

На правах рукописи

МАМАЖОНОВ ХАСАН ИКРОМОВИЧ

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

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

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).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Никогосян Седа Овиковна

Официальные оппоненты:

Красильников Сергей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, директор института онкологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сельчук Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университета им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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 «___» _____ 2021 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования и степень ее разработанности

Рак яичников (РЯ) отличается высоким потенциалом имплантационного метастазирования. На момент диагностики 60–70% больных имеют распространенные формы заболевания, при которых отмечается переход опухоли на органы брюшной полости, метастазы по париетальной и висцеральной брюшине, отдаленные метастазы (Е.Г. Новикова и соавт., 2017; В.В. Кузнецов и соавт., 2018). Наряду с этим, у больных распространенным РЯ установлен высокий показатель метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов: при начальных стадиях (I–II) метастазы выявляются в 12–42%, а при распространенных стадиях (III–IV) — в 74–81% наблюдений (Т.В. Городнова и соавт. 2018; Mikami et al., 2014). Одними из первых отечественных исследователей, предложивших практический алгоритм диагностики и оценки распространенности опухолей яичников, были Е.Г. Новикова с соавторами в 1996 г.

В связи с этим в последние 10–15 лет все чаще выполняются комбинированные и расширенные операции с целью достижения полной и оптимальной циторедукции (А.И. Беришвили и соавт., 2001; Р.К. Танделов и соавт., 2018; И.В. Берлев и соавт., 2018; О.В. Кожевникова и соавт., 2018; С.В. Молчанов и соавт., 2014). Помимо стандартного объема вмешательства (экстирпации матки с придатками, удаления большого сальника на уровне большой кривизны желудка и всех видимых проявлений опухолевого процесса), выполняются резекции смежных органов, вовлеченных в опухолевый процесс, перитонэктомия.

В настоящее время широко обсуждается целесообразность выполнения лимфаденэктомии при РЯ. Ряд авторов считают, что выполнение профилактической лимфаденэктомии улучшает отдаленные результаты лечения больных РЯ, например, 5-летняя общая выживаемость повышается на 5–10% (Chan и соавт., 2007; С.В. Молчанов 2014; Т.В. Городнова с соавт., 2018). Наряду с этим имеются данные о том, что лимфаденэктомия при РЯ III–IV стадий не влияет на продолжительность безрецидивного периода и общую выживаемость (ОВ) (P.V. Panici et al. 2005; Du Bois et al., 2010.). 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 (Du Bois et al., 2010). Другие выступают за выполнение профилактической тотальной лимфаденэктомии (P.V. Panici et al., 2005; Mikami et al. 2014). При этом в современных публикациях нет данных о роли лимфаденэктомии в зависимости не только от объема лимфаденэктомии, но и от стратегии первичного комбинированного лечения, мало изучена роль лимфаденэктомии после первичных и интервальных циторедукций. Таким образом, различия объемов лимфаденэктомии в разных

онкологических клиниках мира не позволяют достоверно оценить ее роль при лечении распространенных форм РЯ.

Также 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 (Е.Г. Новикова и соавт., 2015; Н.С. Бакланова и соавт., 2015). 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. Выявлены метастазы рака в лимфатических узлах у 11 (52,3%) больных: в тазовых лимфатических узлах у 4 (19,0%), в поясничных у 2 (9,5%), в тазовых и поясничных у 5 (23,8%) (П.Г. Брюсов и соавт., 2010).

Таким образом, вопрос о частоте выявления метастазов в забрюшинных лимфатических узлах при манифестации заболевания и его рецидивах, а также вопрос о необходимости и объеме лимфаденэктомии при первичном комбинированном лечении РЯ и его рецидивах, в настоящее время остается дискуссионным и актуальным.

Возникает необходимость исследования непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения распространенного РЯ при выполнении расширенных операций в зависимости от объема циторедукции, объема лимфаденэктомии, стратегии лечения и наличия метастазов в лимфатических узлах. Обращает на себя внимание то, что в настоящее время нет четкой классификации, которая обеспечит более точное определение объема лимфаденэктомии при РЯ. В то же время в 2008 г. D. Querleu и соавт. была предложена классификация расширенных операций для больных инвазивным раком шейки и тела матки, в которой рассматриваются 4 уровня забрюшинных лимфатических узлов, и, следовательно, 4 уровня лимфаденэктомии. В этой классификации рассматривается также 3 варианта лимфаденэктомии (системная, циторедуктивная и диагностическая) (Querleu, Morrow, 2008). Эта классификация позволяет изучить частоту метастатического поражения в лимфатических узлах 4 уровней, а кроме того — уровень и вариант лимфаденэктомии при расширенных операциях (Е.Г. Новикова с соавт., 2010, 2014; И.В. Берлев с соавт., 2014). В этой связи 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 варианта 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 отдаленные 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 первичных и интервальных циторедукциях).

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 в тазовые и парааортальные лимфатические узлы при рецидивах, возникающих 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 стадий.

Методы и методология исследования

Данное исследование основано на ретроспективном анализе проспективно поддерживаемой базы данных 272 больных РЯ III–IV стадий и 69 больных с 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) 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.

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 4 уровня

лимфатических узлов и 3 варианта лимфаденэктомии.

К первому уровню отнесены регионарные лимфатические узлы по ходу наружных и внутренних подвздошных сосудов.

Ко второму уровню отнесены лимфатические узлы вдоль общих подвздошных сосудов, включая расположенные в области крестца.

Границей между I и II уровнями признана бифуркация общей подвздошной артерии.

К третьему уровню относятся лимфатические узлы вдоль аорты и нижней полой вены, начиная от уровня их бифуркации до отхождения нижней мезентеральной артерии.

К четвертому уровню относятся парааортальные, паракаваальные и инфраренальные лимфатические узлы от a. mesenterica inferior до почечной ножки.

Границей между III и IV уровнями является a. mesenterica inferior (Рисунок 1).

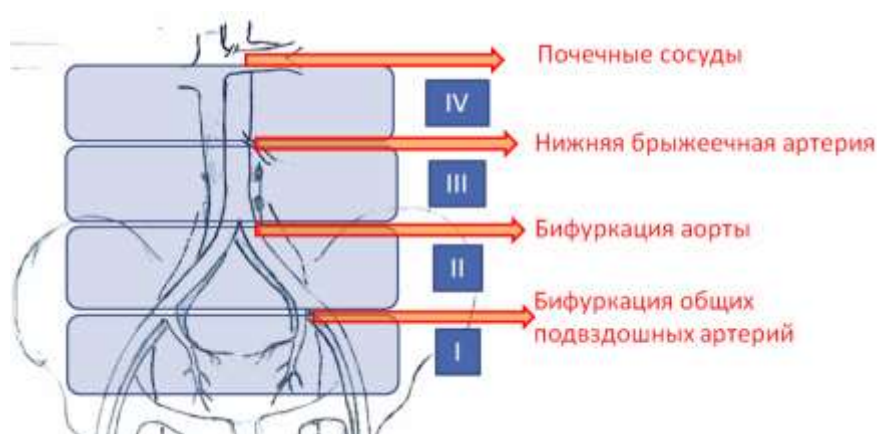


Рисунок 1 - Уровни регионарных лимфатических узлов по классификации D. Querleu (2008 г.)

К первому варианту лимфаденэктомии D. Querleu относит «*диагностическую лимфаденэктомию*», суть которой сводится к удалению только сторожевого лимфатического узла или увеличенных лимфатических узлов, либо случайно выбранных лимфатических узлов.

Второй вариант лимфаденэктомии — «*циторедуктивная лимфаденэктомия*», при которой предполагается удаление всех лимфатических узлов с диаметром больше 2 см.

Третий вариант лимфаденэктомии обозначен как «*систематическая лимфаденэктомия*» («*лимфодиссекция*»), суть которой сводится к удалению всех лимфатических узлов с окружающей клетчаткой (D. Querleu et al., 2008 г.).

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, которые оперированы только в стандартном объеме R0–1, без лимфаденэктомии.

Изучали уровень и варианта лимфаденэктомии соответственно по классификацию D. Querleu et al., 2008 г. Были сформированы группы с системной, циторедуктивной и диагностической лимфаденэктомией. В каждой группе пациенткам проводили морфологическое исследование удаленных лимфатических узлов всех четырех уровней и определяли частоту выявленных метастазов в лимфатических узлах первого, второго, третьего и четвертого уровней. Частота выявленных метастазов в лимфатических узлах при морфологическом исследовании сопоставлены с результатами КТ и МРТ с контрастированием органов брюшной полости и малого таза, проведенными при первичных обследованиях больных.

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 была анализирована частота интра- и послеоперационных осложнений.

Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® 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, значимость различий оценивалась с помощью точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Анализ кривых выживаемости проводили методом Каплана-Майера, сравнение кривых выживаемости проводилось методом log-rank.

Научная новизна

На большом клиническом материале показано, что, несмотря на информативность компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости с контрастированием, ведущим методом установления метастазов РЯ III–IV

стадий в забрюшинных лимфатических 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 в забрюшинных лимфатических узлах составила 65,8 и 90,2% соответственно ($p=0,005$).

Показано, что применение классификации D. Querleu (2008 г) для больных РЯ позволило определить частоту и локализацию метастазов в забрюшинных лимфатических узлах 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 в забрюшинных лимфатических узлах 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 — во II (у 75%) и III (у 78,4%) группах лимфатических узлов.

В настоящей работе были изучены непосредственные результаты хирургического лечения в зависимости от объема расширенной операции. Показано что интра- и послеоперационные осложнения чаще наблюдаются у больных, которым была выполнена расширенная циторедукция с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией (37,7 и 27,7% соответственно) и группа больными, которым выполнялась только диагностическая лимфаденэктомия, стандартная или комбинированная операция без лимфаденэктомии (8,8 и 12,3% соответственно).

Также был 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. Показано, что системная лимфаденэктомия I–IV уровня является важным этапом первичного хирургического вмешательства для больных, у которых достигнута полная и оптимальная циторедукция. Также определено, что 3-летняя ОВ у больных РЯ III–IV стадии при этом объеме расширенной операции достигает 100%, в то же время, у больных, которым была выполнена только стандартная циторедукция в объеме R0–1 этот показатель составляет 61,5% ($p=0,023$). 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.

Показано, что характер прогрессирования РЯ III–IV стадии после радикального первичного комбинированного лечения не зависит от поражения тазовых и парааортальных лимфатических узлов, а также варианта лимфаденэктомии.

Также в работе показано, что циторедуктивная и диагностическая лимфаденэктомия имеют сравнительно низкую диагностическую значимость и не оказывают существенного влияния на прогноз у больных РЯ III–IV стадий по сравнению с системной лимфаденэктомией.

При рецидивах РЯ I–IV стадий после первичного комбинированного лечения, включающего стандартный объем хирургического вмешательства, по данным КТ и МРТ метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов было заподозрено у 22 больных (43.1%). После циторедуктивных операций с лимфаденэктомией по поводу рецидива гистологические исследования показали частоту метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов в 90,2% случаев.

Результаты исследования продемонстрировали, что расширенные операции с системной лимфаденэктомией при операбельных рецидивах РЯ I–IV стадий оправданы при достижении полной циторедукции у больных, которым ранее была проведена только первая линия химиотерапии (ХТ). При проведении второй и более линий до расширенной повторной операции по поводу рецидива РЯ, 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 для внедрения классификации D. Querlu, предложенной для определения частоты и уровня метастатически пораженных забрюшинных лимфатических узлов, а также полноты и объема выполнения тазовой и парааортальной лимфаденэктомии не только у больных инвазивным раком шейки и тела матки, но и для больных РЯ III–IV стадии.

Результаты работы могут служить основанием для формирования показаний к выполнению системной лимфаденэктомии у больных РЯ III–IV стадии и пациенток с рецидивами РЯ. В результате анализа полученных данных становится очевидным, что 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 хирургического вмешательства достигнута полная или

оптимальная циторедукция. В остальных случаях возможна только циторедуктивная лимфаденэктомия увеличенных и метастатически измененных лимфатических узлов как этап максимальной циторедукции.

Расширенные операции с системной лимфаденэктомией при операбельных рецидивах РЯ более оправданы в отношении больных, у которых достигнута полная циторедукция при повторной операции и которым ранее была проведена только первая линия ХТ. В остальных случаях показана только циторедуктивная лимфаденэктомия метастатических 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.

Личный вклад

Автор самостоятельно провел анализ научной литературы, изучил степень актуальности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования, создал кодификатор с 132 параметрами, отражающими практически все сведения о больной, зарегистрированные в истории болезни. Автором проведен систематический поиск в патологоанатомическом и медицинском архивах ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в результате чего отобраны пациентки для исследования. Автор самостоятельно выполнил сбор и анализ данных пациентов, провел оценку полученных результатов. На основании полученных данных сформулированы рекомендации в соответствии поставленной цели и задач исследования. Также автор самостоятельно выполнял этапы ведения пациенток и ассистировал на проводимых хирургических вмешательствах.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.12-Онкология («медицинские науки») и области исследований п.4. «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии».

Положения, выносимые на защиту

1. Применение классификации D. Querleu et al., 2008 г. позволяет 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.

2. 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. Выполнение системной лимфаденэктомии повышает частоту выявления метастатически пораженных забрюшинных лимфатических узлов всех 4 уровней и ОВ у больных РЯ III–IV стадии, которым была выполнена первичная полная или оптимальная циторедукция.

4. Системная лимфаденэктомия является важной диагностической процедурой как при первичной, так и при интервальной циторедуктивной операции.

5. Выполнение системной лимфаденэктомии с лечебной целью может быть оправдано у больных рецидивами РЯ, которым возможно выполнение полной циторедукции и ранее была проведена только первая линия ХТ.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу онкологического отделения хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Апробация

Апробация диссертации состоялась 11 сентября 2020 г. на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии), онкологического отделения хирургических методов лечения №2 (диагностики опухолей) и онкологического отделения хирургических методов лечения №13 (радиохирургии) НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По результатам диссертации опубликовано 4 печатные работы, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 32 таблицами, содержит 31 рисунок, включает 82 источника литературы.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Всего в исследование было включено 272 больных РЯ III–IV стадий, из них 150 (55,1%) были оперированы в объеме R0, а 122 (44,9%) в объеме R1. 153 (56,2%) больным была выполнена первичная, а 119 (43,8%) больным — интервальная циторедукция. Системная

лимфаденэктомия была выполнена 43 пациенткам, циторедуктивная лимфаденэктомия — 58, диагностическая лимфаденэктомия — 57. Пациенткам после первичной циторедукции проведено 4–8 курсов ХТ препаратами платины в сочетании с таксанами, а больные с интервальными операциями получали 2–6 курсов неоадьювантной и 2–6 курсов адьювантной ХТ по аналогичным схемам.

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

Из 69 больных с рецидивом РЯ у 21 пациентки (38,2%) операция выполнена сразу после установления рецидива, а 34 (61,8%) после 2–3 курсов ХТ II линии. 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.

Критериями включения в исследование являлись: гистологически подтвержденный диагноз РЯ, функциональный статус не более 3 баллов по шкале ECOG, отсутствие других злокачественных новообразований (ЗНО) в анамнезе. Допускалось предшествующее хирургическое лечение в объеме биопсии, резекции яичников, аднексэктомии, тубовариэктомии.

Из исследования исключались пациентки, которым ранее были предприняты попытки радикального хирургического лечения, но не удалось выполнить циторедукцию в оптимальном объеме. В исследование также не включались больные, у которых были соматические противопоказания к расширению объема операции для выполнения тазовой и парааортальной лимфодиссекции: женщины старше 75 лет, пациентки с декомпенсированными сопутствующими заболеваниями.

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

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

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

Интра- и послеоперационные осложнения стадировались в соответствии с классификацией хирургических осложнений по Clavien-Dindo 2009 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты выполнения лимфаденэктомии у 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 в зависимости от уровня и варианта лимфаденэктомии по классификации D. Querleu et al., 2008 г. 43 больным (15,8%) была выполнена системная лимфаденэктомия с удалением лимфатических узлов I–II или I–IV уровней, 58 (21,3%) была выполнена циторедуктивная лимфаденэктомия макроскопически измененных лимфатических узлов, 57 (21%) проведена только диагностическая лимфаденэктомия (Рисунок 2).

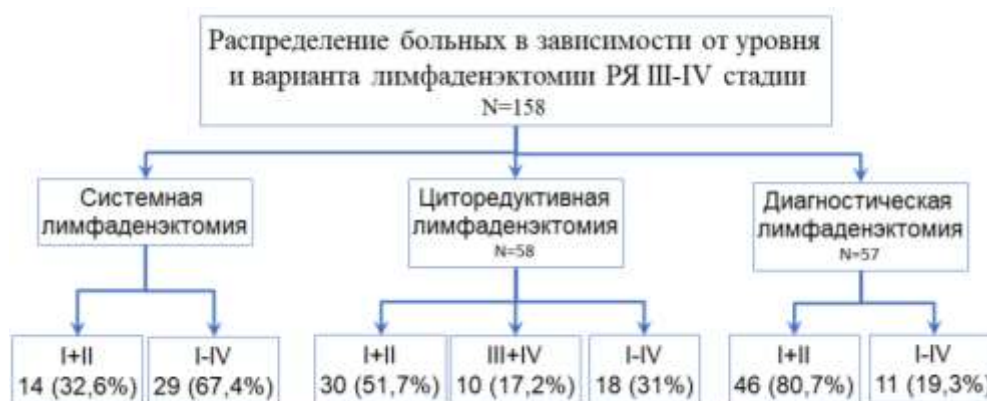


Рисунок 2 - Распределение больных в зависимости от уровня и варианта лимфаденэктомии РЯ III–IV стадии по классификации D. Querleu et al. (2008 г.)

Основные параметры, характеризующие общее состояние больных, стадию заболевания, гистологическую структуру опухоли и стратегию лечения представлены в таблице 1. Среди 158 пациенток, которым проводили системную, циторедуктивную либо диагностическую лимфаденэктомию, у 90 (57%) она была выполнена только на I и II уровнях, у 10 (6,3%) — только III и IV уровней, у 58 (36,7%) — всех четырех уровней лимфатических узлов.

Таблица 1 - 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)			
IIA	6 (14%)	11 (19,1%)	12 (7%)
IIIB	3 (7%)	6 (10,3%)	14 (8,2%)
IIIC	27 (62,7%)	31 (53,4%)	106 (62%)
IVA	3 (7%)	6 (10,3%)	29 (17%)
IVB	4 (9,3%)	4 (6,9%)	10 (5,8%)
Предшествующее лечение			
Неoadьювантная химиотерапия	13 (30,2%)	20 (34,5%)	86 (50,3%)
Диагностическая или неадекватная 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%)

Характеристика выполненных операций представлена в таблице 2. Медиана продолжительности операции была выше в группе больных с системной лимфаденэктомией: 310 мин (от 60 до 560 мин) против 180 мин (от 70 до 600 мин) ($p=0,0001$). Медиана кровопотери также была выше в исследуемой группе: 700 мл (от 20 до 4500 мл) и 400 мл (от 10 до 14 500 мл), $p=0,04$.

Выполнение как системной, так и циторедуктивной лимфаденэктомии приводило к достоверному повышению риска интра- и послеоперационных осложнений у 28 (27,7%) пациенток в группе больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией и у 21 (12,3%) в контрольной ($p=0,0001$). При этом основной прирост осложнений был за счет кровотечений и лимфорей. Интра- и послеоперационной летальности отмечено не было.

Таблица 2 - Характеристика выполненных операций

Характеристика	Группа с системной лимфаденэктомией n=43 (15,8%)	Группа без системной лимфаденэктомии n=229 (84,2%)	p
Уровень системный лимфаденэктомии			
I-II	14 (32,6%)	-	-
I-IV	29 (67,4%)	-	
Основной объем операции			
Экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника	43 (100%)	229 (100%)	0,034
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

Также была изучена частота выявления метастазов в лимфатических узлах в зависимости от уровня и варианта лимфаденэктомии. Согласно результатам, представленным в таблице 3, при гистологическом исследовании всех четырех уровней лимфатических узлов, у больных распространенным РЯ наиболее часто метастазы обнаруживали в лимфатических узлах III уровня (61,8%) и IV уровня у 42,7% пациенток. Значительно реже отмечены метастазы в лимфатических узлах I и II уровня (у 14,9 и 20,3% больных, соответственно).

Таблица 3 - Частота выявления метастатически пораженных 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%)

Анализ частоты выявления метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов в зависимости от варианта лимфаденэктомии (Таблица 4) выявил тенденцию к более частому выявлению метастатически пораженных забрюшинных лимфатических узлов после выполнения системной лимфаденэктомии.

Среди 158 пациенток, которым было проведено морфологическое исследование тазовых и парааортальных лимфатических узлов, частота выявления метастазов составила 65,8% (n=104). Следует отметить, что по данным предоперационного обследования (КТ и МРТ) метастатическое поражение лимфатических узлов было заподозрено только у 31 (19,6%) больных. Таким образом, КТ и МРТ с внутривенным контрастированием не позволили выявить метастазы в забрюшинные лимфатические узлы у 70% больных РЯ III–IV стадии.

Медиана наблюдения в исследуемых группах составила 33,9 мес. (от 1 до 114,4 мес). 11 из 272 (4%) больных не удалось проследить в течение первого года наблюдения.

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

Уровень пораженных лимфатических узлов	Распределение пациенток в зависимости от варианта 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

Применение классификации D. Querleu et al. (2008 г.) позволило проанализировать отдаленные результаты расширенных операций в объеме R0–1 в зависимости от уровня и варианта лимфаденэктомии у больных РЯ III–IV стадий на разных этапах комбинированного лечения. Поэтапный анализ показал, что выполнение системной лимфаденэктомии I–II уровня (подвздошно-тазовой системной лимфаденэктомии), циторедуктивная и диагностическая лимфаденэктомия при первичных и интервальных операциях в объеме R0–1 не имеют статистически значимого влияния на общую и безрецидивную выживаемость больных РЯ III–IV стадий.

Также показано, что 3-летняя ОВ пациенток исследуемой когорты больных независимо от стратегии комбинированного лечения составила 82,6% в группе больных с лимфаденэктомией (независимо от уровня и варианта) и 75,7% в группе больных без лимфаденэктомии ($p=0,306$). Статических значимых различий в исследуемых группах не выявлено.

3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 26,2% в группе больных с лимфаденэктомией (независимо от уровня и варианта) и 38,4% в группе больных без системной лимфаденэктомии I–IV уровней ($p=0,858$).

При этом анализ ОВ и БРВ больных РЯ III–IV стадии при выполнении первичных и интервальных циторедуктивных операций показал, что проведение системной лимфаденэктомии I–IV уровней статистически значимо улучшало результаты лечения у пациенток, которым выполняли первичные циторедуктивные операции при достижении полной и оптимальной циторедукции (R 0–1). Таким образом, 3-летняя ОВ составила 100% в группе больных с системной лимфаденэктомией (I–IV уровней) и 61,5% в остальных группах больных ($p=0,023$) (Рисунок 3).

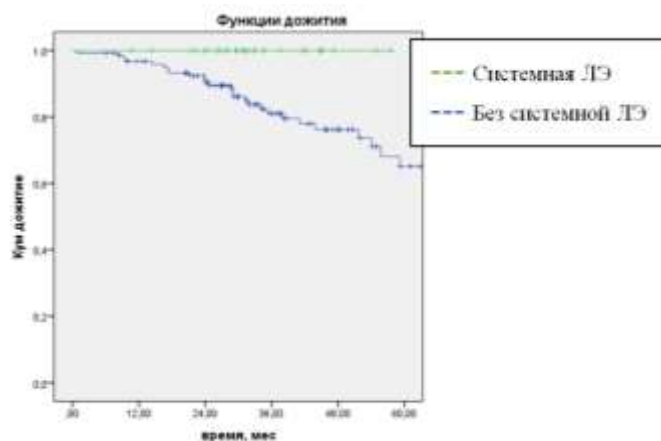


Рисунок 3 - Общая выживаемость у больных раком яичников III–IV стадии после первичных циторедуктивных операций с системной лимфаденэктомией I–IV уровней и у больных без системной лимфаденэктомии

3-летняя БРВ составила 31% в группе больных с системной лимфаденэктомией и 34,1% в группе больных без системной лимфаденэктомии ($p=0,327$). Статистически значимых различий не получено (Рисунок 4).

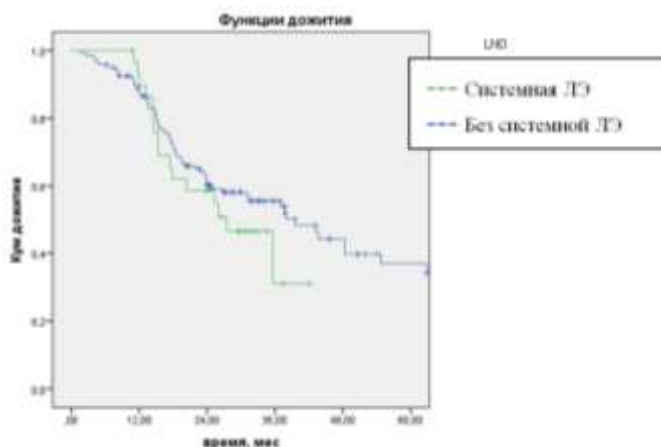


Рисунок 4 - Безрецидивная выживаемость у больных раком яичников III–IV стадии после первичных циторедуктивных операций (R0–1) с системной лимфаденэктомией I–IV уровней и у больных без системной лимфаденэктомии

Системная лимфаденэктомия I–IV уровней при интервальных операциях в нашей когорте пациенток также не привела к статистически значимому увеличению выживаемости больных РЯ III–IV стадии, оперированных в объеме R0–1.

Кроме того, мы изучили особенности прогрессирования РЯ III–IV стадий после первичного комбинированного лечения в зависимости от метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов (Таблица 5). Данный анализ проведен только для подгруппы 158 пациенток, у которых выполняли удаление забрюшинных лимфатических узлов.

Таблица 5 - Прогрессирование рака яичников III–IV стадий по брюшной полости после первичного комбинированного лечения в зависимости от метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов при манифестации заболевания

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%)	р
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 5, статически значимых различий в зависимости от поражения забрюшинных лимфатических узлов не отмечено. При этом наблюдалась выраженная тенденция к более частому поражению паренхимы и капсулы печени у больных с метастатически поражёнными лимфатическими узлами.

Результаты лимфаденэктомии у больных с рецидивами рака яичников

Вторая часть работы посвящена изучению роли лимфаденэктомии у больных с рецидивами РЯ I–IV стадии. В исследуемую группу было включено 69 пациенток с операбельными рецидивами РЯ I–IV стадии, 55 из них было выполнено хирургическое лечение. 34 (61,8%) из них непосредственно перед операцией проводилось от 2 до 4 курсов ХТ второй линии. Помимо основного объема операции по поводу рецидива РЯ, у 11 больных выполнена системная лимфаденэктомия, у 35 — циторедуктивная лимфаденэктомия, у 5 больных лишь диагностическая лимфаденэктомия. Четырем больным выполнялась операция по удалению рецидивной опухоли без каких-либо вмешательств в области лимфатических узлов. В качестве контрольной группы были определены 14 больных с рецидивом РЯ, которые получали только ХТ второй линии. Состояние забрюшинных лимфатических узлов у этих больных было оценено только по данным инструментальных методов обследования. Состояние забрюшинных лимфатических узлов у этих больных было оценено по данным инструментальных методов обследования (Рисунок 5).

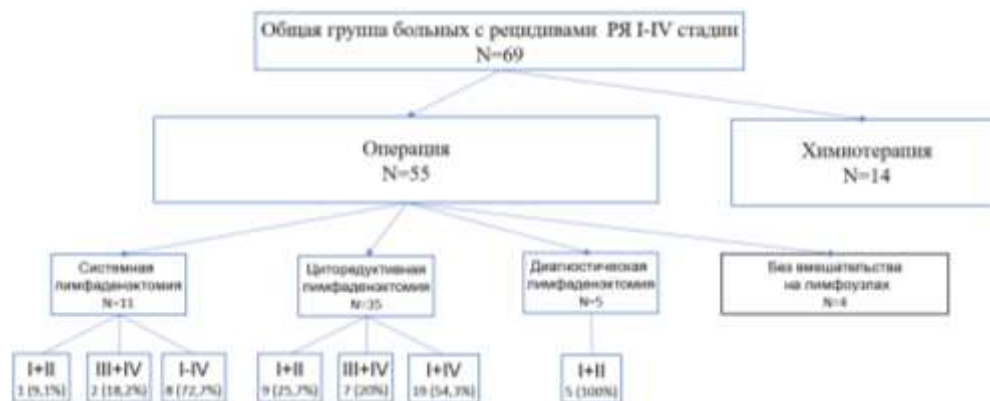


Рисунок 5 - Распределение больных с рецидивами РЯ в зависимости от уровня и варианта лимфаденэктомии по классификации D. Querlu

Медиана возраста составила 58 лет (от 32 до 78 лет). Клиническая характеристика больных с рецидивами РЯ суммированы в таблице 6.

Таблица 6 - Основные параметры первичного лечения больных с рецидивом рака яичников I–IV стадии

Характеристика	n=69	%
Стадия (FIGO)		
IA	4	5,8
IB	4	5,8
IC	10	14,5
IIA	5	7,3
IIB	8	11,6
IIC	5	7,3
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%) исходно была I–II стадия заболевания, у 33 (47,8%) — III или IV стадия по FIGO. При этом 71% больных ранее 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 7.

Таблица 7 - Основные параметры пациенток с раком яичников I–IV стадий

Характеристика	n=69	%
Сроки до развития рецидива рака яичников		
<24 мес	29	42
>24 мес	40	58
ECOG		
ECOG 0	1	1,5
ECOG 1	22	32,5
ECOG 2	33	47,9
ECOG 3	12	18,1
Количество линий до хирургического лечения рецидива рака яичников		
1	54	78,4
2 и более	15	21,6
Вид рецидива рака яичников		
Платиночувствительный	55	79,7
Платинорезистентный	9	13,1
Платинорефрактерный	5	7,2
Операция по поводу рецидива рака яичников		
Да	55	79,7
Нет	14	20,3
Химиотерапия перед операцией по поводу рецидива рака яичников		
Да	34	61,8
Нет	21	38,2
Отдаленные метастазы на момент выявления рецидива рака яичников		
Да	9	13
Нет	60	87

Хирургическое лечение было выполнено 55 (79,7%) больным с рецидивом РЯ I–IV стадий, которые ранее подвергались комбинированному лечению, при котором операция была выполнена в стандартном объеме без лимфаденэктомии. При этом 34 (61,8%) из них непосредственно перед повторной операцией по поводу рецидива РЯ проводилось от 2 до 4 курсов ХТ II линии.

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 8.

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

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

Таблица 8 - 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
Основной объем повторного операции		
Удаление рецидива	55	100
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

Всего интраоперационные осложнения отмечены у 20 (36,4%) больных, при этом послеоперационные осложнения III степени выявлены у 5 (9,1%) больных. Остальные осложнения были купированы консервативно и не требовали повторных хирургических вмешательств и/или пребывания пациенток в отделении интенсивной терапии.

Морфологическое исследование забрюшинных лимфатических узлов было проведено 51 (92,7%) больным, среди них 11 (21,6%) была выполнена 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 9.

Таблица 9 - Частота метастатического поражения различных групп лимфатических узлов у больных с рецидивами рака яичников I–IV стадии

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 9, наиболее часто отмечалось метастатическое поражение лимфатических узлов II и III уровни. Однако на полученные результаты потенциально могло повлиять то, что использовались различные методы верификации. Анализ в отдельных подгруппах был невозможен в связи с недостаточным объемом выборки.

В группе, представленной 51 больной, было выполнено морфологическое исследование забрюшинных лимфатических узлов, при котором метастазы были обнаружены в 90,2%

(n=46). При этом, по данным КТ и МРТ метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов было заподозрено у 22 (43.1%). Таким образом, КТ и МРТ с внутривенным контрастированием в когорте исследованных нами больных имело низкую диагностическую ценность для выявления измененных забрюшинных лимфатических узлов.

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.

Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 30,8 мес (от 7,5 до 67,1 мес). 3-летняя ОВ в когорте исследованными нами 69 больных составила 67,4% с момента лечения по поводу рецидива РЯ I–IV стадии, выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 27,6% с момента лечения рецидива РЯ I–IV стадии.

Углублённый анализ показал тенденцию 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 значимости ($p=0,131$). ВБП в этих подгруппах представлена на рисунке 6.

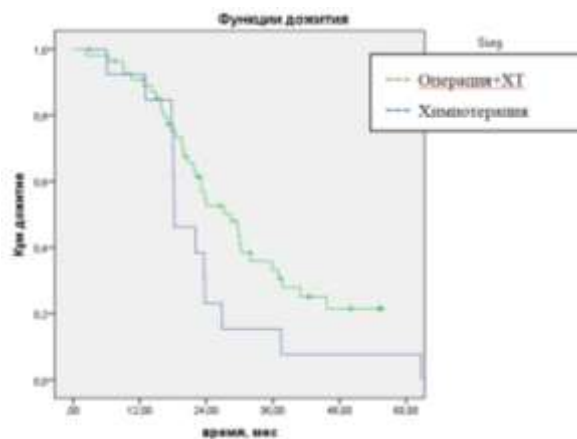


Рисунок 6 - ВБП пациенток с рецидивами РЯ I–IV стадии в зависимости от проведения хирургического лечения по поводу рецидива

Изучена общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от объема лимфаденэктомии (системной или циторедуктивной) у больных с оптимальным объемом (R 0-1) повторных операций по поводу рецидива РЯ I–IV стадии. Статистически значимой взаимосвязи ОВ с объемом вмешательства не получено, что, скорее всего, связано с малым числом больных в исследуемых группах.

Мы также провели анализ факторов, которые могли повлиять на ОВ больных с рецидивами РЯ (Таблица 10).

Таблица 10 - 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 системной лимфаденэктомии	0,606	0,197–1,864	0,383
Вариант выполнения лимфаденэктомии	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 10, при однофакторном анализе выявлена тенденция к улучшению результатов ОВ у группы больных с рецидивами РЯ I–IV стадий с системной лимфаденэктомией при следующих условиях: достижение полной циторедукции (R 0) и проведение не более одной линии ХТ до повторного хирургического вмешательства по поводу рецидива РЯ. При проведении двух или более линий ХТ выживаемость ухудшалась почти 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). Для решения вопроса о влиянии уровня и варианта выполнения лимфаденэктомии на отдаленные результаты лечения пациенток с рецидивами РЯ I–IV стадии необходим набор более крупных исследуемых групп, что потенциально возможно только в рамках многоцентрового рандомизированного исследования.

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 достижением 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 ($p=0,383$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуется выполнять системную лимфаденэктомию I–IV уровней с диагностической целью у всех больных РЯ III–IV стадии при отсутствии индивидуальных факторов риска расширения объема хирургического вмешательства и удовлетворительном функциональном статусе пациенток. Рекомендуется выполнять системную лимфаденэктомию I–IV уровней с лечебной целью при достижении первичной полной или оптимальной циторедукции у больных РЯ III–IV стадии.

Расширенные вмешательства с системной лимфаденэктомией при операбельных рецидивах РЯ более оправданы у больных, которым возможно выполнение полной циторедукции и ранее была проведена только одна линия ХТ. В остальных случаях показана

только циторедуктивная лимфаденэктомия метастатически измененных и увеличенных лимфатических узлов, как этап максимальной циторедукции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Никогосян, С.О. Роль лимфодиссекции в лечении пациенток с диссеминированным раком яичников / С.О. Никогосян, Х.И. **Мамажонов**, Н.Е. Левченко. // Российский онкологический журнал. — 2018. — №23 (2). — С. 96–101.

2. **Мамажонов**, Х.И. Результаты расширенных хирургических вмешательств при комбинированном лечении рака яичников III–IV стадии / Х.И. **Мамажонов**, С.О. Никогосян, А.С. Шевчук, В.В. Кузнецов // Тазовая хирургия и онкология. — 2020. — №1. — С. 43–49.

3. **Мамажонов**, Х.И. Значение циторедуктивных операций при рецидивах рака яичников с изолированным поражением лимфатических узлов / Х.И. **Мамажонов**, С.О. Никогосян, А.С. Шевчук // Сибирский онкологический журнал. — 2020. — Т 19. — №3. — С. 164–171.

4. **Мамажонов**, Х.И. Комбинированные и расширенные операции при поражении забрюшинных лимфатических узлов у пациенток с рецидивами рака яичников / Х.И. **Мамажонов**, С.О. Никогосян, А.С. Шевчук, В.В. Кузнецов // Тазовая хирургия и онкология. — 2020. — №2. — С. 42.