

## ОТЗЫВ

официального оппонента диссертации МАМАДЖОНОВА Хасана Икромовича на тему: «РОЛЬ ЛИМФАДЭНЭКТОМИИ НА ЭТАПАХ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ III-IV СТАДИИ», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - Онкология

Рак яичников является той нозологической формой, которая отличается ежегодным приростом количества больных. Так, по данным А.Д. Каприна, В.В. Старинского и Г.В. Петровой (2019), если в 2008 году в Российской Федерации было зарегистрировано 12761 больная раком яичников, то в 2018 – их уже было 14318. «Грубый» показатель заболеваемости раком яичников если в 2008 достигал в России 16,73 на 100 000 населения, то в 2018 году – уже 18,19 на 100 000 населения. Ежегодный темп прироста «грубых» показателей заболеваемости раком яичников равняется 0,97%. За десятилетие он достиг – 10,19%. Стандартизованный показатель (мировой стандарт) заболеваемости раком яичников если в 2008 году в России на 100 000 населения достигал 10,83, то уже в 2018 году - 11,14. Ежегодный темп прироста стандартизованных показателей заболеваемости раком яичников составил за период 2008-2018 0,45%, а прирост стандартизованного показателя заболеваемости раком яичников за 10-летний период достиг 4,66%.

По данным тех же авторов - в 2008 году в Российской Федерации умерло 7551 женщина, страдавшая раком яичников. В 2018 году умерло 7616 женщин с карциномой яичников, что на 65 случаев больше, чем в 2008. Динамика «грубых» показателей смертности от рака яичников – 9,90 в 2008 году и 9,48 в 2018 году на 100 000 населения Российской Федерации. Ежегодный средний темп прироста «грубых» показателей смертности от рака яичников составил минус 0,51%. Стандартизованный показатель смертности населения Российской Федерации от рака яичников на 100 000 в 2008 году составил 5,72, а в 2018 - 4,92. Среднегодовой прирост стандартизованных показателей смертности от рака яичников достиг минус 1,50%, а прирост стандартизованного показателя смертности больных раком яичников за этот же период 2008-2018 гг. – минус 13,84%. Одногодичная летальность при раке яичника в 2018 году составила 21,3% (А.Д. Каприн, В.В. Старинский и Г.В. Петрова, 2019).

Таким образом, становится очевидной **актуальность темы рака яичников** как проблемы клинической онкологии, отличающийся неуклонным ежегодным **ростом показателей заболеваемости** как в абсолютных числах, так и в «грубых» относительных и стандартизованных показателях заболеваемости раком яичников населения России, **роста абсолютных показателей смертности и высоким уровнем одногодичной летальности.**

В лечении рака яичников успех может быть достигнут только при включении, как обязательного и главного компонента, хирургического лечения в чистом виде или в составе комбинированного с химиотерапией лечения. Стандарт хирургического лечения при раке яичников до недавнего времени включал надвлагалищную ампутацию матки

или экстирпацию матки с резекцией большого сальника. Усилиями онкологов было доказано, что для радикальности необходима не резекция, а удаление большого сальника, включающего желудочно-ободочную, желудочно-пищеводную и желудочно-селезеночную связки и свободновисящую часть большого сальника (фартук). Такой анатомический подход улучшил результаты хирургического лечения рака яичников, однако недостаточно. Вторым важнейшим аспектом лечения первичного и рецидивного рака яичников явилось применение лекарственного лечения препаратами платины и таксанами, эффективность которых при раке яичников явилась общепризнанной. Совершенствование хирургического лечения шло по пути расширения оперативных вмешательств на брюшине, на борьбу с метастатическим поражением брюшины. Циторедуктивная операция (перитонэктомия) дополняется гипертермической интраперитонеальной химиотерапией (HIPEC), что существенно улучшило результаты лечения рака яичников с перитонеальным карциноматозом, а также некоторых первичных злокачественных опухолей брюшины и плевры. Исторически в практике лечения онкогинекологических больных так складывалась ситуация, что в отличие, например, от рака шейки матки, при раке яичников до недавнего времени, больше внимания уделялось комбинированным оперативным вмешательствам, перитонэктомии, и как-то меньше внимания уделялось расширенным хирургическим вмешательствам, хирургическим вмешательствам на лимфатических путях, что может быть связано в некоторых случаях с довлеющими в некоторых головах предположениями о бесперспективности хирургического лечения таких больных, травматичностью и повышенным риском развития осложнений после таких операций, плохим в большинстве случаев прогнозом. Мы сегодня в публикациях не находим достоверных данных о роли лимфаденэктомии в лечении больных с распространенными формами рака яичников, нет данных об оптимальных уровнях лимфаденэктомии в сопоставлении с распространенностью первичных опухолей яичников и при рецидивах, недостаточно исследована роль расширенных операций после первичных и интервальных циторедукций. Не исследованы непосредственные результаты хирургического лечения рака яичников в сопоставлении с объемом расширенной операции, не определена частота интра- и послеоперационных осложнений при выполнении расширенных циторедукций с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией, не определены отдаленные результаты комбинированного лечения рака яичников III-IV стадий в зависимости от объема первичных и интервальных расширенных операций, уровня и варианта лимфаденэктомии, размеров остаточной опухоли.

Становится очевидно, что избранная Мамажоновым Хасаном Икромовичем тема диссертации «Роль лимфаденэктомии на этапах комбинированного лечения рака яичников I-IV стадии» является **актуальной**.

**Новым** явилось применение четырехуровневой классификации расположения забрюшинных тазовых и парааортальных лимфатических узлов с трехвариантным типом выполнения лимфаденэктомии. Это послужило более объективному и отчетливому определению частоты и локализации метастазов рака яичников в забрюшинных лимфатических узлах, позволило систематизировать объем расширенных операций и



определить прогноз заболевания в зависимости от уровня и варианта лимфаденэктомии. Показано, что системная лимфаденэктомия I-IV уровней имеет рельефное диагностическое значение: у больных раком яичников III-IV стадий наиболее часто выявляются метастазы в III группе забрюшинных лимфатических узлов, а у больных рецидивами рака яичников – во II и III группах забрюшинных лимфатических узлов. В диссертации четко подтверждено, что системная лимфаденэктомия I-IV уровня является важным этапом первичного хирургического вмешательства у больных с полной и оптимальной циторедукцией. **Научно-практическое значение** выполненного диссертационного исследования заключается в получении данных, указывающих на положительное клиническое значение внедренной автором классификации гистерэктомий по Querleu-Morrow (2017) при раке яичников, а также в накоплении фактического материала, указывающего на перспективы формирования показаний к применению системной лимфаденэктомии I-IV уровня у больных раком яичников III-IV стадий в целях повышения уровня общей выживаемости. Диссертантом показано, что при операбельных рецидивах рака яичника расширенные вмешательства с системной лимфаденэктомией более оправданы у больных, которым возможно выполнение полной циторедукции и ранее была проведена I линия химиотерапии. В остальных случаях показана только циторедуктивная лимфаденэктомия метастатически измененных и увеличенных лимфатических узлов, как этап максимальной циторедукции.

Диссертация состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 82 литературных источника, в том числе 65 иностранных.

**В главе I «Обзор литературы»**, состоящей из шести подразделов, сжато и с позиции современных данных последовательно рассматриваются вопросы эпидемиологии рака яичников, аспекты хирургического лечения данной патологии в историческом разрезе, методы диагностики метастатического поражения раком яичников забрюшинных лимфатических узлов на современном этапе, рассматривается система лимфатического оттока от яичников на основании трехмерной реконструкции лимфатического эндотелия, экспериментально идентифицированного с помощью иммуногистохимической окраски срезов человеческих эмбрионов. При этом было доказано существование трех путей лимфооттока у яичников: два основных и один дополнительный. Первый из них через собственную связку яичника подходит к внутренним подвздошным лимфатическим узлам и к лимфатическим узлам obturatorной ямки. Второй путь вдоль воронко-тазовой связки подходит к парааортальным и паракавальным лимфатическим узлам. Третий путь менее выражен чем два первых, проходит вдоль круглой связки к поверхностным паховым лимфатическим узлам. Поэтому, метастазы рака яичников в поверхностных паховых лимфатических узлах не всегда является обязательным признаком запущенного диссеминированного опухолевого процесса, но и отражением индивидуальных особенностей анатомии лимфатической системы. Лимфатические сосуды маточных труб следуют в том же направлении, что и лимфатические сосуды яичников. Поэтому вероятность кардиальных изменения лимфооттока рака яичников при поражении маточных труб – ничтожно мала. Очень

большой интерес вызывает подраздел этой главы по частоте метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов при раке яичников и роль тазовой и парааортальной лимфодиссекции при циторедуктивных операциях у больных раком яичников III-IV стадий. Доказано, что метастазы в забрюшинных лимфатических узлах выявляются у 13-20% больных с ранними формами рака яичников и у 50% больных, страдающих III-IV стадиями рака яичников. В этой же главе отмечено, что выраженность метастазирования рака яичников в забрюшинные лимфатические узлы зависит не только от распространенности опухоли в яичниках, но и от гистологического строения опухоли яичника. Серозные злокачественные опухоли яичника отличаются от других гистологических вариантов рака яичников большей агрессивностью и более интенсивным лимфогенным метастазированием. У больных серозным раком яичников III-IV стадии частота выявления метастазов в забрюшинных лимфатических узлах достигала 60-87%.

В шестом подразделе первой главы «Роль тазовой и парааортальной лимфодиссекции при циторедуктивных операциях у больных раком яичников III-IV стадии» представлен тщательный анализ материалов четырех рандомизированных исследований, проведение которых оканчивались в 2005-2019 гг. При этом показано, что получить убедительные литературные данные повышения общей и безрецидивной выживаемости при расширенных операциях по поводу рака яичников, не удалось. Эти исследования вступили в противоречие с аналогичными исследованиями Zhou et al.(2016), которые отметили достоверное повышение выживаемости без прогрессирования и снижение частоты рецидивов у пациенток с распространенным раком яичников с выполненной лимфодиссекцией.

Существующие по литературным данным противоречия в диагностике и лечении рака яичников убеждают в необходимости поиска критериев прогноза рака яичников в зависимости от наличия метастазов в забрюшинных лимфатических узлах, уровня и варианта лимфаденэктомии при оптимальных циторедуктивных операциях у больных раком яичников III-IV стадий и рецидивами рака яичников I-II стадий, используя классификацию Querleu-Morrow.

**Глава 2. Материалы и методы исследования.** Глава состоит из двух подразделов. В первом из них «Дизайн исследования» приводится подробная характеристика исследуемых больных, которые включали 272 больных первичным раком яичников III-IV стадии и 69 больных рецидивным раком яичника I-IV стадии. Всего 341 больная. Роль лимфаденэктомии в прогнозе, общей и безрецидивной выживаемости больных раком яичников исследованы отдельно для больных первичным раком яичников III-IV стадии и для больных рецидивным раком яичников I-IV стадий. Все больные, включенные в исследование, находились на лечении в период 2008-2017 гг. в отделении хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации. Больные, включенные в исследование, получали стандартное хирургическое лечение,



включая комбинированные и циторедуктивные операции, расширенные хирургические вмешательства, неоадьювантную и адьювантную химиотерапию.

Из 272 больных раком яичников III-IV стадий, включенных в исследование, 150 больных (55,1%) были оперированы в объеме R0, а 122 (44,9%) – R1. 153 больным (56,2%) больным была выполнена первичная, а 119 больным (43,8%) – интервальная циторедукция. Пациентам после первичной циторедукции проводилось 4-8- курсов химиотерапии по схеме TP, а больные с интервальными операциями получали 2-6 курсов неоадьювантной и 2-6 курсов адьювантной химиотерапии по схеме TP. В качестве контрольной группы служили 114 больных раком яичников III-IV стадии, оперированные только в стандартном объеме R0-1, и которым лимфаденэктомия не выполнялась.

Из 69 больных с рецидивами рака яичников I-IV стадий у 55 больных было выполнено хирургическое лечение, а у 18 только лекарственное лечение. Сразу возникает вопрос о цифре 69, которая, как это указано в диссертации, состоит из группы 55 больных и группы 18. Сумма этих групп не соответствует 69. И далее непонятно, как получены результаты из числа 69 больных: 38,2% оперированы сразу после установления клинического диагноза рецидива и 61,8% - оперированы после 2-3 курсов химиотерапии после выявления рецидива? Из 55 больных, получивших хирургическое лечение, у 11 больных была выполнена системная лимфаденэктомия, у 35 циторедуктивная лимфаденэктомия, у 5 – лиагностическая лимфаденэктомия и у 4 – оперативное лечение рецидива рака яичников проведено без вмешательства на лимфатических путях.

Клиническая стадия заболевания устанавливалась по классификации FIGO (2016), после оперативного вмешательства стадия заболевания уточнялась по системе TNM (2010), объективное состояние больного оценивалось по шкале ECOG (1955). В диагностике рака яичников, наряду с привлечением современных цифровых методов ионизирующей и неионизирующей интроскопии, также использовались цитологические исследования смывов и экссудатов брюшной и грудной полости, определения уровней опухолевых маркеров СА – 125, HE4, индекс ROMA. Для исключения герминогенных опухолей у женщин, моложе 40 лет, исследовалась кровь на альфа-протеин и бета-хорионический гонадотропин, для исключения стромальных опухолей - на ингибин. Все оперативные вмешательства выполняли через нижнесрединный лапаротомный доступ. Полную циторедукцию определяли как полное удаление всех макроскопически определяемых очагов опухоли в брюшной полости, а оптимальную – как циторедукцию, после которой в брюшной полости остаются очаги рака яичников, суммарно менее 1 см в диаметре.

В диссертации использована классификация четырехуровневой локализации лимфатических узлов: первый уровень – это регионарные лимфатические узлы по ходу наружных и внутренних подвздошных сосудов, II - лимфатические узлы вдоль общих подвздошных сосудов до места их формирования аортой и нижней полой веной, а также лимфатические узлы крестца, III уровень – от бифуркации аорты до отхождения нижней брыжеечной артерии от аорты и IV уровень - это забрюшинные паракавальные и парааортальные лимфатические узлы от уровня места отхождения от аорты нижней



брыжеечной артерии вверх до почечной ножки. Границей между I и II уровнями локализации забрюшинных лимфатических узлов является бифуркация общей подвздошной артерии, а границей между III и IV уровнями локализации забрюшинных лимфатических узлов является нижняя брыжеечная артерия. И далее, диссертант на стр.27 приводит рис.4 «Уровни регионарных лимфатических узлов по классификации Querleu (2008)», содержание которого не соответствует цитируемой в работе. Мы уже отмечали, что в классификации должен быть указан еще один автор – Morrow, так как Первым вариантом хирургического вмешательства на лимфатических путях у женщин, страдающих злокачественными новообразованиями гениталий, Querleu et Morrow называют *диагностическую лимфаденэктомию*, при которой удаляется только «сторожевой» лимфатический узел, или увеличенный лимфатический узел, или случайно выбранные лимфатические узлы. Вторым вариантом является *циторедуктивная лимфаденэктомия*, при которой предусматривается удаление всех лимфатических узлов с диаметром больше, чем 2 см. Третий вариант – *системная лимфаденэктомия*, суть которой сводится к удалению всех лимфатических узлов с окружающей жировой клетчаткой. Интраоперационные и послеоперационные осложнения у оперированных больных классифицировали по Clavien-Dindo (2009). Анализу подлежала база клинических данных, содержащая 132 признака на 341 больную. Всего в диссертационное исследование было включено 45012 признаков. Статистический анализ проводился с помощью программы 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 данных методов статистики применялся 95% доверительный интервал, достоверность различий оценивалась с помощью точного критерия Фишера. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Анализ кривых выживаемости проводили методом Каплана-Майера, сравнение кривых выживаемости проводили методом long-rank. Общая выживаемость рассчитывалась от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последнего наблюдения больной. Безрецидивную выживаемость рассчитывали от даты начала лечения до верификации рецидива рака яичников или до даты последнего наблюдения больной.

**Глава 3. Результаты выполнения лимфаденэктомии у больных раком яичников III-IV стадии.** Наиболее объемная глава диссертации, представлена на 46 страницах текста, иллюстрирована 21 рисунком и 20 таблицами, содержит наиболее значимые результаты проведенного исследования. Глава включает 10 подразделов, некоторые из которых можно было бы объединить.

В первом подразделе главы 3 «Клиническая характеристика больных раком яичников III-IV) стадий» показано, что для определения значения лимфаденэктомии при лечении рака яичников III-IV стадии было включено 272 больных, из которых у 158 были выполнены различные типы лимфаденэктомий и 114 больных раком яичников III-IV



стадий (контрольная группа). Больным контрольной группы хирургическое и комбинированное лечение проводилось в полном объеме, как и в первой группе, но без лимфаденэктомий. 158 больных раком яичников III-IV стадий с лимфаденэктомиями были распределены на три группы: I группа – 43 (15,8%) больных, у которых стандартное хирургическое и комбинированное лечение рака яичников было дополнено **системной лимфаденэктомией**; II группа – 58 (21,3%) больных, у которых стандартное хирургическое и комбинированное лечение рака яичников было дополнено **циторедуктивной лимфаденэктомией** и III группа больных раком яичников III-IV стадии – 171 (62,9%) больная, стандартное хирургическое лечение у которых сопровождалось **диагностической лимфаденэктомией**. Медиана возраста в группах составила 51, 52 и 55 лет, соответственно, общее состояние во всех группах у большинства больных соответствовал ECOG 1, ECOG 2, клиническая стадия III (по FIGO) значительно преобладала во всех анализируемых трех группах больных, гистологическое строение всех опухолей яичников III-IV стадии соответствовало только серозной аденокарциноме, во всех трех группах в 100% больных была проведена адьювантная химиотерапия, от 30,2 до 50,3% больных во всех группах – неoadьювантная химиотерапия. Всем больным анализируемых групп была выполнена полная (более 50% больных) или оптимальная (менее 50% больных) циторедукция. Непосредственные и отдаленные результаты лечения изучались в рамках каждой из вышеперечисленных групп больных. Также проведен сравнительный анализ отдаленных результатов между подгруппами с лимфаденэктомиями и контрольной группой. В диссертации также проанализированы непосредственные и отдаленные результаты лечения больных раком яичников III- IV стадии в сопоставлении:

- группы с **системной лимфаденэктомией** (43 больных) с группами больных **безсистемной лимфаденэктомии** (группы циторедуктивной (58 больных) и **диагностической лимфаденэктомии** (57 больных), а также без лимфаденэктомии – **контрольная группа** - 114 больных);
- группы больных с **системной и циторедуктивной лимфаденэктомией** с группой больных с **диагностической лимфаденэктомией** и **больными контрольной группы**;
- **совместной группы больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией** (101 больная) и группой больных с **диагностической лимфаденэктомией** и **контрольной группы** (171 больная).

Было установлено, что системная лимфаденэктомия I-IV уровня имеет максимальное диагностическое значение. Наиболее часто у больных раком яичников III-IV стадий (72,1%) отмечаются метастазы в III группе лимфатических узлов. Системная лимфаденэктомия является важным этапом первичного хирургического вмешательства только у пациенток, у которых достигнута полная и оптимальная циторедукция (R0-1). 3-летняя общая выживаемость у больных раком яичников III-IV стадий при этом объеме расширенной операции достигает 100%, а у больных, которым была выполнена только стандартная циторедукция в R0-1 – 61,5%. Прогрессирование рака яичников III-IV стадии после радикального комбинированного лечения не зависит от поражения тазовых и



парааортальных лимфатических узлов, а значит и выполнения системной или циторедуктивной лимфаденэктомии.

Во втором подразделе главы 3 «Частота поражения тазовых и парааортальных лимфатических узлов у больных раком яичников III-IV стадии» гистологически изучено состояние лимфатических узлов I и II уровня у 148 больных, III и IV уровня – у 68. В группе 58 больных, которым проведено гистологическое исследование всех четырех уровней лимфатических узлов, изолированное поражение только парааортальных лимфатических узлов отмечено у 3 (5,2%), а одновременное поражение тазовых и парааортальных лимфатических узлов – у 33 (56,9%). Гистологическое исследование всех четырех уровней лимфаденэктомии наиболее часто выявляло метастазы в лимфатических узлах III уровня (61,8%). Выявлена отчетливая тенденция к более частому гистологическому выявлению метастатических забрюшинных лимфатических узлов в операционном материале после системной лимфаденэктомии. Показатель гистологической верификации метастатических забрюшинных лимфатических узлов всех четырех уровней при раке яичников I-IV стадии достоверно выше при системной и циторедуктивной лимфаденэктомии, чем при выполнении только диагностической лимфаденэктомии (76,2% и 47,4%, соответственно). Сравнительная оценка значения системной и циторедуктивной лимфаденэктомии в гистологической верификации метастазов в забрюшинных лимфатических узлах в анализируемой группе больных раком яичников I-IV стадии оказалась не выявила статистически значимого преимущества системной лимфаденэктомии перед циторедуктивной. Становится очевидным, что только системная и циторедуктивная лимфаденэктомия являются оптимальными методами диагностики метастазов рака яичников I-IV стадий в забрюшинных лимфатических узлах, тогда как биопсия забрюшинных лимфатических узлов менее эффективна в их выявлении. Очень низкая эффективность выявления метастазов рака яичников I-IV стадий в забрюшинных лимфатических узлах установлена при КТ и МРТ. Среди 158 больных с гистологически подтвержденными метастазами в тазовых и парааортальных забрюшинных лимфатических узлах только у 31 больной (19,6%) данные КТ и МРТ с контрастированием позволили заподозрить наличие метастатических забрюшинных лимфатических узлов.

В третьем подразделе главы 3 «Непосредственные результаты расширенных операций с выполнением системной лимфаденэктомии у больных раком яичников III-IV стадии». Среди 272 больных раком яичников I-IV стадий системная лимфаденэктомия была выполнена у 43 (15,8%), остальным 229 проведена циторедуктивная и диагностическая лимфаденэктомия, либо только стандартный объем операции без лимфаденэктомии. Сравнительный анализ группы 43 больных с системной лимфаденэктомией с группой, включающей 229 больных, которым выполнены стандартные хирургические вмешательства по поводу рака яичников I-IV стадий без лимфаденэктомии, стандартные хирургические вмешательства с циторедуктивной лимфаденэктомией и стандартные хирургические вмешательства с диагностической лимфаденэктомией (биопсией) показал, что возраст больных в исследуемой группе составлял от 21 до 73 лет (медиана 51 год), а в группе сравнения - от 23 до 75 лет (медиана 55 лет), различий в группах по возрастному



признаку, а также по медиане индекса массы тела, общему состоянию больных по ECOG, стадии рака яичников по FIGO, периоперационному (неoadъювантному и адъювантному) химиотерапевтическому лечению статистически значимых различий не было. В исследуемой группе с системной лимфаденэктомией отмечено 42 случая (98%) комбинированных операций, а в группе без системной лимфаденэктомии – 122 случая (53%). Статистически значимо наиболее частыми комбинированными операциями являлись операции резекции диафрагмы и резекция магистральных сосудов в группе системной лимфаденэктомии. Комбинированные операции в обеих группах сопровождались аппенэктомиями, резекциями тонкой и толстой кишок, резекциями диафрагмы, печени, мочеточников, магистральных сосудов, спленэктомиями. Медиана продолжительности комбинированных операций достоверно выше была у больных групп с системной лимфаденэктомией – 310 мин (60-560 мин) против 180 мин (70-600 мин) в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Кровопотеря также была выше в исследуемой группе – 700 мл (20-4500 мл) по сравнению с 400 мл (10-14500 мл) в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Интраоперационные осложнения достоверно чаще отмечались в группе больных с системной лимфаденэктомией (37,2%), чем в контрольной группе (16,6%). Особенно высокая частота послеоперационных осложнений была связана с повреждением магистральных сосудов в группе с системной лимфаденэктомией. **Закономерно возникает вопрос к диссертанту – с чем это связано, ведь лимфаденэктомии выполнялись и в контрольной группе?**

В четвертом подразделе третьей главы «Отдаленные результаты расширенных операций с выполнением системной лимфаденэктомии у больных раком яичников III-IV стадии» обозначена медиана наблюдения в исследуемых группах как 33,9 мес. (от 1 до 114,4 мес.). 4% больных вышли из-под наблюдения в течение первого года. У 173 больных за указанный срок наблюдения был выявлен рецидив или прогрессирование заболевания: у 25 женщин (58,1%) в группе больных с системной лимфаденэктомией и у 148 больных (64,6%) в группе без системной лимфаденэктомией. Сравнение 3-х летней общей выживаемости и безрецидивной выживаемости не выявило статистически значимых различий в анализируемых группах. Анализ общей и безрецидивной выживаемости больных раком яичников III-IV стадии при выполнении первичных и интервальных циторедуктивных операций в зависимости от уровня и варианта лимфаденэктомии выявил, что 3-летняя **общая выживаемость** составила 100% в группе больных с системной лимфаденэктомией I-IV уровней и у 61,5% у пациенток без этого вмешательства ( $p < 0,05$ ). Полученные данные позволяют утверждать, что выполнение системной лимфаденэктомии статистически значимо улучшают результаты лечения у больных с выполненными первичными полными и оптимальными циторедуктивными операциями (R 0-1). 3-х летняя **безрецидивная выживаемость** в группе больных с системной лимфаденэктомией статистически значимо не отличалась от группы больных, в которой системная лимфаденэктомия не выполнялась. Анализ общей и безрецидивной выживаемости у больных раком

яичника III-IV стадии после **интервальных циторедуктивных операций** (R 0-I) у больных с системной лимфаденэктомией и без таковой показал статистически значимое ухудшение по результатам лечения **общей выживаемости** в группе больных с системной лимфаденэктомией и отсутствие статистически значимых различий в показателях **безрецидивной выживаемости** в анализируемых группах с системной лимфаденэктомией I-IV уровней и без системной лимфаденэктомии. Не получено статистически значимых различий в общей и безрецидивной 3-х летней выживаемости у больных раком яичников III-IV стадий после полной циторедукции с системной лимфаденэктомией I-IV уровней и без таковой, после оптимальной циторедуктивной операции с остаточной опухолью менее 1 см + системная лимфаденэктомия и без системной лимфаденэктомии.

Пятый подраздел третьей главы диссертации «Сравнительный анализ непосредственных результатов системной и циторедуктивной лимфаденэктомии с таковыми при диагностической лимфаденэктомии и стандартных операциях без лимфаденэктомии у больных раком яичников III-IV стадий содержит непосредственные результаты лечения двух групп больных. Первая группа – больные раком яичников III-IV стадии с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией (101 больная) и вторая группа – больные раком яичников III-IV стадии, которым, как и больным первой группы, выполнялась стандартная или комбинированная операция без лимфаденэктомии или с диагностической лимфаденэктомией. Возраст больных первой группы составлял от 21 года до 75 лет, медиана – 52 года, а возраст группы контроля – от 23 лет до 75 лет, медиана 55 лет. Статистически значимых различий как по возрасту, индексу массы тела, так и некоторым клиническим характеристикам – ECOG, стадиям FIGO, предшествующим операциям в анализируемых группах не было. Достоверно вторая группа отличались по количеству больных, получивших неoadъювантную терапию – 86 (50,3%) против 33 (32,7%),  $p < 0,05$ . В исследуемой группе (101 больная) удаление лимфатических узлов I-IV уровня было выполнено почти у половины больных (46,5%), практически с той же частотой в первой группе больных удалялись лимфатические узлы I-II уровня (43,6%). Как в первой группе больных, так и в группе контроля, помимо основного объема операции, выполнялись комбинированные операции. Достоверно чаще в исследуемой группе выполнялись резекции прямой кишки, резекция диафрагмы и магистральных сосудов. В группе контроля (171 больная) достоверно чаще элементом комбинированного хирургического лечения являлась аппендэктомия. Медиана продолжительности оперативных вмешательств была достоверно выше в исследуемой группе больных, больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией – 220 мин. (60-560 мин.), против 170 мин. (70-600 мин.). Медиана объема кровопотери во время операции в анализируемых группах достоверно не различался 500 мл (20 -14500 мл) в анализируемой группе и 400 мл (10-11000 мл) в группе контроля. Количество интраоперационных осложнений достоверно чаще встречалось в группе больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией, чем в группе с диагностической



лимфаденэктомией (биопсией) и без лимфаденэктомии – 28 (37,7%) и 15 (8,8%), соответственно,  $p < 0,05$ . Наибольшее число интраоперационных осложнений в анализируемой группе было связано с ранениями магистральных сосудов (19 случаев) и вскрытием просвета мочевого пузыря. Что касается после операционных осложнений, то их количество достоверно чаще наблюдалось у больных с расширенными операциями по поводу рака яичника III-IV стадии - 28 случаев (27,7%), чем у больных группы контроля – 21 случай (12,3%),  $p < 0,05$ . Наиболее частыми послеоперационными осложнениями в анализируемой группе являлись раневая инфекция и лимфоррея. В группе контроля наиболее частым послеоперационным осложнением являлась кишечная непроходимость.

В шестом разделе третьей главы «Сравнительный анализ отдаленных результатов системной и циторедуктивной лимфаденэктомии с таковыми при диагностической лимфаденэктомии и стандартных операциях без лимфаденэктомии у больных раком яичников III-IV стадии» показано, что за время наблюдения прогрессирование заболевания отмечено у 173 больных: у 61 (60,4%) в исследуемой группе с системной и циторедуктивной лимфаденэктомией (исследуемая группа) и у 112 (65,5%) из группы больных, включающую как больных с **диагностической лимфаденэктомией** (биопсией лимфатического узла или узлов), так и без лимфаденэктомии (группа контроля). Поражение забрюшинных лимфатических узлов после первичного лечения больных раком яичников III-IV стадий, а также изолированное поражение забрюшинных лимфатических узлов статистически не различалось в исследуемой и контрольной группах. Не отмечалось статистически значимых различий и в 3-х летней общей и 3-х летней безрецидивной выживаемости в этих группах. Учитывая, что выполнение первичных циторедуктивных операций является весомым прогностическим фактором у больных раком яичников, в этих группах были проанализированы дополнительно общая и безрецидивная выживаемость больных, которым проводились первичные и интервальные циторедуктивные оперативные вмешательства. **Первичные** циторедуктивные вмешательства были проведены 68 больным первой группы и 85 больным контрольной. Показатели как общей, так и безрецидивной 3-х летней выживаемости статистически достоверно не различались в исследуемой и контрольной группах. Анализ общей и безрецидивной 3-х летней выживаемости больных после **интервальных** циторедуктивных операций в группе больных с системной и циторедуктивной лимфаденэктомии и в контрольной группе больных раком яичников III-IV стадий с диагностической лимфаденэктомией (биопсией) и без вмешательств на лимфатических путях - также не выявил статистически значимых различий показателей. Также был проведен анализ общей и 3-х годичной выживаемости больных раком яичников III-IV стадии при выполнении полной и оптимальной циторедукции в группе больных на фоне системной и циторедуктивной лимфаденэктомий и у пациенток без лимфаденэктомии. Полная циторедукция была выполнена 58 женщинам в исследуемой группе с системной и



циторедуктивной лимфаденэктомией и 92 больным в контрольной группе. Различия в показателях 3-х летней общей и безрецидивной выживаемости в обеих группах статистически были не значимыми. Анализ показателей 3-х летней общей и безрецидивной выживаемости после **оптимальной циторедукции** также не выявил достоверную разницу в исследуемой и контрольной группах.

В седьмом разделе третьей главы диссертации «Особенности прогрессирования рака яичников III-IV стадий после первичного комбинированного лечения в зависимости от метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов» анализируются особенности прогрессирования рака яичников III-IV стадий после первичного комбинированного лечения в зависимости от наличия или отсутствия метастазов в забрюшинных лимфатических узлах. В этот анализ включено 158 пациенток, у которых удалялись забрюшинные лимфатические узлы. Все больные разделены на две группы. Первая – 104 больных (65,9%) раком яичников III-IV стадии с наличием метастазов в забрюшинных лимфатических узлах и вторая – 54 больных (34,1%) раком яичников III-IV стадии без наличия метастазов в забрюшинных лимфатических узлах. Важно отметить, что в сравниваемых группах больных распространение рака яичников по органам брюшной полости было однотипным после первичного комбинированного лечения. В диссертации описаны метастатическое поражение диафрагмы, селезенки, паховых лимфатических узлов, капсулы и паренхимы печени, большого сальника, канцероматоз брюшины и асцит. Статистический анализ показал, что значимых различий в частоте поражения метастазами органов брюшной полости у больных раком яичников III-IV стадии после первичного комбинированного лечения в группе с наличием метастазов в забрюшинных лимфатических узлах и в группе без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах – не выявлено. Отмечается тенденция к более частому поражению капсулы печени и наличию канцероматоза брюшины в группе больных раком яичников III-IV стадии после первичного комбинированного лечения с наличием метастазов в забрюшинных лимфатических узлах.

В восьмом разделе третьей главы «Факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость больных раком яичников III-IV стадии» представлены результаты однофакторного и многофакторного анализа параметров, которые могли оказать влияние на общую и безрецидивную выживаемость больных раком яичников III-IV стадии. Было установлено, что при **монофакторном** анализе статистически значимое влияние на **общую выживаемость** оказывают возраст больной, первичная или интервальная циторедуктивная операция, полная или оптимальная циторедуктивная операция, а на **безрецидивную выживаемость** – возраст больной, стадия FIGO, выполнение первичной полной циторедукции. При **многофакторном** анализе прогностических критериев **общей выживаемости** больных раком яичников III-IV стадии статистически значимыми оказались возраст больной, выполнение первичной или интервальной циторедукции, а также полной или оптимальной циторедукции. Для



**безрецидивной выживаемости** больных раком яичников III-IV стадии при многофакторном анализе статистически значимыми прогностическими критериями оказались возраст больной, выполнение первичной и полной циторедукции. Выполнение системной лимфаденэктомии не является прогностическим критерием для общей и для безрецидивной выживаемости как при монофакторном, так и при многофакторном анализе.

В девятом разделе третьей главы диссертации «Характер прогрессирования рака яичников III-IV стадии после выполнения тазовой и парааортальной лимфаденэктомии» анализируется взаимосвязь между метастатическим поражением забрюшинных лимфатических узлов и локализацией рецидива рака яичника в случае прогрессирования заболевания при диспансерном наблюдении. В анализ включено 158 больных, у которых был выполнен один из вариантов лимфаденэктомии с обязательным гистологическим исследованием удаленных забрюшинных лимфатических узлов. Больные были разделены на две группы. Первая из них – 104 больных с гистологически верифицированными метастазами рака яичников в лимфатических узлах, а вторая группа – 54 пациентки раком яичников III-IV стадии без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах. При сравнении групп каких-либо статистически значимых отличий в органном поражении метастазами не выявлено. Однако, отмечается поражение метастатическим процессом костей, головного мозга и паховых лимфатических узлов в группе с метастазами в забрюшинных лимфатических узлах и отсутствие аналогичных поражений в группе больных раком яичников III-IV стадий без метастазов рака яичника в забрюшинных лимфатических узлах. Материал сгруппирован в таблице 20 «Характер прогрессирования рака яичников III-IV стадий в зависимости от метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов».

#### **Глава IV. Метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов и роль лимфаденэктомии при расширенных операциях у пациенток с рецидивами рака яичников I-IV стадий.**

Глава состоит из пяти разделов. Первый раздел IV главы «Клиническая характеристика больных рецидивами рака яичников I-IV стадий». В исследуемую группу больных с рецидивами рака яичников I-IV стадии было включено 69 больных. У 36 женщин (52,2%) исходно была I-II стадия заболевания, у 33 (47,8%) III или IV стадия заболевания по FIGO. 55 женщин было прооперировано, а 14 – получали только лекарственное лечение. У более, чем половина больных рецидив рака яичников развился в сроки после 24 мес. (58%) после лечения первичной опухоли яичников. Общее состояние большинства больных (79,7%) перед оперативным вмешательством соответствовало ECOG 1-2. Почти у 80% больных выявлен платиночувствительный рецидив рака яичника. Неoadъювантная химиотерапия проведена у 61,8% больных, у большинства больных (87%) на момент выявления рецидива рака яичников отдаленных метастазов не выявлено.



Распределение 55 прооперированных женщин по поводу рецидива рака яичников, которые ранее подвергались комбинированному лечению, включая оперативное вмешательство в стандартном объеме пангистерэктомии с удалением большого сальника - в зависимости от уровня и варианта лимфаденэктомии распределились следующим образом - системная лимфаденэктомия была выполнена у 11 пациенток, циторедуктивная лимфаденэктомия – у 35, диагностическая лимфаденэктомия у 5. У 4-х женщин хирургическое лечение рецидива рака яичников не сопровождалось вмешательством на лимфатических путях. Всего 55 больных. Среди 11 больных с системной лимфаденэктомией лимфаденэктомия I+II уровней выполнена у 1 больной, III+IV уровней – у 2-х больных, I-IV уровней у 8 женщин. Среди 35 больных, подвергнутых циторедуктивной лимфаденэктомии, у 9 больных выполнена лимфаденэктомия I+II уровня, у – 7 больных III+IV и у 19 женщин – I+IV. Ещё у пяти больных выполнена диагностическая лимфаденэктомия I+II уровня. Также выполнено у 4-х женщин хирургическое вмешательство по поводу рецидива рака яичников без вмешательств на лимфатических путях. Непосредственно перед началом хирургического вмешательства у 34 больных (61,8%) было проведено от 2 до 4 курсов химиотерапии второй линии.

Второй раздел IV главы «Хирургическое лечение больных рецидивами рака яичников I-IV стадий» содержит общую характеристику группы больных, оперированных по поводу рецидива рака яичников I-IV стадий анализ непосредственных результатов повторных хирургических вмешательств по поводу рецидива рака яичников I-IV стадий. Повторные оперативные вмешательства в связи с рецидивами первичной опухоли всегда являлись более сложными и продолжительными, чем по поводу первичных новообразований яичников и, как правило, практически всегда сопровождаются более частыми интра- и послеоперационными осложнениями, в том числе и кровопотерями. В настоящем диссертационном исследовании Мамажоновым Хасаном Икромовичем показано, что оперативные вмешательства по поводу рецидива рака яичников продолжались, в среднем, 210 мин., кровопотеря – 400 мл. При этом циторедукция в полном объеме выполнена у 44 из 55 больных (80%), а оптимальная – у 11 больных (20%). Лимфаденэктомия в 10 случаях была I-II уровня, у 9 больных III-IV и у 27 – I-IV. Полный объем циторедукции был достигнут вследствие выполненных 17 резекций ободочной и прямой кишок, 13 резекций магистральных сосудов, 6 случаев резекций мочеочника, 3 резекции печени и 39 случаев перитонэктомии. Среди 11 пациенток с рецидивами рака яичников I-IV стадии, которым была выполнена оптимальная циторедукция, остаточная опухоль локализовалась в области малого таза у 3 (5,5%), по брюшине – у 3 (5,5%), в брыжейке тонкой кишки у 2 (3,6%), на капсуле печени у 1 (1,8%), в забрюшинных лимфатических узлах у 2 (3,6%). В отличие от анализируемых больных первичным раком яичников III-IV стадии с выполненными лимфаденэктомиями, практически у всех больных гистологическое строение удаляемых новообразований соответствовало серозной

аденокарциноме яичников – гистологическое строение удаляемых рецидивных опухолей яичников I-IV стадий у большинства больных (76,8%) имело строение той же серозной аденокарциномы, однако встречались варианты эндометриоидного рака, светлоклеточного и гранулезоклеточного рака, пограничных опухолей.

Повторные операции связаны с более высоким риском послеоперационных осложнений. Наиболее частым интраоперационным осложнением являлись травмы магистрального сосуда. Другие интраоперационные осложнения – вскрытие просвета мочевого пузыря, травмы мочеточника и диафрагмы встречаются значительно реже. Среди послеоперационных осложнений у больных после операций по поводу рецидивов рака яичника I-IV стадий наиболее частыми являются лимфоррея, реже кровотечения, требующие релапаротомий, раневая инфекция.

Третий раздел четвертой главы «Метастатическое поражение забрюшинных лимфатических у пациентов с рецидивами рака яичников I-IV стадий» содержит результаты анализа материалов гистологического исследования лимфатических узлов, полученных от 51 пациентки. При этом системная лимфаденэктомия выполнена у 11 (21,6%) больных, циторедуктивная лимфаденэктомия – у 35 (68,6%) женщин и диагностическая лимфаденэктомия (биопсия) у 5. Метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов наиболее часто отмечалось в лимфатических узлах II и III уровней. В данном разделе определена корреляция между локализацией и распространением рецидивной опухоли в брюшной полости с наличием или отсутствием метастазов в забрюшинных лимфатических узлах. Установлено, что из 51 больной с рецидивом рака яичников I-IV стадий, у которых было проведено гистологическое исследование забрюшинных лимфатических узлов, у 46 больных были обнаружены метастазы рака яичников, а у 5 – метастазы в забрюшинных лимфатических узлах отсутствовали. При этом отсутствие метастазов в забрюшинных лимфатических узлах коррелировало с отсутствием рецидивной опухоли яичников в области диафрагмы, в селезенке, на капсуле и в паренхиме печени, паховых лимфатических узлах и в паховых лимфатических узлах. При наличии метастазов рецидивного рака яичников I-IV стадии в лимфатических узлах забрюшинного пространства наиболее часто рецидивная опухоль локализовалась на брюшине с образованием канцероматоза брюшины, в лимфатических узлах брыжейки толстой и тонкой кишок, в области малого таза и шейки матки. Зависимость соотношения распространенности рецидивных опухолей яичников I-IV стадий и метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов прямо пропорциональная: чем большее распространение в брюшной полости рецидивного рака, тем более часто отмечается наличие метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов. Важным этапом третьего раздела четвертой главы явился анализ чувствительности рецидивов рака яичников к химиотерапии препаратами платины в зависимости от наличия или отсутствия метастазов в забрюшинных лимфатических узлах. Все рецидивы были разделены на три вида -



платиночувствительные, платинорезистентные и платинорефрактерные рецидивы. Платиночувствительные и платинорезистентные рецидивы рака яичников наблюдались в группах рецидивных больных раком яичников как с метастазами в тазовых лимфатических узлах, так и в группе без метастазов в тазовых лимфатических узлах. Платинорефрактерной была группа больных рецидивным раком яичников I-IV стадии только в случаях отсутствия метастазов в тазовых лимфатических узлах.

В четвертом разделе четвертой главы «Отдаленные результаты лечения пациенток с рецидивами рака яичников I-IV стадий» анализируются 3-х летняя и безрецидивная выживаемость больных рецидивным раком яичников I-IV стадий. По результатам анализа было установлено, что ни поражение забрюшинных лимфатических узлов, ни выполнение системной лимфаденэктомии достоверно не влияют на 3-х летнюю и безрецидивную выживаемость этой категории больных.

В пятом подразделении четвертой главы «Обсуждение» кратко приводятся основные результаты, полученные в четвертой главе.

В Заключении диссертантом проводится дискуссионное обсуждение полученных результатов в сопоставлении с литературными данными, читается с интересом.

Выводы, их всего шесть, основаны на большом клиническом материале, который был получен от больных, проходивших лечение в одном учреждении и который был проанализирован с помощью современных методов вариационной статистики и сомнений не вызывают.

По результатам проведенного диссертационного исследования опубликовано четыре печатных работы, которые освещают результаты проведенных исследований.

В автореферате представлены все основные результаты, изложенные в диссертации.

- Замечания: 1. Классификация лимфаденэктомий, как и классификация гистерэктомий при раке внутренних женских гениталий, должна быть именована не Querleu, а Querleu-Morrow, так как эти два автора описали соответствующие классификации.
2. Подпись к рисунку 4 на стр.27 является некорректным цитированием статьи Querleu et Morrow (2008).
3. На стр. 23 расчет количества прооперированных больных рецидивом рака яичников I-IV стадий был проведен из числа 55 больных, а не ошибочно указанных 69 больных.
4. В диссертационном списке литературы приведены не все работы исполнителя диссертации.

Указанные замечания не являются принципиальными и не влияют на полученные в диссертационном исследовании результаты.

#### Заключение.

Диссертация Мамажонова Хасана Икромовича на тему: «Роль лимфаденэктомии на этапах комбинированного лечения рака яичников III-IV стадии», осуществленная под руководством доктора медицинских наук Никогосян С.О., является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи клинической онкологии – роли лимфаденэктомии на этапах комбинированного лечения рака яичников III-IV стадии и рецидивов рака яичников I-IV стадии. По новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года №748, от 29 мая 2017г. №650, от 28 августа 2017г. №1024 и от 01 октября 2018г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология.

Официальный оппонент:

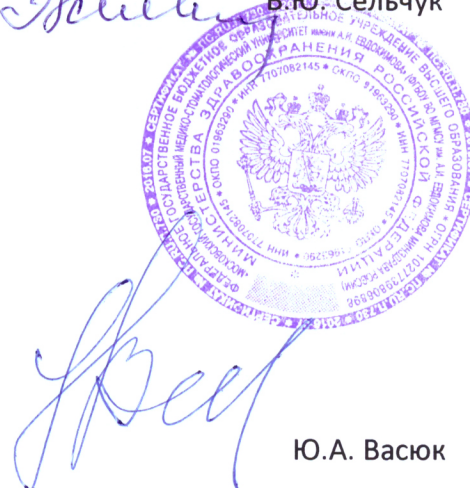
Заведующий кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

« 14 » \_\_\_\_\_ 2021г.

 В.Ю. Сельчук

Подпись профессора Сельчука В.Ю. з а в е р я ю :

Ученый секретарь  
МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России,  
заслуженный врач Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор

 Ю.А. Васюк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)

Адрес: 127473, субъект Российской Федерации, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1;  
телефон +7 (495) 609-67-00/ факс +7(495) 637-9456; адрес электронной почты:  
msmsu@msmsu.ru; web-сайт: <https://www.msmsu.ru>.