

На правах рукописи

ЕГЕНОВ ОМАР АЛИЕВИЧ

**ПАРААОРТАЛЬНАЯ И ТАЗОВАЯ ЛИМФОДИССЕКЦИЯ В
КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВА РАКА ЯИЧНИКОВ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научные руководители:

доктор медицинских наук
профессор, академик РАН
доктор медицинских наук

Стилиди Иван Сократович
Тюляндина Александра Сергеевна

Официальные оппоненты:

Кедрова Анна Генриховна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

Покатаев Илья Анатольевич, доктор медицинских наук, руководитель службы химиотерапевтического лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «22» сентября 2022 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01 (Д 001.017.01), созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и степень ее разработанности

Рак яичников (РЯ) занимает лидирующее место по показателю смертности среди гинекологических злокачественных новообразований. Из-за отсутствия специфических симптомов на ранних стадиях заболевания более 2/3 случаев РЯ диагностируются на распространенных стадиях. Несмотря на радикальность первичной циторедуктивной операции и достаточно высокую частоту полных ответов на платиносодержащую химиотерапию (ХТ) 1-й линии, у 17–35 % пациенток с ранней стадией и у 30–75 % пациенток с РЯ поздней стадии развивается рецидив заболевания. Тазовая и абдоминальная брюшина являются наиболее частыми локализациями рецидива РЯ. Симультанное поражение лимфатических узлов (ЛУ) и других анатомических локализаций при рецидиве РЯ наблюдается в преобладающем большинстве случаев, частота изолированного поражения ЛУ при рецидиве РЯ в международной литературе составляет 12-37%.

В настоящее время химиотерапия по-прежнему является стандартным методом лечения рецидива РЯ, а роль хирургического лечения обсуждается на протяжении нескольких десятков лет. Min-Hyun В. и соавт. в недавно опубликованном мета-анализе 36-ти исследований сообщили, что полная повторная циторедукция значительно улучшает отдаленные результаты лечения больных с платиночувствительным рецидивом РЯ. Три проспективных рандомизированных исследования III фазы GOG 213, DESKTOP III, и SOC1/SGOG, в которых были представлены и опубликованы зрелые данные, продемонстрировали, что пациенты, перенесшие полную циторедукцию при рецидиве РЯ, имеют значительно более длительное время без прогрессирования (ВБП), чем пациенты, получившие только химиотерапию 2-ой линии по поводу 1-го платиночувствительного рецидива РЯ. Однако, были получены противоречивые данные о влиянии повторной циторедукции на продолжительность жизни (ПЖ). Авторы рандомизированного исследования GOG-213 сообщили, что даже выполнение полной циторедукции не улучшает результаты лекарственной терапии больных с первым платиночувствительным рецидивом РЯ. Напротив, результаты 2-х крупных рандомизированных исследований III фазы DESKTOP III и SOC1/SGOG не подтвердили результаты исследования GOG-213, согласно данным которых выполнение полной повторной циторедукции с последующей послеоперационной системной платиносодержащей химиотерапией достоверно улучшает показатели отдаленных результатов лечения по сравнению с только системной химиотерапией 2-ой линии при первом платиночувствительном рецидиве РЯ.

В упомянутых выше рандомизированных исследованиях не проводился подгрупповой анализ пациенток с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ, а в имеющихся

ретроспективных работах, ограниченных небольшим количеством включенных в исследование пациенток, не производился сравнительный анализ с контрольной когортой больных, получивших только лекарственное лечение без повторной циторедуктивной операции, в связи с чем изолированный рецидив в ЛУ до сих пор остается до конца не изученной и нерешенной проблемой.

Цель исследования

Оценить значение парааортальной и тазовой лимфодиссекции в комбинированном лечении рецидива РЯ с поражением ЛУ.

Задачи исследования

1. Оценить частоту метастатического поражения парааортальных и/или тазовых ЛУ при рецидиве РЯ.
2. Изучить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ.
3. Проанализировать отдаленные результаты лечения пациенток, получивших только системную химиотерапию в связи с поражением ЛУ при рецидиве РЯ.
4. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов группы хирургического лечения с контрольной когортой пациенток, получивших только системную химиотерапию по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ.
5. Разработать показания к хирургическому лечению при рецидиве РЯ с поражением ЛУ и создать алгоритм наиболее эффективного, безопасного метода лечения.

Методы и методология исследования

В ретроспективный анализ включены 214 пациенток, получивших лечение по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России с 2005 по 2020 г. Всем больным ранее было проведено комбинированное лечение по поводу первичного РЯ.

Платинорезистентный рецидив регистрировался при прогрессировании РЯ на фоне химиотерапии 1-ой линии или в течение 1-го месяца после ее завершения, а платинорезистентный и платиночувствительный рецидивы - если время с момента окончания первичного лечения и до развития рецидива РЯ составляло менее 6 мес. и более 6 мес. соответственно. Локорегионарный рецидив констатировался при метастатическом поражении регионарных (парааортальных и тазовых) ЛУ, капсулы печени и селезенки, культы резецированного большого сальника или первично неудаленного большого сальника, а также при рецидиве в зоне предыдущей операции. Отдаленное прогрессирование регистрировалось при наличии метастазов в паренхиме внутренних органов и/или нерегионарных ЛУ.

Первичная конечная точка исследования - время без прогрессирования, а вторичная конечная точка – продолжительность жизни. Статистическая гипотеза исследования: по данным литературы 1-летняя выживаемость без прогрессирования от момента регистрации рецидива у пациенток, получивших только лекарственное лечение по поводу рецидива РЯ, составляет 55%. Для опровержения нулевой гипотезы и увеличения данного показателя до 80% посредством выполнения хирургического лечения+системной химиотерапии (α -0,05; β -80%) необходимо включить в исследование 104 пациентки.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM®SPSS®Statistics v. 26) и программы Microsoft®Excel® 2010. Время с момента окончания первичного лечения и до развития рецидива РЯ определялось как бесплатиновый интервал. Время без прогрессирования рассчитывалось с момента начала лечения рецидива РЯ до даты последнего наблюдения пациентки без признаков болезни, прогрессирования заболевания или смерти. Продолжительность жизни рассчитывалась с момента начала лечения рецидива РЯ до даты смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Случаи, когда пациентка не умерла, и при этом не наблюдается прогрессирования заболевания, рассматривались как цензурированные события. Медианы сравнивали с использованием t-критерия Стьюдента и теста Манна-Уитни в зависимости от распределения признака количественных данных. Качественные данные сравнивались с использованием Хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера. При использовании данных статистических методов применялся 95% доверительный интервал и значение двустороннего «р». Статистически значимым различием считалось $p < 0,05$. Анализ выживаемости проводился по методу Каплана-Мейера. Сравнение групп больных по выживаемости проводилось с помощью лог-ранг теста. Для анализа факторов, оказывающих влияние на отдаленные результаты лечения, использовали регрессионный анализ Кокса.

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения пациенток ($n=123$), подвергнутых оперативному вмешательству при изолированном рецидиве в ЛУ и сочетанной форме рецидива РЯ.

Проанализирована частота изолированного поражения ЛУ при рецидиве РЯ и значимость повторной циторедуктивной операции в зависимости от объема оперативного вмешательства. Также проведен анализ отдаленных результатов хирургического лечения в зависимости от длительности бесплатинового интервала, количества рецидивных узлов, диаметра рецидивной опухоли, проведения химиотерапии перед оперативным вмешательством по поводу рецидива РЯ, диаметра остаточной опухоли после повторной циторедуктивной операции и типа оперативного вмешательства на лимфоколлекторах при рецидиве РЯ с

поражением ЛУ. В рамках однофакторного и многофакторного анализов идентифицированы прогностические факторы, оказавшие достоверное благоприятное влияние на время без прогрессирования и продолжительность жизни больных, подвергнутых оперативному вмешательству при рецидиве РЯ с поражением ЛУ.

Проводился анализ отдаленных результатов лечения пациенток (n=91), получивших только системную химиотерапию при изолированном рецидиве в ЛУ и сочетанной форме рецидива РЯ. В контрольной группе больных также проведен анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от типа рецидива РЯ (платиночувствительный или платинорезистентный), количества рецидивных узлов, диаметра рецидивной опухоли и эффекта химиотерапии 2-ой линии.

Данное исследование является первым в Российской Федерации и одним из крупнейших исследований в мире, в котором проводился сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных, подвергнутых комбинированному лечению (повторная циторедукция+системная химиотерапия) с контрольной когортой пациенток, получивших только химиотерапию 2-ой линии в связи с поражением ЛУ при рецидиве РЯ. В общей популяции включенных в исследование больных (n=214) с поражением ЛУ при рецидиве РЯ произведен однофакторный и многофакторный анализ параметров, которые, вероятно, могли оказать влияние на отдаленные результаты лечения, и идентифицированы факторы, статистически значимо благоприятно влияющие на время без прогрессирования и продолжительность жизни больных.

На основании проведенного анализа разработаны показания к хирургическому лечению при рецидиве РЯ, и создан алгоритм наиболее эффективного и безопасного метода лечения пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ, что позволит оптимизировать тактику лечения данной когорты больных.

Теоретическая и практическая значимость

В соответствии с результатами проведенного анализа, наиболее частой локализацией при лимфогенном прогрессировании РЯ являются парааортальные ЛУ - у 39,3% (84/214) больных. Вторым и третьим по частоте метастатического поражения при лимфогенном прогрессировании РЯ являлись – тазовые ЛУ и сочетанный рецидив в парааортальных и тазовых ЛУ – у 21% (45/214) и 10,3% (22/214) пациенток соответственно.

Сравнительный анализ отдаленных результатов комбинированного лечения (повторная циторедукция+химиотерапия) с контрольной группой пациенток, получивших только системную химиотерапию 2-ой линии при платиночувствительном рецидиве РЯ с поражением ЛУ, продемонстрировал, что полная повторная циторедукция в комбинации с системной химиотерапией приводят к улучшению отдаленных результатов лечения и может быть

рекомендована только при потенциальной осуществимости полной циторедукции, в противном случае наличие резидуальной опухоли любого диаметра нивелирует преимущество в выживаемости хирургического лечения и ухудшает прогноз. Хирургическое лечение платинорефрактерных и платинорезистентных рецидивов РЯ ухудшает прогноз и не сопровождается пролонгацией показателей отдаленных результатов лечения.

Пациентки с неполной циторедукцией продемонстрировали значимо худшие результаты по сравнению с группой химиотерапии, неполная повторная циторедукция не только ухудшает прогноз, но и отсрочивает начало системного лечения, что еще раз подчеркивает важность тщательной селекции пациенток и принятия взвешенных и обдуманных решений при планировании хирургического лечения. Исходя из анализа данных, полученных в нашей работе, следует отказаться от оперативного вмешательства при явной или сомнительной резектабельности рецидивной опухоли в объеме полной циторедукции без макроскопически определяемой остаточной опухоли.

Хирургия при изолированном рецидиве в ЛУ является безопасной, с минимальной кровопотерей, продолжительностью операции, коротким сроком госпитализации, низкой частотой органных резекций и послеоперационных осложнений, в сравнении с сочетанной формой рецидива РЯ. Также частота полных циторедукций в группе изолированного рецидива в ЛУ была достоверно выше: 86,62% против 53,4% у пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ, $p < 0,0001$. Профилактическое удаление непораженных лимфатических сосудов и узлов с окружающей жировой клетчаткой с соблюдением установленных анатомических границ парааортальной и/или тазовой диссекции является предпочтительным в сравнении только с селективным удалением макроскопически пораженных ЛУ. Полученные результаты и выводы в процессе написания диссертационной работы могут быть рекомендованы к практическому применению всем специалистам, вовлеченным в лечение рецидива РЯ.

Личный вклад

Автором самостоятельно проведён анализ отечественной и зарубежной литературы, касающейся проблемы лечения пациенток с рецидивом РЯ. Создана и наполнена база данных, разработан дизайн исследования. Статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов и оформление диссертационной работы проведены лично автором.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки») и направлению исследований п.4. «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний».

Положения, выносимые на защиту

1. Парааортальные и/или тазовые ЛУ являются наиболее частой локализацией при лимфогенном прогрессировании РЯ.
2. Хирургическое лечение при рецидиве РЯ оправдано только при платиночувствительном типе рецидива РЯ и возможности выполнения полной циторедукции. Оптимальная и неоптимальная циторедукции, несмотря на комбинацию с системной химиотерапией, ухудшают прогноз и не улучшают результаты только лекарственной терапии при рецидиве РЯ.
3. Системная парааортальная и/или тазовая лимфодиссекции с соблюдением установленных анатомических границ диссекции улучшает отдаленные результаты лечения по сравнению с селективной лимфодиссекцией только макроскопически пораженных ЛУ при платиночувствительном рецидиве РЯ.
4. Выполнение оперативного вмешательства при платинорезистентных и платинорезистентных рецидивах РЯ не оправдано, так как не приводит к пролонгации времени без прогрессирования и продолжительности жизни больных и не улучшает результаты только лекарственной терапии.

Внедрение результатов исследования

Разработанные рекомендации апробированы и внедрены в клиническую практику НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация

Апробация диссертационной работы состоялась 06 мая 2022 года на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии), онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 4, онкологического отделения хирургических методов лечения № 7 (гепатопанкреатобилиарной зоны), онкологического отделения хирургических методов лечения № 8 (онкогинекологии), онкологического отделения хирургических методов лечения № 3 (колопроктологии), онкологического отделения хирургических методов лечения № 5 (эндокринной онкологии), онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1, онкологического отделения хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По результатам диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста и состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Литературный указатель содержит 80 источников, 7 из которых принадлежат отечественным авторам; работы датированы в том числе 2022 г. Диссертационная работа иллюстрирована 34 таблицами и 74 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Включенные в окончательный анализ 214 пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ поделены на 2 основные группы: исследуемую группу составили больные (n=123 (57,5%)), подвергнутые повторной циторедуктивной операции в комбинации с системной химиотерапией, а в контрольную группу включены пациентки (n=91 (42,5%)), которым в связи с поражением ЛУ при рецидиве РЯ проводилась только химиотерапия 2-ой линии без оперативного вмешательства. Далее, в зависимости от локализации рецидива, пациентки распределены на подгруппы изолированного рецидива в ЛУ и сочетанной формы рецидива РЯ (Рисунок 1).

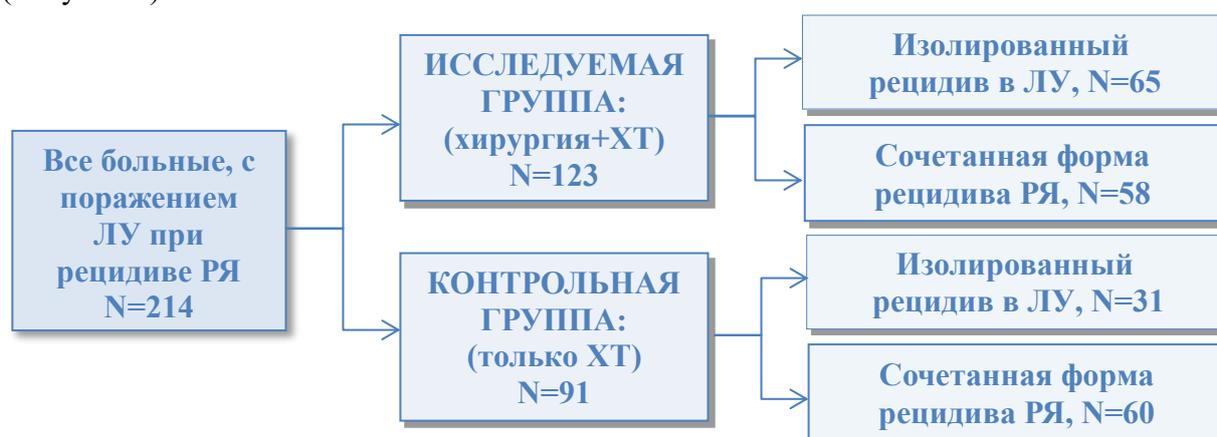


Рисунок 1 - Распределение больных по группам и подгруппам в зависимости от вида полученного лечения и локализации рецидива РЯ

Критерии включения: возраст до 75 лет, выполнение циторедуктивной операции или проведение только химиотерапии 2-ой линии без оперативного вмешательства по поводу изолированного рецидива в ЛУ или симультанного поражения ЛУ и других анатомических локализаций при рецидиве РЯ (сочетанная форма рецидива РЯ). Критерии исключения: отсутствие поражения ЛУ при рецидиве РЯ, первично-множественные злокачественные опухоли, рецидивы неэпителиальных опухолей яичников, наличие сопутствующей патологии в фазе декомпенсации и отсутствие информации о полученном лечении по поводу рецидива РЯ и даты последующего прогрессирования, смерти или последнего наблюдения.

Все повторные циторедуктивные операции в группе хирургического лечения рецидива РЯ выполнены срединным лапаротомным доступом. Полная повторная циторедукция констатировалась при выполнении оперативного вмешательства без макроскопически определяемой остаточной опухоли, а оптимальная и неоптимальная - при наличии после повторной циторедукции остаточной опухоли до 10 мм. и более 10 мм. в диаметре соответственно.

С целью определения адекватности выполненного оперативного вмешательства на лимфоколлекторах, пациентки также были поделены на подгруппу системной лимфодиссекции, которая подразумевала под собой не только удаление макроскопически пораженных ЛУ, но и моноблочная профилактическая диссекция непораженных лимфатических сосудов и узлов с окружающей жировой клетчаткой с соблюдением анатомических границ парааортальной и/или тазовой диссекций, установленных консенсусом группы специалистов по изучению онкогинекологии (GOG), и подгруппу селективной лимфодиссекции, подразумевающая как правило селективное удаление только макроскопически пораженных ЛУ.

Градация послеоперационных осложнений, развившихся в течение 30 дней после повторной циторедукции, осуществлялась в соответствии с классификацией Clavien–Dindo. Эффективность лекарственной терапии оценивалась посредством определения уровня маркера СА-125 и критерий RECIST 1.1., используемых в качестве оценки ответа солидных опухолей на проводимую терапию. Частота объективных ответов (полный или частичный) на лечение вычислялась как процент больных с полными и частичными ответами от общего числа больных с измеряемыми проявлениями заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристики исследуемой группы больных

Первым этапом мы оценили непосредственные и отдаленные результаты исследуемой группы больных, подвергнутых хирургическому лечению при рецидиве РЯ с поражением ЛУ. Медиана возраста в общей популяции исследуемой группы больных на момент рецидива равнялась 56-ти (24-75) годам. В большинстве случаев (93,5%, 115/123) пациентки имели удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0-1 баллов). Однако, в группе сочетанной формы рецидива РЯ больных с общим статусом по шкале ECOG 2 было значимо больше, чем в когорте изолированного поражения ЛУ: 12,1% (7/58) против 1,5% (1/65) соответственно, $p=0,036$. В таблице 1 представлены основные клинико-морфологические характеристики исследуемой группы больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ.

Таблица 1 - Характеристики исследуемой группы больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников

Признак	Все больные N=123	Изолированный рецидив в ЛУ N=65	Сочетанная форма рецидива РЯ N=58	p
Возраст, медиана (годы)	56 (24-75)	56 (38-71)	57 (24-75)	0,784
ECOG				
-0-1	115 (93,5%)	64 (98,5%)	51 (87,9%)	0,036*
-2	8 (6,5%)	1 (1,5%)	7 (12,1%)	
Стадия по FIGO				
- I-IIIВ	49 (39,8%)	26 (40,0%)	23 (39,7%)	0,793
- IIIС-IV	74 (60,2%)	39 (60,0%)	35 (60,3%)	
Гистологический тип:				
- Серозная аденокарцинома	108 (87,8%)	61 (93,8%)	47 (81%)	0,124
- Другие гистотипы	15 (12,2%)	4 (6,2%)	11 (19%)	
Степень злокачественности:				
-low grade	21 (17,1%)	10 (15,4%)	11 (19,0%)	0,712
-high grade	102 (82,9%)	55 (84,6%)	47 (81,0%)	
Бесплатиновый интервал, мес., медиана (диапазон)	18 (1-186)	19 (3-140)	16 (1-186)	0,738
Тип рецидива				
-платиночувствительный	111 (90,2%)	60 (92,3%)	51 (87,9%)	0,546
-платинорезистентный	12 (9,8%)	5 (7,7%)	7 (12,1%)	
Тип прогрессирования				
- опухолевый	24 (19,5%)	16 (24,6%)	8 (13,8%)	0,020*
- опухолевый+маркерный	99 (80,5%)	49 (75,5%)	50 (86,2%)	

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

У подавляющего большинства пациенток превалировала IIIС-IV стадии РЯ – у 60,2% (74/123), аденокарцинома серозного гистологического типа - у 89,4% (108/123), и высокая степень злокачественности опухоли - у 82,9% (102/123) больных. Медиана бесплатинового интервала составила 18 мес. в общей популяции пациенток. У подавляющего большинства пациенток (90,2%, 111/123) развился платиночувствительный рецидив РЯ, а платинорезистентный рецидив РЯ наблюдался только в 9,8% (12/123) наблюдений.

Непосредственные результаты хирургического лечения

Химиотерапия перед операцией по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ проведена 39,8% (49/123) больным. Полная повторная циторедукция достигнута у 87 (70,7%) из 123 больных. Частота полных циторедукций была достоверно выше в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ: 86,62% (56/65) против 53,4% (31/58) у пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ, $p < 0,0001$. Неполная циторедукция, которая констатировалась при наличии остаточной опухоли любого диаметра выполнена 36 (29,3%) из 123 больных. У 26 (72,2%) из 36 больных в группе неполной циторедукции диаметр остаточной опухоли после повторной

циторедукции превышал 10 мм. Низкий процент полных циторедукций в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ был ассоциирован с большей распространенностью опухолевого процесса, что препятствовало достижению полной циторедукции.

Системная лимфодиссекция с соблюдением анатомических границ парааортальной и/или тазовой диссекций статистически значимо чаще выполнялась в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ - 33 (50,7%) из 65 пациенток. Напротив, в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ достоверно чаще выполняли селективную лимфодиссекцию – 43 (74,1%) из 58 больных. В подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ, помимо операций на лимфоколлекторах, ожидаемо чаще выполняли комбинированные резекции вовлеченных в опухолевый процесс смежных органов. Медианы продолжительности операции и кровопотери были также ожидаемо выше у пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ. Трансфузия кровезаменителей также достоверно чаще производилась в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ. Релапаротомия по поводу развившихся послеоперационных осложнений произведена 5 (4,1%) из 123 больных.

Частота интраоперационных осложнений была статистически значимо выше в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ: 39,7% (23/58) против 9,2% (6/65) в подгруппе изолированного рецидива РЯ в ЛУ, $p < 0,0001$. Высокая частота интраоперационных осложнений в основном была ассоциирована с более частым развитием интраоперационного кровотечения в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ: 36,2% (21/58) против 7,7% (5/65) в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ, $p < 0,0001$. Значимых различий по частоте послеоперационных осложнений в обеих подгруппах не отмечено. Основные характеристики хирургического лечения пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Характеристики хирургического лечения пациенток с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников

Признак	Все больные N=123	Изолированный рецидив в ЛУ N=65	Сочетанная форма рецидива РЯ N=58	p
Предоперационная ХТ: -нет -да	74 (60,2%) 49 (39,8%)	40 (61,5%) 25 (38,5%)	34 (58,6%) 24 (41,4%)	0,741
Объем повторной циторедукции: -полная -неполная	87 (70,7%) 36 (29,3%)	56 (86,6%) 9 (13,8%)	31 (53,4%) 27 (46,6%)	<0,0001*
Диаметр остаточной опухоли, мм. -1-10 - более 10	10/36 (27,8%) 26/36 (72,2%)	1/9 (11,1%) 8/9 (88,9%)	9/27 (33,3%) 18/27 (66,7%)	0,392

Количество рецидивных узлов: - до 5 узлов - более 5 узлов	79 (64,2%) 44 (35,8%)	58 (89,2%) 7 (10,8%)	21 (36,2 %) 37 (63,8%)	<0,0001*
Системная лимфодиссекция	48 (39,0%)	33 (50,7%)	15 (25,8%)	0,009*
Селективная лимфодиссекция	75 (60,9%)	32 (49,2%)	43 (74,1%)	0,009*
Резекции смежных органов	75 (61,0%)	21 (32,3%)	54 (93,1%)	<0,0001*
Стома	4 (3,3%)	-	4 (6,9%)	0,047*
Продолжительность операции, мин., медиана (диапазон)	220 (60-540)	180 (60-360)	245 (70-540)	<0,0001*
Кровопотеря, мл., медиана (диапазон)	300 (30-5000)	200 (30-5000)	300 (70-5000)	0,002*
Трансфузия кровезаменителей	26 (21,1%)	5 (7,7%)	21 (36,2%)	<0,0001*
Релапаротомия	5 (4,1%)	1 (1,5%)	4 (6,9%)	0,187
Интраоперационные осложнения	29 (23,6%)	6 (9,2%)	23 (39,7%)	<0,0001*
Послеоперационные осложнения	49 (39,8%)	28 (43,1%)	21 (36,2%)	0,437
Койко-день в стационаре, медиана (диапазон)	10	8 (8-12)	14 (8-30)	<0,0001*
Послеоперационная летальность	2 (1,6%)	-	2 (3,4%)	0,220

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$); ХТ – химиотерапия; мм. - миллиметров

Длительность пребывания пациента в стационаре оказалась значимо дольше в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ: медиана 14 койко-дней против 8 койко дней в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ, $p = < 0,0001$. Необходимо обратить внимание на то, что ни у одной пациентки в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ не зарегистрировано послеоперационной летальности, тогда как в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ 2 (3,4 %) из 58 больных умерли в течение 30 дней после операции от развившихся осложнений.

Отдаленные результаты лечения исследуемой группы больных

Медиана наблюдения в общей популяции исследуемой группы больных равнялась 34,0 (диапазон 0,7-174,0) мес. Наибольший выигрыш в отдаленных результатах хирургического лечения отмечено у пациенток, подвергнутых полной повторной циторедукции в комбинации с системной химиотерапией: медиана времени без прогрессирования - 28,0 мес. против 10,0 мес., $p = < 0,0001$; медиана продолжительности жизни - 86,0 мес. против 29,0 мес. в когорте неполной циторедукции, $p = < 0,0001$ (Рисунок 2-3).

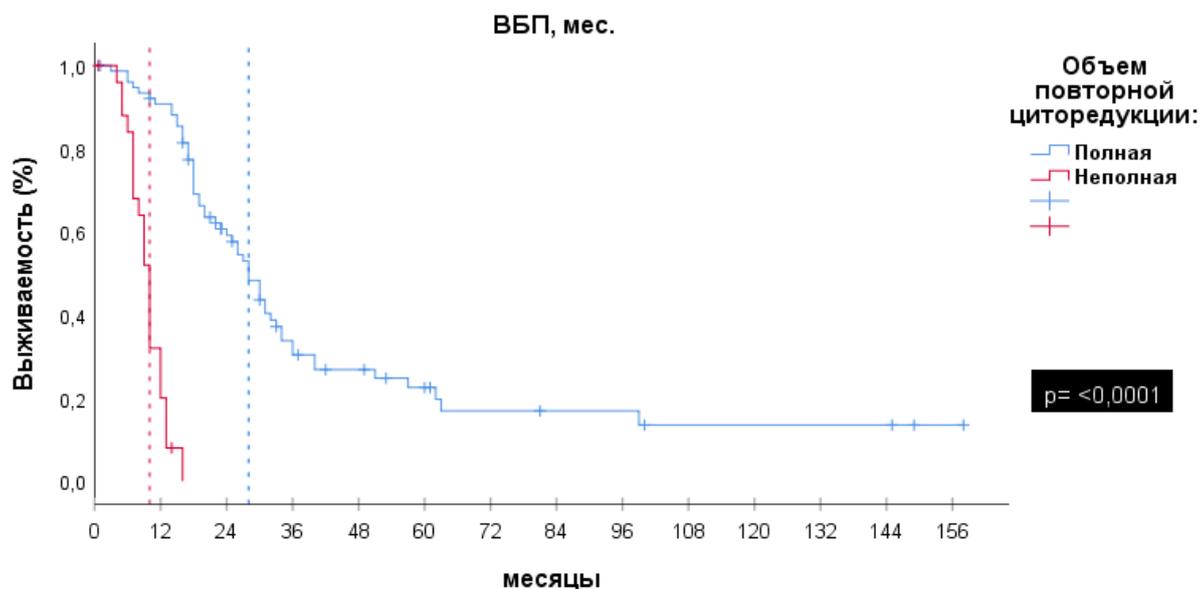


Рисунок 2 - Медиана времени без прогрессирования в общей популяции исследуемой группы пациенток в зависимости от объема повторной циторедукции

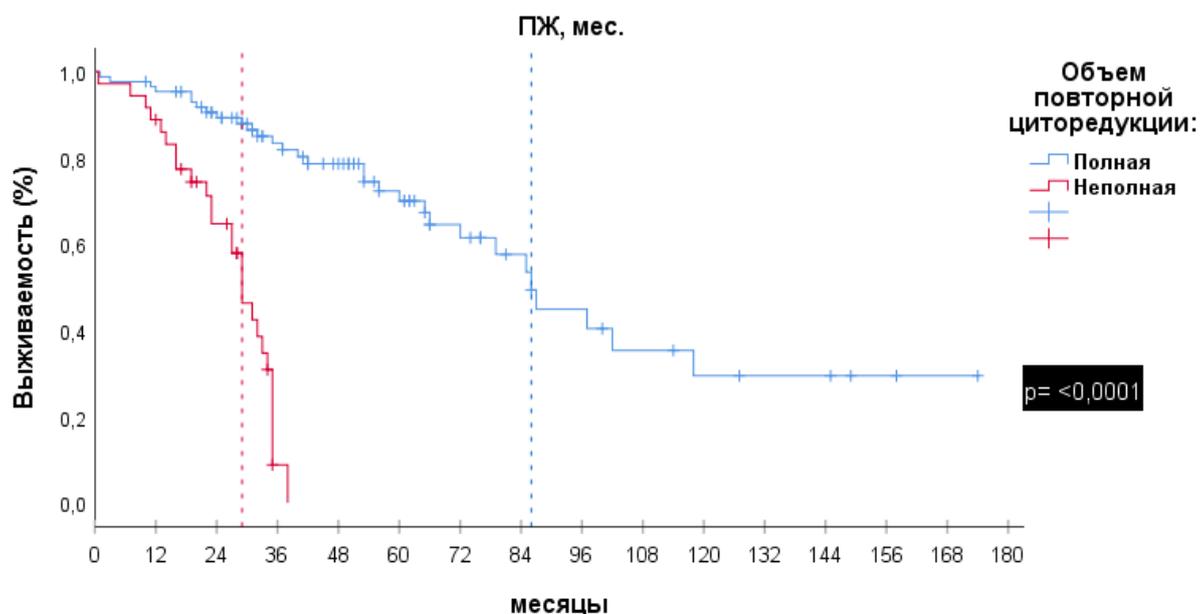


Рисунок 3 - Медиана продолжительности жизни в общей популяции исследуемой группы пациенток в зависимости от объема повторной циторедукции

Диаметр остаточной опухоли после повторной циторедукции не влиял на отдаленные результаты лечения. Медианы времени без прогрессирования были практически идентичными, и составили 8,0 мес. в подгруппе больных с остаточной опухолью до 10 мм. в диаметре, и 10,0 мес. в подгруппе пациенток с остаточной опухолью более 10 мм. в диаметре, $p=0,670$ (Рисунок 4).

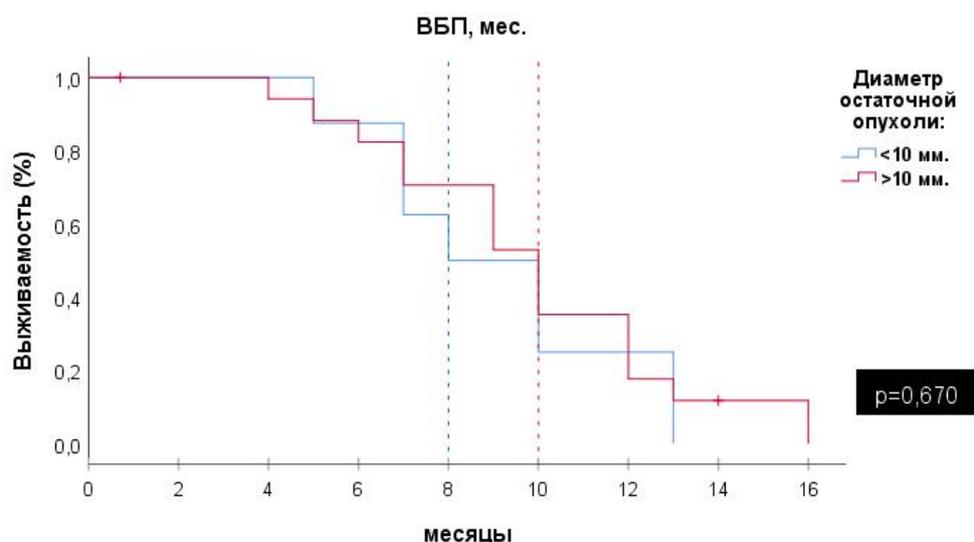


Рисунок 4 – Время без прогрессирования у пациенток с неполной повторной циторедукцией в зависимости от диаметра остаточной опухоли

Такая же тенденция отмечена и при анализе продолжительности жизни, медианы продолжительности жизни были совершенно одинаковыми в обеих подгруппах больных с неполной повторной циторедукцией и равнялись 29 мес., $p=0,794$ (Рисунок 5).

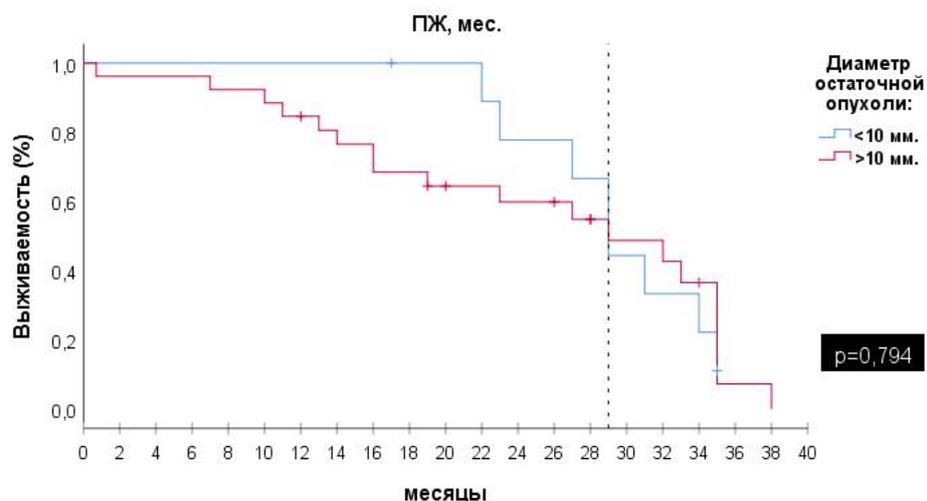


Рисунок 5 – Продолжительность жизни у пациенток с неполной повторной циторедукцией в зависимости от диаметра остаточной опухоли

Факторы, оказавшие благоприятное влияние на отдаленные результаты лечения в исследуемой группе больных (n=123)

В рамках исследования нами был проведен однофакторный и многофакторный анализы. Самостоятельное благоприятное влияние на время без прогрессирования при многофакторном анализе оказали следующие параметры: низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный тип рецидива, отсутствие маркерного рецидива РЯ, изолированный рецидив в ЛУ, полная повторная циторедукция и выполнение системной лимфодиссекции (Рисунок 6).

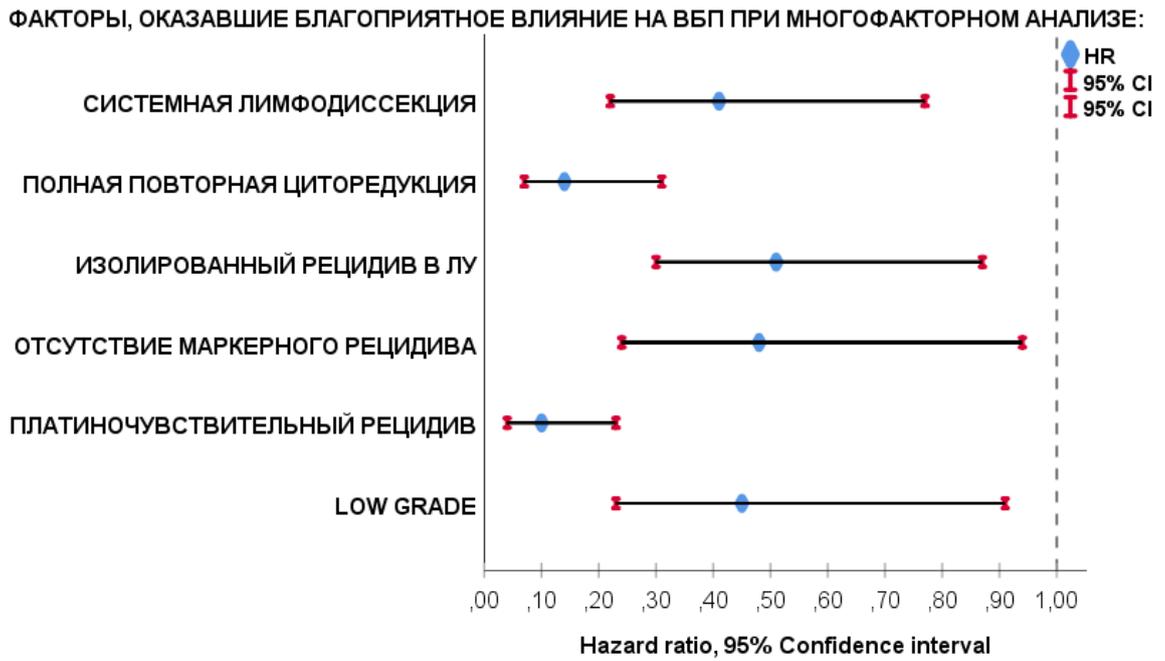


Рисунок 6 - Факторы, оказавшие благоприятное влияние на время без прогрессирования при многофакторном анализе в исследуемой группе больных

На продолжительность жизни достоверное самостоятельное благоприятное влияние при многофакторном анализе оказали: низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный тип рецидива, удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0-1 баллов) на момент выявления рецидива, изолированный рецидив в ЛУ и полная повторная циторедукция (Рисунок 7).

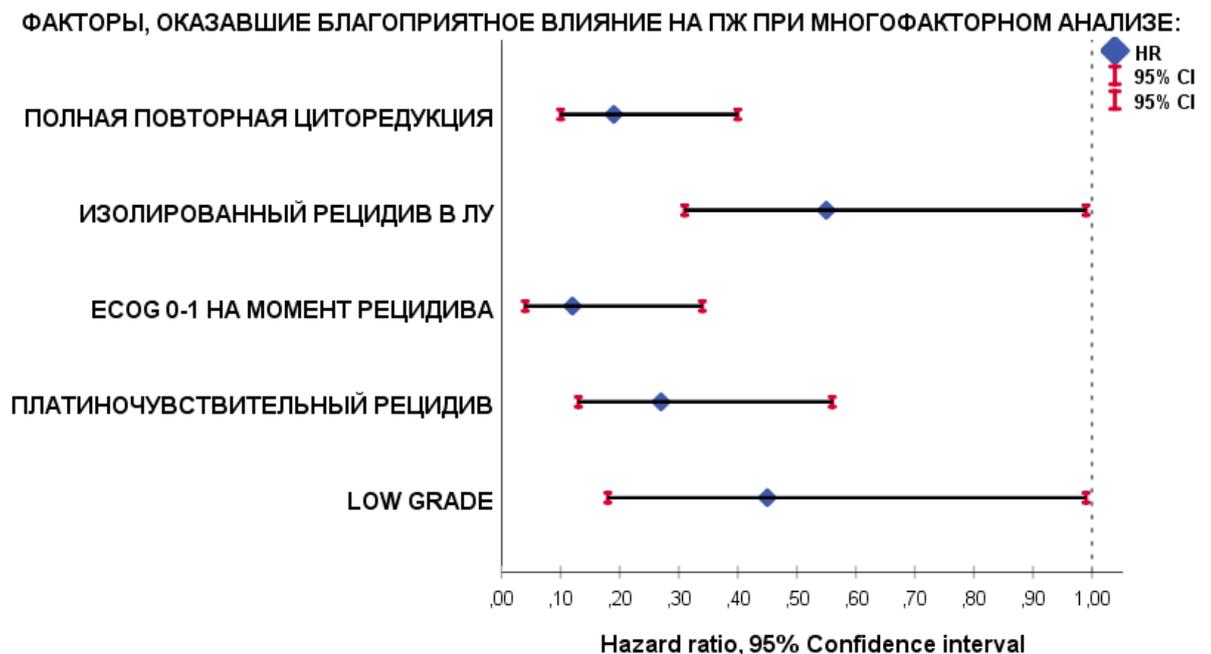


Рисунок 7 - Факторы, оказавшие благоприятное влияние на продолжительность жизни при многофакторном анализе в исследуемой группе больных

**Характеристики общей популяции всех включенных в исследование
больных (n=214) с поражением ЛУ при рецидиве РЯ**

С целью определения целесообразности хирургического лечения при рецидиве РЯ мы провели сравнительный анализ отдаленных результатов лечения исследуемой группы с контрольной группой больных, получивших только химиотерапию 2-ой линии без оперативного вмешательства. По основным параметрам, которые, вероятно, могли оказать влияние на конечный результат, сравниваемые группы были сопоставимы, за исключением степени злокачественности опухоли и длительности бесплатинового интервала. Основные характеристики общей популяции больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Основные характеристики общей популяции пациенток с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников

Признак	Все больные N=214	Исследуемая группа N=123	Контрольная группа N=91	p
Стадия по FIGO: - I-IIIВ - IIIС- IV	79 (36,9%) 135 (63,1%)	49 (39,8%) 74 (60,2%)	30 (33%) 61 (67%)	0,303
Гистологический тип: - Серозная аденокарцинома - Другие гистотипы	194 (90,7%) 20 (9,3%)	108 (87,8%) 15 (12,2%)	86 (94,5%) 5 (5,5%)	0,096
Степень злокачественности: -low grade -high grade	29 (13,6%) 185 (86,4%)	21 (17,1%) 102 (82,9%)	8 (8,8%) 83 (91,2%)	<0,0001*
Объем первичной циторедукции: -Полная -Оптимальная -Неоптимальная	127 (53,7%) 32 (16,4%) 55 (29,9%)	76 (61,7%) 20 (16,2%) 27 (21,9%)	51 (56%) 12 (13,2%) 28 (30,8%)	0,397 0,336 0,144
Возраст, медиана (годы)	56 (24-75)	56 (24-75)	57 (26-73)	0,625
ECOG на момент рецидива: -0-1 -2	195 (91,1%) 19 (8,9%)	115 (93,5%) 8 (6,5%)	80 (87,9%) 11 (12,1%)	0,120
Бесплатиновый интервал, мес., медиана (диапазон)	14 (1-186)	18 (1-186)	13 (2-130)	0,001*
Тип рецидива -платиночувствительный -платинорезистентный	189 (88,3%) 25 (11,7%)	111 (90,2%) 12 (9,8%)	78 (85,7%) 13 (14,3%)	0,209
Количество рецидивных опухолевых узлов, медиана	4 (1-6 и более)	4 (1-6 и более)	5 (1-6 и более)	0,490
Максимальный диаметр рецидивного узла, мм., медиана (диапазон)	30 (10-150)	32 (10-150)	28 (10-104)	0,077
Асцит на момент рецидива	30 (14%)	14 (11,4%)	16 (17,6%)	0,137

Характер прогрессирования: -Локорегионарный рецидив -Отдаленное прогрессирование	165 (77,1%) 49 (22,9%)	92 (74,8%) 31 (25,2%)	73 (80,2%) 18 (19,8%)	0,221
Схема ХТ 2-ой линии: -платиносодержащая -другие схемы -не проводилась	188 (87,9%) 19 (8,9%) 7 (3,3%)	107 (87,0%) 9 (7,3%) 7 (5,7%)	81 (89%) 10 (11%) -	0,655 0,351 0,021*
Объективный ответ (оценен у 207 больных): -полный ответ -частичный ответ Стабилизация Прогрессирование	167/207 (80,7%) 93/207 (44,9%) 74/207 (35,7%) 27/207 (13%) 13/207 (6,3%)	101/116 (87,1%) 69/116 (59,5%) 32/116 (27,6%) 12/116 (10,3%) 3/116 (2,6%)	66/91 (72,5%) 24/91 (26,4%) 42/91 (46,2%) 15/91 (16,5%) 10/91 (11%)	0,009* <0,0001* 0,006* 0,194 0,019*
Поддерживающая терапия	46 (21,5%)	26 (21,1%)	20 (22%)	0,506

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$); ХТ – химиотерапия; мм. - миллиметров

В исследуемой группе больных с опухолью низкой степени злокачественности было значимо больше, чем в контрольной группе: 17,1% (21/123) против 8,8% (8/91), $p < 0,0001$. В большинстве случаев в общей популяции больных зарегистрирован платиночувствительный рецидив РЯ – у 88,3% (189/214) пациенток, платинорезистентный рецидив РЯ отмечен у 11,7% (25/214) больных. Медиана бесплатинового интервала в исследуемой группе была достоверно выше, чем в контрольной группе пациенток: 18 мес. против 13 мес. $p = 0,001$.

Значимых различий между исследуемой и контрольной группами больных по количеству рецидивных узлов, диаметру рецидивной опухоли, наличию асцита на момент рецидива, характеру и типу прогрессирования не наблюдалось. Большей части больных проведена платиносодержащая химиотерапия 2-ой линии - 87,9% (188/214) больным. Все пациентки ($n=91$) в контрольной группе получили химиотерапию 2-ой линии в запланированном объеме. Медиана количества курсов химиотерапии 2-ой равнялась 6 в исследуемой и контрольной группах. Объективный ответ на химиотерапии 2-ой линии статистически значимо чаще отмечался в исследуемой группе: 87,1% (101/116) против 72,5% (66/91) в контрольной, $p = 0,009$. Поддерживающая терапия после окончания химиотерапии 2-ой линии назначена 21,5% (46/214) больных.

Частота метастатического поражения лимфатических узлов в общей популяции больных с рецидивом рака яичников

Наиболее часто при лимфогенном прогрессировании РЯ в обеих группах поражались парааортальные ЛУ: у 41,5% (51/123) пациенток - в исследуемой и у 36,3% (33/91) - в контрольной группе. Вторым по частоте поражения при лимфогенном прогрессировании РЯ в обеих группах являлись тазовые ЛУ: у 22,8% (28/123) пациенток - в исследуемой группе и у

18,7% (17/91) больных - в контрольной. Симультанное поражение парааортальных и тазовых ЛУ при лимфогенном прогрессировании РЯ являлось третьим по частоте поражения в обеих группах и наблюдалось у 9,8% (12/123) пациенток в исследуемой группе и у 11% (10/91) больных в контрольной (Таблица 4).

Таблица 4 - Частота метастатического поражения лимфатических узлов при рецидиве рака яичников в исследуемой и контрольной группах больных

Метастатическое поражение ЛУ	Все больные N=214	Исследуемая группа N=123	Контрольная группа N=91	p
Парааортальные ЛУ	84 (39,3%)	51 (41,5%)	33 (36,3%)	0,265
Тазовые ЛУ	45 (21%)	28 (22,8%)	17 (18,7%)	0,290
Паховые ЛУ	13 (6,1%)	9 (7,3%)	4 (4,4%)	0,279
Парааортальные и тазовые	22 (10,3%)	12 (9,8%)	10 (11%)	0,470
Парааортальные и паховые	3 (1,4%)	1 (0,8%)	2 (2,2%)	0,388
Тазовые и паховые	7 (3,3%)	3 (2,4%)	4 (4,4%)	0,337
Другие комбинации и локализации	40 (18,6%)	20 (16,3%)	20 (22%)	0,188

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$); ЛУ-лимфатические узлы

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения

Медиана наблюдения в общей популяции всех включенных в исследование 214 больных составила 33,0 (диапазон 0,7-174,0) мес. При проведении сравнительного анализа продемонстрировано явное преимущество в отдаленных результатах лечения при достижении полной повторной циторедукции – медиана продолжительности жизни в группе полной циторедукции была статистически значимо выше и составила 87,0 мес., тогда как медиана продолжительности жизни в группе неполной повторной циторедукции, независимо от диаметра резидуальной опухоли, была достоверно хуже, чем в контрольной группе пациенток, получивших только химиотерапию 2-ой линии при платиночувствительном рецидиве РЯ с поражением ЛУ: 29,0 мес. против 36,0 мес., $p = < 0,0001$ (Рисунок 8).

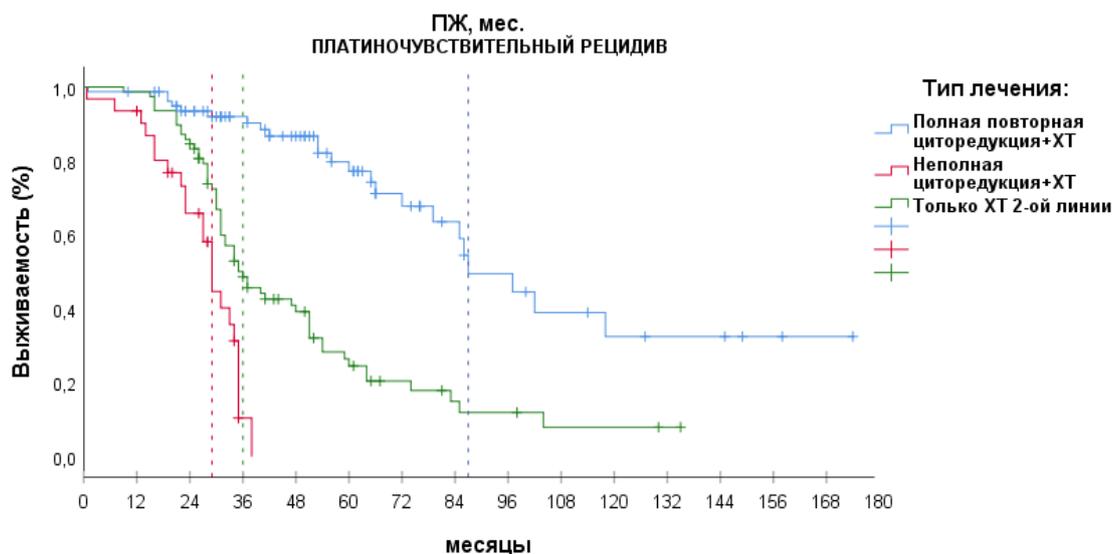


Рисунок 8 - Продолжительность жизни при платиночувствительном рецидиве РЯ в зависимости от типа лечения

Идентичная тенденция наблюдалась и при анализе времени без прогрессирования, при выполнении полной повторной циторедукции, медиана времени без прогрессирования была статистически значимо выше - 30,0 мес., тогда как в группе неполной циторедукции медиана времени без прогрессирования была достоверно хуже, чем в контрольной группе больных: 10,0 мес. против 12,0 мес., $p=0,011$ (Рисунок 9).

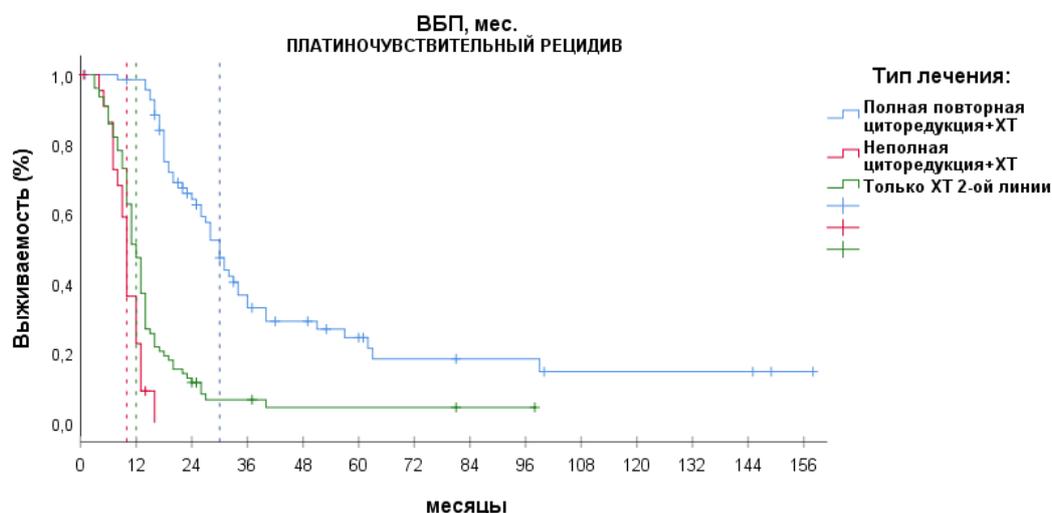


Рисунок 9 - Время без прогрессирования при платиночувствительном рецидиве РЯ в зависимости от типа лечения

Комбинированное лечение платинорезистентного рецидива РЯ не улучшило отдаленные результаты лечения больных. Продолжительность жизни и время без прогрессирования в исследуемой группе больных, подвергнутых хирургическому лечению в комбинации с системной химиотерапией, значимо не отличались и были сопоставимы с результатами лечения контрольной группы пациенток, получивших только химиотерапию 2-ой линии без

оперативного вмешательства: медиана продолжительности жизни составила 24,0 мес. против 21,0 мес. в контрольной группе, а медиана времени без прогрессирования была одинаковой как в исследуемой, так и в контрольной группах больных с платинорезистентным рецидивом РЯ и равнялась 7,0 мес. (Рисунки 10-11).

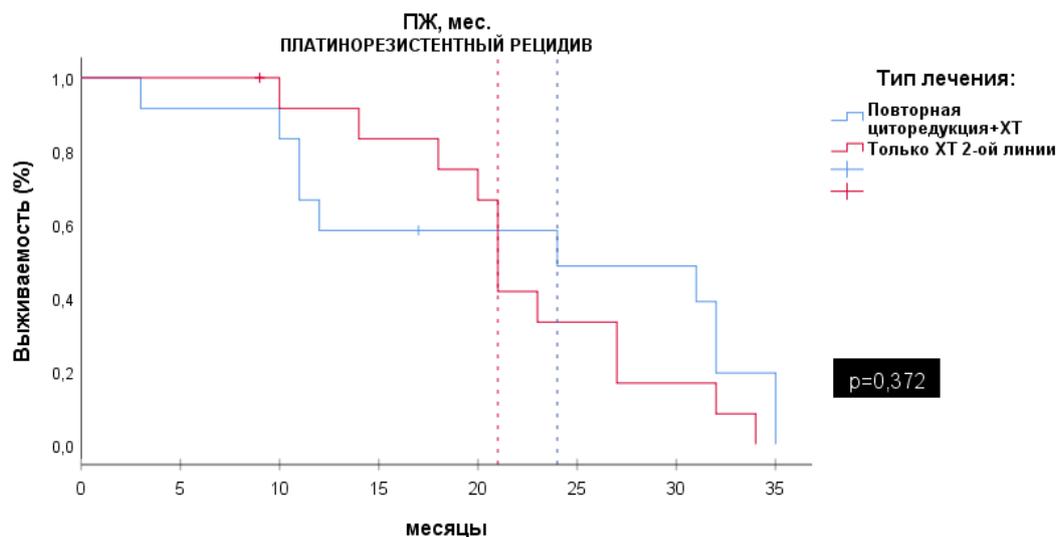


Рисунок 10 - Продолжительность жизни при платинорезистентном рецидиве в зависимости от типа лечения

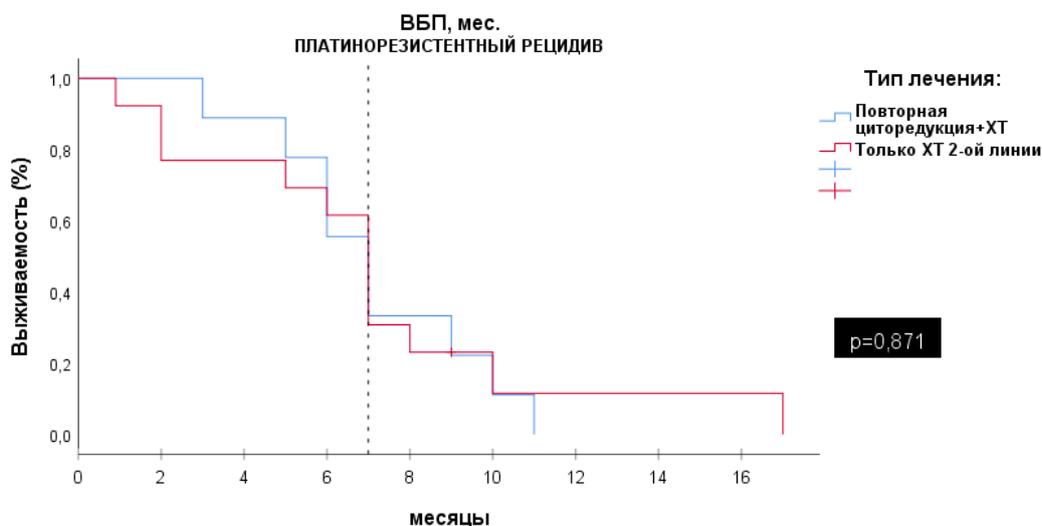


Рисунок 11 - Время без прогрессирования при платинорезистентном рецидиве РЯ в зависимости от типа лечения

Факторы, оказавшие благоприятное влияние на отдаленные результаты лечения в общей популяции больных (n=214)

Достоверное благоприятное влияние на время без прогрессирования при многофакторном анализе оказали: полная первичная или интервальная циторедукция, платиночувствительный тип рецидива, изолированный рецидив в ЛУ, комбинированное лечение рецидива РЯ (полная повторная циторедукция+системная химиотерапия) и объективный ответ (полный или частичный эффект) на химиотерапию 2-ой линии (Рисунок 12).

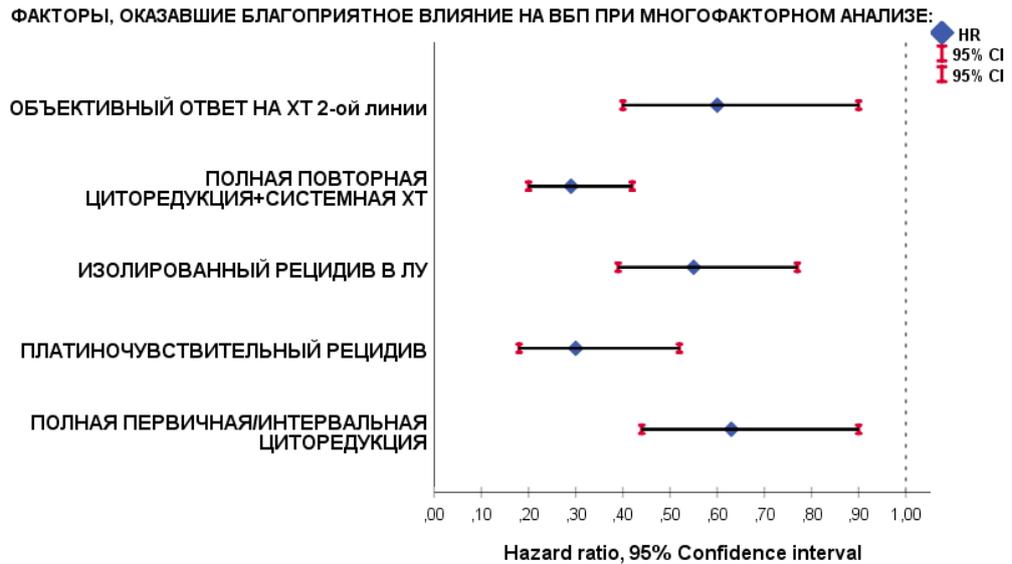


Рисунок 12 - Параметры, продемонстрировавшие благоприятное влияние на время без прогрессирования при многофакторном анализе в общей популяции больных

Статистически значимым, самостоятельным благоприятным влиянием на продолжительность жизни при многофакторном анализе обладали: полная первичная или интервальная циторедукция, низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный тип рецидива, удовлетворительный соматический статус (ECOG 0-1 баллов) на момент диагностики рецидива, изолированный рецидив в ЛУ и комбинированное лечение рецидива РЯ (полная повторная циторедукция+системная химиотерапия) (Рисунок 13).

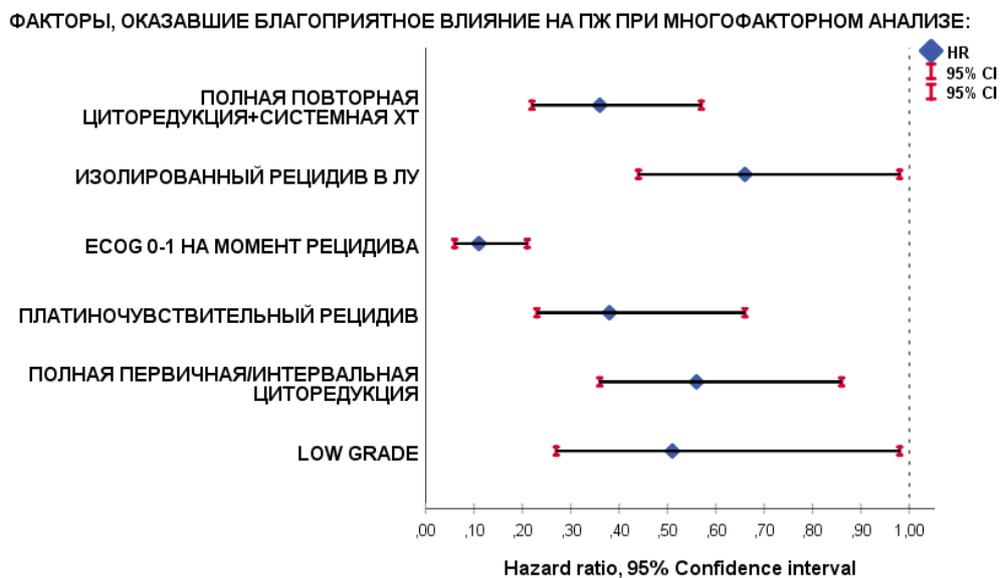


Рисунок 13 - Параметры, продемонстрировавшие благоприятное влияние на продолжительность жизни при многофакторном анализе в общей популяции больных

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частой локализацией при лимфогенном прогрессировании РЯ являются парааортальные ЛУ (преаортальные, парааортальные, аортокавальные, прекавальные и паракавальные ЛУ до уровня почечных сосудов) – у 39,3% (84/214) больных. Вторым и третьим по частоте поражения являлись - тазовые ЛУ (общие подвздошные, внутренние подвздошные, наружные подвздошные и запираательные ЛУ) и simultанное поражение парааортальных и тазовых ЛУ – у 21% (45/214) и 10,3% (22/214) пациенток соответственно.

2. Агрессивная повторная циторедуктивная операция не сопряжена с высокой частотой послеоперационных осложнений, только у 5,7% (7/123) и 1,6% (2/123) пациенток зарегистрированы послеоперационные осложнения III и V степеней по Clavien-Dindo.

3. Полная повторная циторедукция независимо от распространенности опухолевого процесса достоверно улучшает отдаленные результаты лечения по сравнению с группой пациенток с наличием остаточной опухоли любого диаметра после оперативного вмешательства: медиана времени без прогрессирования составила 28,0 мес. против 10,0 мес., $p < 0,0001$; а медиана продолжительности жизни - 86,0 мес. против 29,0 мес. соответственно, $p < 0,0001$.

4. Выполнение системной лимфодиссекции с соблюдением анатомических границ парааортальной и/или тазовой диссекций, установленных консенсусом группы специалистов по изучению онкогинекологии (GOG), ассоциировалось с увеличением отдаленных результатов лечения по сравнению с селективной лимфодиссекцией только макроскопически пораженных ЛУ при рецидиве РЯ. Медиана времени без прогрессирования в подгруппе системной лимфодиссекции была достоверно выше и составила 40,0 мес. против 23,0 мес. в подгруппе селективной лимфодиссекции, $p < 0,0001$.

5. Только полная циторедукция с последующей химиотерапией влияла на отдаленные результаты лечения по сравнению с неполной циторедукцией и только системной химиотерапией 2-ой линии при платиночувствительном рецидиве РЯ: медиана продолжительности жизни была достоверно выше у пациенток с полной циторедукцией и составила 87,0 мес., тогда как медиана продолжительности жизни у пациенток, подвергнутых неполной циторедукции, была статистически значимо хуже, чем у больных, получивших только химиотерапию 2-ой линии при платиночувствительном рецидиве РЯ с поражением ЛУ: 29,0 мес. против 36,0 мес. соответственно, $p < 0,0001$. Идентичные результаты получены и при анализе времени без прогрессирования: медиана времени без прогрессирования при достижении полной циторедукции равнялась 30,0 мес. против 10,0 мес. и 12,0 мес. соответственно у пациенток, подвергнутых неполной циторедукции и только химиотерапии 2-ой линии при платиночувствительном рецидиве РЯ.

6. Удовлетворительный общий статус больных по шкале ECOG (0-1 баллов) на момент выявления рецидива, полная первичная/интервальная циторедукция, низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный рецидив РЯ, изолированное поражение ЛУ при рецидиве РЯ и полная повторная циторедукция в комбинации с системной химиотерапией обладали достоверным самостоятельным благоприятным влиянием на продолжительность жизни при многофакторном анализе параметров всех включенных в исследование больных (n=214).

7. Согласно данным многофакторного анализа, показаниями к хирургическому лечению при рецидиве РЯ с поражением ЛУ являются сочетание следующих факторов: полная первичная/интервальная циторедукция, платиночувствительный рецидив РЯ и резектабельный процесс с высоким шансом достижения только полной циторедукции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Тактика лечения больных с рецидивом РЯ должна определяться коллегиально на мультидисциплинарном консилиуме, в состав которого входят абдоминальные хирурги-онкологи, хирурги-онкогинекологи, химиотерапевты, специалисты других профилей в зависимости от распространенности опухолевого процесса, а также реаниматолог-анестезиолог при необходимости.

2. Хирургическое лечение пациенток с рецидивом РЯ необходимо выполнять в крупных экспертных центрах, обладающих большим опытом выполнения циторедуктивных операций, сложных мультиорганных и сосудистых резекций.

3. Инвазия в магистральные сосуды, «трудная» локализация или большие размеры опухолевого узла не должны сами по себе являться противопоказаниями к хирургическому лечению при рецидиве РЯ.

4. Показаниями к хирургическому лечению при рецидиве РЯ являются сочетание следующих факторов: радикально выполненная операция при первичном лечении, платиночувствительный рецидив (время с момента окончания первичного лечения и до развития рецидива РЯ более 6 мес.) и потенциально резектабельный процесс с высоким шансом достижения только полной циторедукции без макроскопически определяемой остаточной опухоли.

5. Выполнение оптимальных и неоптимальных циторедукций при рецидиве РЯ неприемлемо. В случае отсутствия возможности достижения полной циторедукции рекомендовано проведение только лекарственной терапии без оперативного вмешательства.

6. Проведение предоперационной химиотерапии независимо от распространенности опухолевого процесса при рецидиве РЯ не рекомендовано. Химиотерапию следует проводить в послеоперационном режиме.

7. Хирургическое лечение не показано при платинорефрактерных и платинорезистентных рецидивах (время с момента окончания первичного лечения и до развития рецидива РЯ менее 6 мес.).

8. При рецидиве РЯ с поражением ЛУ рекомендовано выполнение системной лимфодиссекции с соблюдением установленных консенсусом группы специалистов по изучению онкогинекологии (GOG) анатомических границ парааортальной и/или тазовой диссекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Стилиди, И.С. Рецидив рака яичников с поражением лимфатических узлов: хирургия или химиотерапия? / И.С. Стилиди, **О.А. Егенов**, С.Н. Неред и др. // Современная Онкология. – 2022. – Т. 24. – №2. – С. 170–176. (журнал **ВАК**).

2. **Егенов, О.А.** Хирургическое лечение больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников: непосредственные и отдаленные результаты. / О.А. Егенов, А.С. Тюляндина, С.Н. Неред и др. // Тазовая хирургия и онкология. – 2022. – Т. 12. – №1. – С. 11–26. (журнал **ВАК**).

3. **Егенов, О.А.** Хирургическое лечение больных с рецидивами рака яичников: обзор литературы / О.А. Егенов, А.С. Тюляндина, И.С. Стилиди // Современная Онкология. – 2021. – Т. 23. – №4. – С. 638–644.

4. **Егенов, О.А.** Парааортальная и тазовая лимфодиссекция в комбинированном лечении рецидива рака яичников с изолированным поражением лимфатических узлов: обзор литературы / О.А. Егенов, А.С. Тюляндина, Э.А. Сулейманов, И.С. Стилиди // Тазовая хирургия и онкология. – 2022. – Т. 12. – №1. – С. 58–66.

5. Мамажонов, Х.И. Комбинированные и расширенные операции при поражении забрюшинных лимфатических узлов у пациенток с рецидивами рака яичников / Х.И. Мамажонов, С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов, А.С. Шевчук, **О.А. Егенов** // Тазовая хирургия и онкология. – 2020. – Т. 10. – №2. – С. 11–18. (журнал **ВАК**).