узлах	1,135	0,441–2,923	0,792
Уровень поражения лимфатических узлов	1,076	0,698–1,659	0,739
Чувствительность к препаратам платины	1,266	0,778–2,062	0,342

Как следует из таблицы 32, только статус ECOG оказывал достоверное влияние на риск дальнейшего прогрессирования заболевания или смерти пациенток. Ни поражение забрюшинных лимфатических узлов, ни выполнение системной лимфаденэктомии достоверно не изменяли этот параметр.

4.5. Обсуждение

Мы установили, что у пациенток с рецидивами РЯ I–IV стадии поражение тазовых и парааортальных лимфатических узлов отмечается достоверно чаще (90,2%), чем в группе с первичным заболеванием, даже при распространенных (III–IV) стадиях (72,9%). Различия в частоте морфологически верифицированного поражения забрюшинных лимфатических узлов составили 24,4% ($p=0,001$).

Применение классификации D. Querlu позволило нам установить, что наиболее часто у больных рецидивами РЯ отмечаются метастазы во II и III уровнях — у 75 и 78,4% соответственно. Столь высокий риск метастатического поражения тазовых и парааортальных лимфатических узлов необходимо учитывать при построении плана первичного комбинированного лечения. Таким образом, системная лимфаденэктомия I–IV уровней является важной диагностической процедурой для больных рецидивами РЯ.

Одной из выявленных проблем было отсутствие достоверных рентгенологических признаков поражения забрюшинных лимфатических узлов. По данным предоперационного обследования только у 22 (43,1%) пациенток было подозрение на поражение забрюшинных лимфатических узлов, в то время как по данным морфологического исследования оно было выявлено у 90,2%. Это может

указывать на необходимость более детального предоперационного обследования пациенток с рецидивами РЯ и на необходимость выполнения лимфодиссекции при вторичных циторедуктивных операциях у отобранной группы больных.

При анализе факторов, ассоциированных с ОВ больных с рецидивами РЯ, было обнаружено, что только проведение не более одной линии ХТ до операции по поводу рецидива имело достоверное положительное влияние ($p=0,038$). Это говорит о необходимости тщательной селекции пациенток для выполнения повторных хирургических вмешательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всем мире вопрос выполнения лимфаденэктомии у больных РЯ остается дискуссионным по сей день. Крупные исследования демонстрируют как возможность улучшения отдаленных результатов лечения за счет профилактического удаления тазовых и парааортальных лимфоузлов [24], так и отсутствие эффекта от расширения объема операции [36]. Вероятно, это в первую очередь обусловлено значительной долей субъективных факторов, которые присутствуют в любых хирургических исследованиях. Это делает анализ опыта отдельных клиник более актуальным, нежели в других разделах клинических исследований.

В то же время, актуальность проблемы нельзя отрицать. Морфологическая верификация метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов не входит в стандарты диагностики больных РЯ и выполняется только в отдельных клиниках. Частота выявления метастатического поражения тазовых и парааортальных лимфатических узлов в нашем исследовании (76,7%) является высокой и коррелирует с данными авторов, которые выполняли подобные работы — 75% по данным Bachmann С. с соавт. [9; 10], 70,5% по данным Gasimli К. с соавт. [29] и 72,9% у Eoh К.Ж. с соавт. [26]. Таким образом, выполнение системной лимфаденэктомии — важная диагностическая процедура у больных РЯ III–IV стадии.

Согласно полученным в нашей работе данным, выполнение только диагностической лимфаденэктомии (биопсии) не является оптимальным методом верификации поражения забрюшинных лимфатических узлов: у 76,7% пациенток метастазы верифицированы при системной лимфаденэктомии и у 47,4% при диагностической лимфаденэктомии ($p < 0,0001$). Схожие результаты были получены в исследовании Eoh К.Ж. с соавт. [26]: метастазы были верифицированы у 72,9% пациенток при лимфодиссекции и у 53,2% при биопсии ($p = 0,011$).

Нами впервые была использована классификация D. Querlu для определения частоты метастатического поражения различных групп лимфатических коллекторов. Это позволило получить новую информацию о характере

распространения РЯ III–IV стадии и риске поражения различных групп лимфатических узлов. У 56,9% пациенток в нашем исследовании определялось поражение как тазовых, так и парааортальных лимфатических узлов. Схожие показатели — 57% — отмечены в исследовании Gasimli с соавт., основанном на анализе данных 218 пациенток из межинститутской базы данных [26, 29]. Общая частота выявления метастазов в парааортальных лимфатических узлах в группе системной лимфаденэктомии в нашей работе достигала 72,4%. Это несколько выше, чем в исследовании Bachmann С. с соавт. — 54,8% [10]. Более того, у больных РЯ III–IV стадии метастазы наиболее часто определялись в лимфатических узлах III группы. Таким образом, можно говорить о том, что подвздошные лимфатические узлы, несмотря на анатомическую близость, не являются основной зоной метастазирования для РЯ.

Таким образом, использование классификации D. Querlu позволяет провести более тщательный и достоверный анализ уровней выполнения лимфаденэктомии, позволяет определить самые частые локализации метастазов в забрюшинных лимфатических узлах. Наша работа показала, что фактор лимфаденэктомии не оказывает влияния на ОВ и БРВ в общей группе пациенток. Однако, при первичных циторедуктивных операциях при достижении оптимальной циторедукции (R0-1) системная лимфаденэктомия имеет благоприятное прогностическое значение. Это может служить обоснованием для выполнения расширенной системной лимфаденэктомии I–IV уровней по классификации D. Querlu у пациенток, которым интраоперационно установлена возможность достижения первичной полной или оптимальной циторедукции (R 0-1).

Кроме того, выполнение системной лимфаденэктомии I–IV уровней имеет высокое диагностическое значение и является единственным методом, который позволяет установить истинную распространенность метастатического поражения тазовых и парааортальных лимфоузлов у больных РЯ III–IV стадии. При этом, проведенный нами анализ показал, что КТ и МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием позволяет выявить метастазы РЯ в забрюшинных

лимфатических узлах всего у 19,6% больных. В нашей работе при морфологической верификации метастазы в лимфатических узлах выявлены у 40–50% пациенток (в зависимости от варианта лимфаденэктомии), у которых изменения по данным КТ отсутствовали. Схожие выводы были сделаны в исследовании Eoh K.J. с соавт. [26], хотя частота выявления подозрительных на поражение лимфатических узлов была выше: у 58,3% пациенток по данным КТ, у 72,9% больных метастазы были гистологически верифицированы при выполнении лимфодиссекции.

Впервые мы провели детальный анализ роли лимфаденэктомии у больных РЯ III–IV стадии в зависимости от ключевых факторов: выполнения полной или оптимальной циторедукции, проведения первичных или интервальных циторедуктивных операций, уровня и варианта лимфаденэктомии. Системная лимфаденэктомия была важной диагностической процедурой как при первичной, так и при интервальной циторедуктивной операции.

Поиск подгруппы больных РЯ, для которых выполнение системной лимфаденэктомии может иметь более высокое лечебное значение, производился и другими авторами. Наиболее крупное ретроспективное исследование, в котором изучалась роль «лимфодиссекции» у больных РЯ, основано на анализе данных 4 360 пациенток из базы данных SEER. Следует отметить, что термин «лимфодиссекция» цитируется другими авторами вместо системной лимфаденэктомии. Исследователям не удалось выделить подгруппу пациенток, у которых выполнение «лимфодиссекции» оказывало бы достоверное влияние на ОВ, хотя они указывают на возможную прогностическую роль данного параметра и его ценность для стадирования. Тем не менее, в общей исследуемой группе различия в ОВ между группой «лимфодиссекции» и группой сравнения были близки к достоверности (44 и 49 мес; $p=0,055$). Возможно, при выделении подгруппы пациенток, которым была выполнена полная первичная циторедукция, эти различия могли быть более выраженными [21]. При выделении подгруппы пациенток, которым была выполнена первичная оптимальная циторедукция, достоверное повышение ОВ также было продемонстрировано в ретроспективном

анализе Ercelep O. с соавт, включившем 378 пациенток. Медиана ОВ составила 57 и 92 мес. соответственно, различия были статистически достоверны [27]. С другой стороны, после интервальных циторедуктивных операций, по данным проведенного Schwartz L. с соавт. ретроспективного анализа данных многоцентрового исследования 101 пациентки, ОВ достоверно не различалась при выполнении «лимфодиссекции», как и в нашем исследовании [60].

То, что «лимфодиссекция» может иметь роль только при условии достижения полной циторедукции, ранее отмечали также Vachmann C. с соавт. На основании опыта лечения 157 пациенток они отметили, что влияние метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов на отдаленные результаты лечения увеличивается с уменьшением объема остаточной опухоли [11]. Подобные наблюдения говорят о том, что решение вопроса о выполнении системной лимфаденэктомии (лимфодиссекции) с лечебной целью следует принимать только интраоперационно, когда есть уверенность в возможности достижения полной циторедукции.

Частота развития рецидива РЯ после расширенных операций в тазовых и парааортальных лимфоузлах в нашем исследовании была относительно низкой — 15,4%, при этом только у 3,7% пациенток это было единственной зоной поражения. По данным литературы, частота выявления изолированных метастазов в забрюшинных лимфатических узлах может достигать 17,6%, однако нам не удалось подтвердить эти данные [26]. Тем не менее, в нашей работе в группе больных РЯ III–IV стадий, которым была выполнена полная циторедукция и системная лимфаденэктомия I–IV уровня, ни в одном наблюдении не отмечено прогрессирования в тазовых или парааортальных лимфоузлах.

Проведение системной лимфаденэктомии I–IV уровня в нашем исследовании было ассоциировано с достоверным повышением риска интраоперационных осложнений: с 16,6 до 37,2% ($p=0,001$). При этом основной прирост осложнений был за счет кровотечений, связанных с травмами магистральных сосудов. Схожие данные были получены другими авторами. В работе Gunakan с соавт. частота интраоперационных осложнений возростала с 8,5

до 18,9% ($p=0,005$) при выполнении «лимфодиссекции» [32]. Данные о частоте после операционных осложнений значительно разнятся в работах других авторов. Так, Maggioni A. с соавт. не отметили достоверных различий в частоте интра- и п/о в зависимости от выполнения «лимфодиссекции», однако объем интраоперационной кровопотери был в 2 раза выше при выполнении «лимфодиссекции»: 600 мл по сравнению с 300 мл, $p<0,0001$ [42]. Harter с соавт. отметили не только достоверное повышение кровопотери при выполнении «лимфодиссекции» (650 мл по сравнению с 500 мл, $p<0,001$), но и числа п/о, требующих повторных операций (12,6 и 6,5%, $p=0,01$), послеоперационной летальности (3,1 и 0,9%, $p=0,049$) [36]. В исследовании Ditto A. с соавт. только у 2 из 124 пациенток отмечены интраоперационные осложнения: травма магистрального сосуда и повреждение обтураторного нерва. Еще у 3 были клинически значимые кровотечения в раннем послеоперационном периоде. Также отмечены специфичные для «лимфодиссекции» осложнения: лимфорей, образование лимфокист у 11 (8,9%) [23]. Можно заключить, что выполнение «лимфодиссекции», как по результатам нашего исследования, так и по данным других авторов, повышает риск интра- и п/о. Вопрос о том, компенсируется ли этот риск преимуществами более детального стадирования и возможного преимущества в выживаемости в отдельных подгруппах, должен быть отмечен в рамках более крупных анализов.

В нашем исследовании представлен редкий материал выполнения лимфаденэктомии у пациенток с рецидивами РЯ. Данные литературы по этому вопросу ограничены единичными ретроспективными исследованиями и клиническими наблюдениями. Так, Nagano H. с соавт. продемонстрировал клиническое наблюдение полной циторедукции у пациентки с рецидивом РЯ и множественными метастазами в забрюшинных лимфатических узлах. Проявлений заболевания у пациентки не было на протяжении более 4 лет с момента операции [46].

Преимущество выполнения «лимфодиссекции» у больных с рецидивами РЯ также было показано в ретроспективном исследовании Panici P.V. с соавт [49].

Безусловно, подобные наблюдения говорят о том, что «лимфодиссекция» может приносить значительную выгоду отдельным пациенткам, но вопрос о четкой формулировке показаний остается до сих пор нерешенным. Так, Vogani G. с соавт. на основании анализа результатов лечения 35 пациенток продемонстрировали, что только «лимфодиссекция», но не циторедуктивная лимфаденэктомия у больных с изолированными рецидивами РЯ в забрюшинных лимфатических узлах, приводит к достоверному повышению ОВ [15]. Такая группа женщин является высокоселективной, а набор материала для полноценного рандомизированного исследования представляется маловероятным.

Поражение забрюшинных лимфатических узлов в нашем исследовании было выявлено у подавляющего большинства пациенток — 90,2% — с рецидивами РЯ. При этом КТ органов брюшной полости с контрастированием позволила установить метастазы в забрюшинных лимфатических узлах всего у 43,1% больных. Столь высокую частоту поражения лимфатических узлов можно трактовать как признак большого значения лимфогенного пути метастазирования у больных РЯ. При анализе в соответствии с классификацией D. Querlu наиболее часто поражались II (у 75% пациенток) и III (у 78,4%) группы лимфатических узлов. Поражение I (у 54,8%) и IV (у 58,5%) групп лимфатических узлов также встречалось более чем у половины пациенток.

Таким образом, возможно рассматривать только системную лимфаденэктомию всех четырех уровней лимфатических коллекторов как лечебную и диагностическую процедуру у больных РЯ III–IV стадии. В общей исследуемой группе больных с рецидивами РЯ выполнение системной лимфаденэктомии не привело к достоверному повышению ОВ в нашем исследовании (ОР 0,606; 95% ДИ 0,197–1,864, $p=0,383$), вероятно, это связано с необходимостью учитывать дополнительные клинические факторы и выделять прогностические подгруппы, что было технически невозможно в рамках проведенной работы с учетом объема исследуемой группы. В нашем исследовании системная лимфаденэктомия I–IV уровне лимфатических узлов по классификации D. Querlu была выполнена только 8 пациенткам с рецидивами РЯ,

что могло обусловить отсутствие определяемого преимущества в отдаленных результатах лечения.

При анализе прогностических факторов общей и БРВ больных рецидивами РЯ в нашей работе было установлено достоверное ухудшение результатов лечения у пациенток, которым до повторной операции проводили более одной линии ХТ. Таким образом, выполнение системной лимфаденэктомии с лечебной целью может быть оправдано у больных рецидивами РЯ, которым возможно выполнение полной циторедукции и которые получили не более одной линии ХТ по поводу рецидива заболевания. При этом обосновано выполнение только тотальной тазовой и парааортальной «лимфодиссекции», т.е. системной лимфаденэктомии I–IV уровней. При дальнейших исследованиях необходимо акцентировать внимание именно на этой подгруппе пациенток.

Таким образом, нами была детально изучена частота метастазирования РЯ в различные группы забрюшинных лимфатических узлов у пациенток РЯ III–IV стадий при первичном обследовании и комбинированном лечении, а также при рецидивах после стандартных подходов к лечению РЯ I–IV стадий, были определены оптимальные методы диагностики их поражения. Также было установлено достоверное повышение ОБ при выполнении системной лимфаденэктомии I–IV уровня у пациенток, которым была проведена первичная полная или оптимальная циторедукция. Дальнейшие исследования должны быть сфокусированы на выявлении дополнительных подгрупп больных, которые могут получить преимущество от удаления забрюшинных лимфатических узлов.

ВЫВОДЫ

1. Несмотря на успехи КТ, МРТ органов брюшной полости с контрастированием, ведущим методом установления метастазов РЯ III–IV стадий и его рецидива в забрюшинных узлах является гистологическое исследование. Рентгенологические методы исследования в когорте обследованных нами больных позволили установить метастазы в забрюшинных лимфатических узлах у 19,6% больных, при манифестации заболевания и у 43,1% при рецидивах РЯ I–IV стадий. При гистологическом анализе частота выявления метастазов составила 65,8 и 90,2% соответственно ($p=0,005$).

2. Применение классификации D. Querleu et al., 2008 г. позволяет отчетливо определить частоту метастатического поражения во всех четырех уровнях забрюшинных лимфатических узлов при РЯ III–IV стадий, систематизировать объем расширенных операций и определить прогноз заболевания в зависимости от уровня и варианта лимфаденэктомии.

3. Системная лимфаденэктомия I–IV уровня имеет максимальное диагностическое значение. Благодаря этой процедуре показано, что у больных РЯ III–IV стадии наиболее часто (у 72,1%) отмечаются метастазы в III группе лимфатических узлов, а у больных рецидивами РЯ во II (у 75%) и III (у 78,4%) группах.

4. Системная лимфаденэктомия I–IV уровня является важным этапом первичного хирургического вмешательства только у пациенток, у которых достигнута полная и оптимальная циторедукция (R 0-1). 3-летняя ОВ больных РЯ III–IV стадии при этом объеме расширенной операции достигает 100%, а у пациенток, которым, была выполнена только стандартная циторедукция в объеме R0-1 — 61,5% ($p=0,023$).

5. Характер прогрессирования РЯ III–IV стадии после радикального комбинированного лечения не зависит от поражения тазовых и парааортальных лимфатических узлов, выполнения системной или циторедуктивной лимфаденэктомии.

6. Расширенные операции достигением полной циторедукции с системной лимфаденэктомией при рецидивах РЯ I–IV стадии более оправданы у больных, которым ранее была проведена только первая линия ХТ. При проведении двух и более линий ОВ снижается более чем в 2 раза: ОР 2,749: 95% ДИ 1,059–7,138, $p=0,038$. Выполнение системной лимфаденэктомии в общей когорте больных с рецидивами РЯ не приводит к повышению ОВ ($p=0,383$).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БРВ — безрецидивная выживаемость

ВБП — выживаемость без прогрессирования

ДИ — доверительный интервал

ЗНО — злокачественное новообразование

КТ — компьютерная томография

МРТ — магнитно-резонансная томография

ОВ — общая выживаемость

ОР — отношение рисков

п/о — послеоперационные

ПМЗНО — первично-множественные злокачественные новообразования

ПХТ — полихимиотерапия

ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная компьютерная томография

РЯ — рак яичников

ХТ — химиотерапия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беришвили, А.И. Расширенные и комбинированные операции в комплексном лечении рака яичников III–IV стадий: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.14/Беришвили Александр Ильич. — М., 2001. — 21 с.
2. Берлев, И.В. Циторедуктивные операции с перитонэктомией у больных раком яичников: технические аспекты и непосредственные результаты / И.В. Берлев, А.М. Беляев, А.М. Карачун и др. // Вопросы онкологии. — 2018. — Т. 64, №3. — С. 345–352.
3. Брюсов, П.Г. Эффективность повторных расширенных циторедуктивных операций с использованием аргоноплазменной коагуляции в комбинированном лечении рецидива рака яичников / П.Г. Брюсов, А.И. Мелько, З.А. Чаус и др. // Вестник РОНЦ им. НН Блохина РАМН. — 2010. — Т. 21, №4. — С. 9–14.
4. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, В.Г. Петрова. — Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — Филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2019. — 250 с.
5. Молчанов, С.В. Диссеминированный рак яичников: возможности хирургического лечения (обзор литературы) / С.В. Молчанов, Л.А. Коломиец // Сибирский онкологический журнал. — 2014. — № 5. — С. 54–59.
6. Нечушкина, В.М. Хирургическое лечение рака яичников ранних стадий / В.М. Нечушкина, К.Ю. Морхов, З.Т. Абдурагимова и др. // Современная онкология. — 2018. — Т. 20, №2. — С. 61–65.
7. Хохлова, С.В. Новый взгляд на лечение рака яичников / С.В. Хохлова // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2010. — №1. — С. 68–71.
8. McEvoy, A. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Female Pelvic Cavity / A. McEvoy, M. Tetrokalashvili // StatPearls [Internet]. — Treasure Island (FL). — 2020.
9. Bachmann, C. Incidence and Impact of Lymph Node Metastases in Advanced Ovarian Cancer: Implications for Surgical Treatment / C. Bachmann, R. Bachmann, F. Fend et al. // J Cancer. — 2016. — Vol. 7. — №15. — P. 2241–2246.

10. Bachmann, C. Prevalence and distribution pattern of nodal metastases in advanced ovarian cancer / C. Bachmann, R. Bachmann, B. Kraemer et al. // *Mol Clin Oncol.* — 2016. — Vol. 5. — №4. — P. 483–487.

11. Bachmann, C. Nodal status — its impact on prognosis in advanced ovarian cancer / C. Bachmann, S. Bachmann, T. Fehm et al. // *J Cancer Res Clin Oncol.* — 2012. — Vol. 138. — №2. — P. 261–267.

12. Bagade, S. PET/MRI evaluation of gynecologic malignancies and prostate cancer / S. Bagade, K. Fowler, J. Schwarz et al. // *Seminars in nuclear medicine.* — 2015. — Vol. 45. — P. 293–303.

13. Berek, J.S. Lymph node-positive stage IIIC ovarian cancer: a separate entity? / J.S. Berek // *Int J Gynecol Cancer.* — 2009. — Vol. 19. — P. S18–20.

14. Blanchard, P. Isolated lymph node relapse of epithelial ovarian carcinoma: outcomes and prognostic factors / P. Blanchard, A. Plantade, C. Pages et al. // *Gynecol Oncol.* — 2007. — Vol. 104. — №1. — P. 41–45.

15. Bogani, G. The addition of lymphadenectomy to secondary cytoreductive surgery in comparison with bulky node resection in patients with recurrent ovarian cancer / G. Bogani, U. Leone Roberti Maggiore, V. Chiappa et al. // *Int J Gynaecol Obstet.* — 2018. — Vol. 143. — №3. — P. 319–324.

16. Bristow, R.E. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis / R.E. Bristow, R.S. Tomacruz, D.K. Armstrong et al. // *J Clin Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — №5. — P. 1248–1259.

17. Cass, I. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas / I. Cass, A.J. Li, C.D. Runowicz et al. // *Gynecologic oncology.* — 2001. — Vol. 80. — №1. — P. 56–61.

18. Chan, J.K. Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients / J.K. Chan, E.G. Munro, M.K. Cheung et al. // *Obstetrics & Gynecology.* — 2007. — Vol. 109. — №1. — P. 12–19.

19. Chang, S.J. Analysis of para-aortic lymphadenectomy up to the level of the renal vessels in apparent early-stage ovarian cancer / S.J. Chang, R.E. Bristow, H.S. Ryu // *J Gynecol Oncol.* — 2013. — Vol. 24. — №1. — P. 29–36.

20. Chang, S.J. Prognostic significance of systematic lymphadenectomy as part of primary debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer / S.J. Chang, R.E. Bristow, H.S. Ryu // *Gynecol Oncol.* — 2012. — Vol. 126. — №3. — P. 381–386.

21. Cheng, A. Survival Analysis of Lymph Node Resection in Ovarian Cancer: A Population-Based Study / A. Cheng, J. Lang // *Front Oncol.* — 2020. — Vol. 10. — P. 355.

22. Clavien, P.A. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P.A. Clavien, J. Barkun, M. L. de Oliveira et al., // *Ann Surg.* — 2009. — Vol. 250. — №2. — P. 187–196.

23. Ditto, A. Systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy in early stage epithelial ovarian cancer: a prospective study / A. Ditto, F. Martinelli, C. Reato et al. // *Ann Surg Oncol.* — 2012. — Vol. 19. — №12. — P. 3849–3855.

24. Du Bois, A. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials / A. Du Bois, A. Reuss, P. Harter et al. // *Journal of clinical oncology.* — 2010. — Vol. 28. — №10. — P. 1733–1739.

25. Dubernard, G. Lymph node spread in stage III or IV primary peritoneal serous papillary carcinoma / G. Dubernard, P. Morice, A. Rey et al. // *Gynecol Oncol.* — 2005. — Vol. 97. — №1. — P. 136–141.

26. Eoh, K.J. Role of systematic lymphadenectomy as part of primary debulking surgery for optimally cytoreduced advanced ovarian cancer: Reappraisal in the era of radical surgery / K.J. Eoh, J.Y. Lee, J.W. Yoon et al. // *Oncotarget.* — 2017. — Vol. 8. — №23. — P. 37807–37816.

27. Ercelep, O. Association of lymphadenectomy and survival in epithelial ovarian cancer / O. Ercelep, M. Ozcelik, M. Gumus // *Curr Probl Cancer.* — 2019. — Vol. 43. — №2. — P. 151–159.

28. Erdem, B. Evaluation of Factors Affecting Lymph Node Metastasis in Clinical Stage I-II Epithelial Ovarian Cancer / B. Erdem, I.T. Yuksel, N. Peker et al. // *Oncol Res Treat.* — 2018. — Vol. 41. — №7–8. — P. 444–448.

29. Gasimli, K. Lymph Node Involvement Pattern and Survival Differences of FIGO IIIC and FIGO IIIA1 Ovarian Cancer Patients After Primary Complete Tumor Debulking Surgery: A 10-Year Retrospective Analysis of the Tumor Bank Ovarian Cancer Network / K. Gasimli, E.I. Braicu, M. Nassir et al. // *Ann Surg Oncol.* — 2016. — Vol. 23. — №4. — P. 1279–1286.

30. Gong, Y. Different imaging techniques for the detection of pelvic lymph nodes metastasis from gynecological malignancies: a systematic review and meta-analysis / Y. Gong, Q. Wang, L. Dong et al. // *Oncotarget.* — 2017. — Vol. 8 — №8. — P. 14107–14125.

31. Griffiths, C.T. Intensive surgical and chemotherapeutic management of advanced ovarian cancer / C.T. Griffiths, A.F. Fuller // *The Surgical clinics of North America.* — 1978. — Vol. 58. — №1. — P. 131–142.

32. Gunakan, E. Factors associated with surgical morbidity of primary debulking in epithelial ovarian cancer / E. Gunakan, Y.A. Tohma, M. Tunc et al. // *Obstet Gynecol Sci.* — 2020. — Vol. 63. — №1. — P. 64–71.

33. Staging Announcement: FIGO Cancer Committee // *Gynecol Oncol.* — 1986. — Vol. 25. — P. 383–385.

34. Han, S. Performance of pre-treatment (1)(8)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for detecting metastasis in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis / S. Han, S. Woo, C.H. Suh et al. // *J Gynecol Oncol.* — 2018. — Vol. 29. — №6. — P. e98.

35. Harter, P. How to manage lymph nodes in ovarian cancer / P. Harter, F. Heitz, B. Ataseven et al. // *Cancer.* — 2019. — Vol. 125. — P. 4573–4577.

36. Harter, P. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms / P. Harter, J. Sehouli, D. Lorusso et al. // *N Engl J Med.* — 2019. — Vol. 380. — №9. — P. 822–832.

37. Kitajima, K. Performance of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent ovarian cancer: comparison with integrated FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT / K. Kitajima, K. Murakami, E. Yamasaki et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. — 2008. — Vol. 35. — №8. — P. 1439–1448.

38. Kleppe, M. Understanding Lymphatic Drainage Pathways of the Ovaries to Predict Sites for Sentinel Nodes in Ovarian Cancer / M. Kleppe, A.C. Kraima, R.F. Kruitwagen et al. // *Int J Gynecol Cancer*. — 2015. — Vol. 25. — №8. — P. 1405–1414.

39. Kubik-Huch, R.A. Value of (18F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma / R.A. Kubik-Huch, W. Dorffler, G.K. von Schulthess et al. // *Eur Radiol*. — 2000. — Vol. 10. — №5. — P. 761–767.

40. Legge, F. Epithelial ovarian cancer relapsing as isolated lymph node disease: natural history and clinical outcome / F. Legge, M. Petrillo, V. Adamo et al. // *BMC cancer*. — 2008. — Vol. 8. — №1. — P. 367.

41. Lynch, F.W. A clinical review of 110 cases of ovarian carcinoma / F.W. Lynch // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. — 1936. — Vol. 32. — №5. — P. 753–777.

42. Maggioni, A. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis / A. Maggioni, P. Benedetti Panici, T. Dell'Anna et al. // *Br J Cancer*. — 2006. — Vol. 95. — №6. — P. 699–704.

43. Meigs, J.V. Tumors of the female pelvic organs / J.V. Meigs: Macmillan — 1934.

44. Mikami, M. Role of lymphadenectomy for ovarian cancer / M. Mikami // *Journal of gynecologic oncology*. — 2014. — Vol. 25. — №4. — P. 279–281.

45. Morice, P. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications / P. Morice, F. Joulie, S. Camatte et al. // *J Am Coll Surg*. — 2003. — Vol. 197. — №2. — P. 198–205.

46. Nagano, H. Recurrent ovarian cancer with multiple lymph nodes metastases successfully treated with lymphadenectomy as secondary cytoreductive surgery: A case report / H. Nagano, M. Muraoka, K. Takagi // *Int J Surg Case Rep.* — 2014. — Vol. 5. — №7. — P. 412–415.

47. Negishi, H. Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer / H. Negishi, M. Takeda, T. Fujimoto et al. // *Gynecol Oncol.* — 2004. — Vol. 94. — №1. — P. 161–166.

48. Panici, P.B. Role of lymphadenectomy in ovarian cancer / P.B. Panici, R. Angioli // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* — 2002. — Vol. 16. — №4. — P. 529–551.

49. Panici, P.B. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial / P.B. Panici, A. Maggioni, N. Hacker et al. // *Journal of the National Cancer Institute.* — 2005. — Vol. 97. — №8. — P. 560–566.

50. Panici, P.B. Role of lymphadenectomy in ovarian cancer / P.B. Panici, R. Angioli // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* — 2002. — Vol. 16. — №4. — P. 529–551.

51. Peham, H. *Operative gynecology* / H. Peham, I. Amreich: JB Lippincott Company. — 1934.

52. Pemberton, F.A. Carcinoma of the ovary / F.A. Pemberton // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* — 1940. — Vol. 40. — №5. — P. 751–763.

53. Piver, M.S. Preoperative and intraoperative evaluation in ovarian malignancy / M.S. Piver, J.J. Barlow // *Obstet Gynecol.* — 1976. — Vol. 48. — №3. — P. 312–315.

54. Prat, J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum / J. Prat // *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* — 2014. — Vol. 124. — №1. — P. 1–5.

55. Querleu, D. Classification of radical hysterectomy / D. Querleu, C.P. Morrow // *The lancet oncology.* — 2008. — Vol. 9. — №3. — P. 297–303.

56. Roger, N. Should pelvic and para-aortic lymphadenectomy be different depending on histological subtype in epithelial ovarian cancer? / N. Roger, Y. Zafrani, C. Uzan et al. // *Annals of surgical oncology*. — 2008. — Vol. 15. — №1. — P. 333–338.

57. Rutledge, F. Chemotherapy for advanced ovarian cancer / F. Rutledge, B.C. Burns // *American journal of obstetrics and gynecology*. — 1966. — Vol. 96. — №6. — P. 761–772.

58. Sahin, H. Does the primary route of spread have a prognostic significance in stage III non-serous epithelial ovarian cancer? / H. Sahin, M.M. Meydanli, M.E. Sari et al. // *Journal of ovarian research*. — 2018. — Vol. 11. — №1. — P. 21.

59. Sala, E. Recurrent ovarian cancer: use of contrast-enhanced CT and PET/CT to accurately localize tumor recurrence and to predict patients' survival / E. Sala, M. Kataoka, N. Pandit-Taskar et al. // *Radiology*. — 2010. — Vol. 257. — №1. — P. 125–134.

60. Schwartz, L. Impact of Pelvic and Para-aortic Lymphadenectomy in Advanced Ovarian Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy / L. Schwartz, S. Schrot-Sanyan, C. Brigand et al. // *Anticancer Res*. — 2015. — Vol. 35. — №10. — P. 5503–5509.

61. Shaw, W.F. Wertheim's hysterectomy for carcinoma of the cervix.: the results of seventy-six hysterectomies performed five or more years ago / W.F. Shaw // *The Lancet*. — 1927. — Vol. 210. — №5428. — P. 538–540.

62. Sugiyama, T. Detection of lymph node metastasis in ovarian carcinoma and uterine corpus carcinoma by preoperative computerized tomography or magnetic resonance imaging / T. Sugiyama, T. Nishida, K. Ushijima et al. // *J Obstet Gynaecol (Tokyo 1995)*. — 1995. — Vol. 21. — №6. — P. 551–556.

63. Suppiah, S. Systematic review on the accuracy of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography/magnetic resonance imaging in the management of ovarian cancer: Is functional information really needed? / S. Suppiah, W.L. Chang, H.A. Hassan et al. // *World journal of nuclear medicine*. — 2017. — Vol. 16. — №3. — P. 176.

64. Suzuki, M. Lymph node metastasis in stage I epithelial ovarian cancer / M. Suzuki, M. Ohwada, T. Yamada et al. // *Gynecol Oncol.* — 2000. — Vol. 79. — №2. — P. 305–308.

65. Takeshima, N. Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors / N. Takeshima, Y. Hirai, K. Umayahara et al. // *Gynecol Oncol.* — 2005. — Vol. 99. — №2. — P. 427–431.

66. Tempany, C.M. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities--report from the Radiological Diagnostic Oncology Group / C.M. Tempany, K.H. Zou, S.G. Silverman et al. // *Radiology.* — 2000. — Vol. 215. — №3. — P. 761–767.

67. Vinnicombe, S.J. Normal pelvic lymph nodes: evaluation with CT after bipedal lymphangiography / S.J. Vinnicombe, A.R. Norman, V. Nicolson et al. // *Radiology.* — 1995. — Vol. 194. — №2. — P. 349–355.

68. Wang, F. Apparent Diffusion Coefficient Histogram Analysis for Assessing Tumor Staging and Detection of Lymph Node Metastasis in Epithelial Ovarian Cancer: Correlation with p53 and Ki-67 Expression / F. Wang, Y. Wang, Y. Zhou et al. // *Mol Imaging Biol.* — 2019. — Vol. 21. — №4. — P. 731–739.

69. Wertheim, E. Zur frage der radicaloperation beim uteruskrebs / E. Wertheim // *Archiv für Gynäkologie.* — 1900. — Vol. 61. — №3. — P. 627–668.

70. Yuan, Y. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis / Y. Yuan, Z.X. Gu, X.F. Tao et al. // *Eur J Radiol.* — 2012. — Vol. 81. — №5. — P. 1002–1006.

71. Zhou, J. The effect of lymphadenectomy on survival and recurrence in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis / J. Zhou, G. Shan, Y. Chen // *Jpn J Clin Oncol.* — 2016. — Vol. 46. — №8. — P. 718–726.

72. Zhou, J. Risk factors for lymph node metastasis in ovarian cancer: Implications for systematic lymphadenectomy / J. Zhou, J.Y. Sun, S.G. Wu et al. // *Int J Surg.* — 2016. — Vol. 29. — P. 123–127.