

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

На правах рукописи

ЕГЕНОВ ОМАР АЛИЕВИЧ

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор **Стилиди Иван Сократович**

доктор медицинских наук

Тюляндина Александра Сергеевна

Москва – 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Эпидемиология	10
1.2. Анатомия лимфатической системы малого таза и забрюшинного пространства	10
1.3. Диагностика метастатического поражения лимфатических узлов	11
1.4. Критерии и прогностические модели для отбора больных с высоким шансом достижения полной повторной циторедуктивной операции при рецидиве рака яичников.....	13
1.5. Значение и место хирургического лечения при рецидиве рака яичников.....	18
1.6. Рандомизированные исследования III фазы по изучению роли оперативного вмешательства у пациенток с первым платиночувствительным рецидивом рака яичников.....	20
1.7. Значение лимфодиссекции у пациенток с изолированным поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников	23
1.8. Сравнение результатов лечения больных с изолированным поражением лимфатических узлов и пациенток с другими формами рецидива рака яичников.....	27
1.9. Заключение	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1. Дизайн исследования	31
2.2. Методы статистического анализа	36
ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РЕЦИДИВЕ РАКА ЯИЧНИКОВ	38
3.1 Характеристика больных первичным раком яичников	38
3.2 Характеристика больных с поражением лимфатических при рецидиве рака яичников.....	41
3.3 Частота метастатического поражения регионарных и нерегионарных лимфатических узлов при рецидиве рака яичников	44
3.4 Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения больных с изолированным поражением лимфатических узлов и сочетанным поражением лимфатических узлов и других анатомических локализаций при рецидиве рака яичников.....	47
3.5 Анализ отдаленных результатов хирургического лечения больных с изолированным поражением лимфатических узлов и сочетанным рецидивом в лимфатических узлах и других анатомических локализациях при рецидиве рака яичников.....	57
3.6 Факторы, влияющие на время без прогрессирования и продолжительность жизни больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников.....	74

3.7 Характер последующего прогрессирования после повторной циторедуктивной операции по поводу рецидива рака яичников с поражением лимфатических узлов.....	82
3.8. Обсуждение	85
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ПОРАЖЕНИЕМ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РЕЦИДИВЕ РАКА ЯИЧНИКОВ, ПОЛУЧИВШИХ КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ (ХИРУРГИЯ+ХИМИОТЕРАПИЯ) ИЛИ ТОЛЬКО ХИМИОТЕРАПИЮ 2-ОЙ ЛИНИИ.....	91
4.1 Характеристики общей популяции больных при первичном лечении.....	91
4.2 Характеристики общей популяции пациенток с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников.....	94
4.3 Основные характеристики контрольной группы больных.....	99
4.4 Частота метастатического поражения лимфатических узлов в общей популяции больных с рецидивом рака яичников.....	103
4.5 Анализ отдаленных результатов лечения контрольной группы пациенток.....	104
4.6 Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения исследуемой группы с контрольной группой пациенток.....	118
4.7 Однофакторный и многофакторный анализы параметров, влияющих на время без прогрессирования и продолжительность жизни в общей популяции больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников.....	134
4.8 Обсуждение	142
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	145
ВЫВОДЫ	150
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	154

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Роль циторедуктивных операций при рецидивах рака яичников (РЯ) остается спорной до настоящего времени, но на основании ряда проведенных ретроспективных, проспективных и рандомизированных клинических исследований можно предположить, что у отдельной когорты пациенток её выполнение может оказывать благоприятный эффект на отдаленные результаты лечения. Показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) составляет около 30%, что подчеркивает важность совершенствования подходов к лечению рецидивов РЯ. В международной литературе частота изолированного поражения лимфатических узлов (ЛЮ) при рецидиве РЯ составляет 12-37%.

Группой AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie) разработаны критерии отбора пациенток для выполнения повторных циторедуктивных операций: 1. Общий статус пациентки по шкале ECOG 0 баллов. 2. Отсутствие асцита ≥ 500 мл. 3. Отсутствие резидуальной опухоли после первичной циторедукции или стадия I/II РЯ по FIGO для пациенток, у которых отсутствовали данные о результатах первичного хирургического лечения и резидуальной опухоли. При соблюдении всех выше перечисленных критериев, вероятность достижения полной повторной циторедукции составляет 79%. В 2006 году этой же группой опубликовано ретроспективное многоцентровое исследование DESKTOP I (n = 267). Выполнение полной повторной циторедукции ассоциировалось со значительным увеличением продолжительности жизни (ПЖ) у пациенток по сравнению с больными, после повторной циторедукции с наличием резидуальной опухоли любого размера (медиана ПЖ 45,2 против 19,7 месяцев соответственно).

Результаты проспективного многоцентрового исследования DESKTOP II (n = 516) показали, что использование разработанной модели позволяет достаточно точно прогнозировать результаты повторной циторедукции. На основании этого была создана шкала, получившая название AGO SCORE: 1. Платиновый интервал > 6 мес. (то есть платиночувствительный рецидив). 2. Общий статус по шкале ECOG - 0 баллов. 3. Полная первичная циторедукция или ранняя стадия заболевания (FIGO I/II). 4. Отсутствие асцита или его объем менее 500 мл. Пациентке может быть выполнена повторная циторедукция при соответствии всем перечисленным пунктам (вероятность достижения полной циторедукции составляет – 75%).

В 2017 году на ASCO представлены предварительные результаты рандомизированного исследования III фазы DESKTOP III (n=407), отбор пациенток в исследование осуществлялся на основании шкалы AGO Score, разработанной и валидированной в исследованиях DESKTOP I/II. Первичной конечной точкой была ПЖ. Пациентки с первым рецидивом РЯ рандомизировались

в группу повторной циторедукции с последующей платиносодержащей химиотерапией (ХТ) или в группу только лекарственного лечения. У 72,5% пациенток была достигнута полная циторедукция. Медиана времени без прогрессирования (ВБП) в группе повторной циторедукции и только ХТ составила 19,6 мес. и 14,0 мес. соответственно. Подгрупповой анализ показал, что только полная повторная циторедукция улучшает результаты лечения пациенток: медиана ВБП в данной категории больных составила 21,2 мес. по сравнению с 14,0 мес. в группе ХТ. Наличие остаточной опухоли нивелировало этот эффект.

На сегодняшний день имеются противоречивые данные по выполнению циторедуктивных операций при рецидивах РЯ. В 2018 году были представлены результаты другого крупного рандомизированного исследования GOG-213 (n = 485), которые не подтвердили результаты исследования DESKTOP III. В исследование включались пациентки, которым, по мнению исследователей, могла быть выполнена полная повторная циторедукция, однако четкие критерии включения отсутствовали. Полная циторедукция была достигнута у 146 (68%) пациенток, медиана ПЖ составила 53,6 мес. в группе хирургического лечения по сравнению с 65,7 мес. в группе только ХТ; медиана ВБП – 18,2 мес. и 16,5 мес. соответственно, различия не были статистически значимыми. Несмотря на значимое увеличение ВБП при выполнении полной циторедукции (21,4 мес. против 13,1 мес. в группе неполной циторедукции), это также не позволяло улучшить отдаленные результаты лечения пациенток с платиночувствительными рецидивами РЯ.

Результаты наиболее крупных ретроспективных исследований (PetrilloM и соавт., n=220, 2013г.; FerreroA и соавт., n=73, 2014г.) показали, что пациентки с поражением ЛУ при рецидиве РЯ характеризуются наиболее благоприятным прогнозом и менее агрессивным клиническим течением. Наиболее часто при рецидиве РЯ по данным анализа мировой литературы поражаются парааортальные ЛУ (38-60%). Рецидивы РЯ с поражением ЛУ могут быть одной из наиболее подходящих групп для выполнения оперативного вмешательства. Таким образом, циторедуктивные операции могут являться одним из основных этапов комбинированного лечения при платиночувствительных рецидивах РЯ, что подчеркивает важность тщательного отбора пациенток для выполнения повторных циторедукций. Полная повторная циторедукция может быть выполнена у большинства пациенток рецидивами РЯ с поражением ЛУ, что подтверждает целесообразность дальнейшего изучения эффективности хирургического лечения и позволит в полной мере обеспечить индивидуализацию лечения в этой когорте больных.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

Впервые на большом клиническом материале проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения пациенток (n=123), подвергнутых оперативному вмешательству при изолированном рецидиве в ЛУ и сочетанном поражении ЛУ и других анатомических локализаций при рецидиве РЯ.

Проанализирована частота изолированного поражения ЛУ при рецидиве РЯ и значимость повторной циторедуктивной операции в зависимости от объема оперативного вмешательства. Также проведен анализ отдаленных результатов хирургического лечения в зависимости от длительности бесплатинового интервала, количества рецидивных узлов, диаметра рецидивной опухоли, проведения ХТ перед оперативным вмешательством по поводу рецидива РЯ, диаметра остаточной опухоли после повторной циторедуктивной операции и типа оперативного вмешательства на лимфоколлекторах при рецидиве РЯ с поражением ЛУ. В рамках однофакторного и многофакторного анализов идентифицированы прогностические факторы, оказавшие достоверное благоприятное влияние на ВБП и ПЖ больных, подвергнутых оперативному вмешательству при рецидиве РЯ с поражением ЛУ.

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость

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

Сравнительный анализ отдаленных результатов комбинированного лечения (повторная циторедукция+ХТ) с контрольной группой пациенток, получивших только системную ХТ 2-ой линии при платиночувствительном рецидиве РЯ с поражением ЛУ, продемонстрировал, что полная повторная циторедукция в комбинации с системной ХТ при платиночувствительном рецидиве РЯ приводят к улучшению отдаленных результатов лечения и могут быть рекомендованы только при потенциальной осуществимости полной циторедукции, в противном случае наличие резидуальной опухоли любого диаметра нивелирует преимущество в выживаемости хирургического лечения и ухудшает прогноз. Хирургическое лечение платинорефрактерных и платинорезистентных рецидивов РЯ ухудшает прогноз и не сопровождается пролонгацией показателей отдаленных результатов лечения.

Пациентки с неполной циторедукцией продемонстрировали значимо худшие результаты по сравнению с группой ХТ, неполная повторная циторедукция не только ухудшает прогноз, но и отсрочивает начало системного лечения, что еще раз подчеркивает важность тщательной селекции пациенток и принятия взвешенных и обдуманных решений при планировании хирургического лечения. Исходя из анализа данных, полученных в нашей работе, следует

отказаться от оперативного вмешательства при явной или сомнительной резектабельности рецидивной опухоли без макроскопически определяемой остаточной опухоли.

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

Низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный тип рецидива, отсутствие маркерного рецидива РЯ, изолированный рецидив в ЛУ, полная повторная циторедукция и выполнение системной лимфодиссекции были определены как предикторы самостоятельного благоприятного влияния на ВБП при многофакторном анализе параметров пациенток ($n=123$) в группе хирургического лечения.

Самостоятельное благоприятное на ПЖ в группе хирургического лечения ($n=123$) при многофакторном анализе оказали следующие факторы: низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный тип рецидива, удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0-1 баллов) на момент выявления рецидива, изолированный рецидив в ЛУ и полная повторная циторедукция.

В общей популяции пациенток ($n=214$) с поражением ЛУ при рецидиве РЯ предикторами самостоятельного благоприятного на ВБП при многофакторном анализе являлись: полная первичная/интервальная циторедукция, платиночувствительный рецидив РЯ, изолированное поражение ЛУ при рецидиве РЯ, полная повторная циторедукция в комбинации с системной платиносодержащей ХТ, а также объективный ответ на ХТ 2-ой линии.

На ПЖ в общей популяции пациенток ($n=214$) с поражением ЛУ при рецидиве РЯ достоверное благоприятное влияние при многофакторном анализе оказали: полная первичная/интервальная циторедукция, удовлетворительный общий статус больных по шкале ECOG (0-1 баллов) на момент выявления рецидива, низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный рецидив РЯ, изолированное поражение ЛУ при рецидиве РЯ и полная повторная циторедукция в комбинации с системной платиносодержащей ХТ.

Полученные результаты и выводы в процессе написания диссертационной работы могут быть рекомендованы к практическому применению всем специалистам, вовлеченным в лечение рецидива РЯ.

Положения, выносимые на защиту

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

Степень достоверности и апробация результатов

Полученные в процессе написания диссертационной работы данные не могут вызывать сомнений, так как количество пациенток, отобранных для проведения ретроспективного анализа, более чем в два раза превышало необходимое статистически значимое количество больных для опровержения нулевой гипотезы, и анализ данных проводился тщательно, с применением необходимых методов статистической обработки. По теме диссертационной работы опубликовано 5 статей, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. Полученные в результате исследования данные внедрены в клиническую практику подразделений, занимающихся лечением рецидива РЯ.

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология

Рак яичников занимает девятое место (4,2 %) по заболеваемости и восьмое место (5,5 %) в структуре причин онкологической смертности среди женщин в России. В 2018 году было зарегистрировано 14 318 новых случаев заболевания РЯ, и в этом же году 7616 больных умерли по этой причине. Заболеваемость РЯ в течение 10-летнего периода с 2008 по 2018 г. увеличилась на 4,66 % (с 12 761 до 14 318 новых случаев), существенных изменений по показателю смертности не отмечено [4]. Одной из нерешенных проблем до сих пор остается поздняя диагностика РЯ, из-за отсутствия специфических симптомов на ранних стадиях заболевания, более 2/3 случаев РЯ диагностируются на III–IV стадии [1,7]. Несмотря на достигнутый прогресс как в области хирургического, так и медикаментозного лечения, примерно у 75% больных РЯ поздних стадий в течение двух лет с момента постановки диагноза развивается прогрессирование заболевания [3,6,78].

Общепризнано, что пациентка со злокачественной опухолью яичника в 80% случаев умирает в результате неконтролируемого течения заболевания [63]. Прогрессирование заболевания может проявляться в виде локорегионарного рецидива - (тазовый рецидив, поражение брюшины малого таза и брюшной полости, парааортальных и тазовых ЛУ, метастазы по капсуле печени и селезенки) или отдаленного метастазирования - (поражение плевры с формированием выпота, паренхимы печени, селезенки, легких, других групп ЛУ и головного мозга), либо сочетанием того и другого [63]. Наиболее распространенными локализациями рецидива являются малый таз и брюшина [58]. Симультанное поражение ЛУ и других анатомических локализаций при рецидиве РЯ наблюдается в преобладающем большинстве случаев, частота изолированного рецидива в ЛУ в международной литературе варьирует от 12 до 37% [2,5,12,15,18,31-33,39,46,54, 61,71].

1.2. Анатомия лимфатической системы малого таза и забрюшинного пространства

Лимфоотток от органов малого таза осуществляется по лимфатическим сосудам в ЛУ, расположенные спереди, сзади и/или сбоку от кровеносных сосудов. Лимфатическая система малого таза расположена забрюшинно, как и сосудистая сеть таза. Тазовые ЛУ включают в себя общие подвздошные, наружные подвздошные, внутренние подвздошные, запираемые, медиальные крестцовые и параректальные ЛУ. Крестцовые ЛУ проходят вдоль срединной крестцовой артерии в пресакральном пространстве. Крестцовые и параректальные ЛУ обычно не поражаются при гинекологических злокачественных новообразованиях [59].

Лимфоотток от тазовых органов в парааортальные ЛУ является сложным и включает в себя как ипсилатеральные, так и контралатеральные соединения в дополнение к прямым лимфатическим протокам, которые могут обходить тазовый дренажный бассейн. Отток лимфы

от яичников происходит преимущественно в парааортальные ЛУ [48]. Существуют 3 пути лимфооттока от яичников: 2 основных – а) через собственную связку яичника к obturatorным и внутренним подвздошным ЛУ; б) вдоль гонадных артерий, проходящих в толще связки, подвешивающей яичник в парааортальные ЛУ; в) и третий дополнительный, менее выраженный путь – в поверхностные паховые ЛУ вдоль круглой связки яичника, вследствие чего поражение последних не всегда является признаком диссеминированного процесса, а может отражать анатомические особенности лимфатической системы [42].

Внутренние подвздошные ЛУ расположены вдоль внутренних подвздошных сосудов и наиболее многочисленны в боковых стенках таза. Наружные подвздошные ЛУ расположены латеральнее наружной подвздошной артерии и медиальнее наружной подвздошной вены, последние получают ток лимфы от нижних конечностей через паховые ЛУ. Запирательные ЛУ локализуются в запирательной ямке, медиальнее наружных подвздошных сосудов и латеральнее облитерированной пупочной связки и могут быть обнаружены путем идентификации запирательного нерва, который обычно является наиболее легко визуализируемым компонентом запирательного сосудистого нервного пучка при входе в запирательный канал [59].

Мелкие лимфатические капилляры дренируют органы и сливаются в более крупные лимфатические сосуды, которые в конечном итоге сливаются в ЛУ. Конечным пунктом назначения этой дренажной и фильтрующей системы является грудной лимфатический проток, который впадает в левый венозный угол - место слияния левой внутренней яремной вены и левой подключичной вены [59]. Злокачественные опухоли могут проникать в лимфатический эндотелий, создавая эмболы, которые могут переноситься в регионарные или отдаленные ЛУ [57].

1.3. Диагностика метастатического поражения лимфатических узлов

Прогрессирование РЯ устанавливается при наличии любого из указанных ниже критериев: 1) маркерный рецидив, подтвержденный повторным анализом с интервалом не менее 1 недели и характеризующийся повышением в крови уровня сывороточного маркера СА-125 в 2 раза выше верхней границы нормы или наименьшего значения, зафиксированного при ранее проводимом лечении, если в процессе терапии нормализации уровня маркера СА-125 не наблюдалось; 2) клинически или радиологически подтвержденное прогрессирование заболевания [7]. Прогрессирование РЯ, при котором отсутствует клиническая симптоматика и отмечается только изолированное повышение уровня в крови сывороточного маркера СА-125 – называется «маркерным рецидивом» [47].

С целью оценки метастатического поражения ЛУ при рецидиве РЯ применяются следующие диагностические методы: ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ, КТ и МРТ с в/в контрастированием.

Ряд авторов сообщили, что по данным КТ подозрительными являются ЛУ более 7 мм в диаметре [41,43,60,75]. Тогу Sugiyama и соавт. отметили низкую чувствительность компьютерной томографии при РЯ для оценки метастатического поражения ЛУ – 60,9%, вследствие чего ими было предложено выполнение на первом этапе КТ с целью идентификации увеличенных ЛУ, и, в случае выявления последних, вторым этапом выполнять МРТ для дополнительной оценки признаков метастатического поражения ЛУ [64]. Аналогично, высокая информативность МРТ была отмечена Clare M. C. Tempany и соавт.: 76% против 57% при КТ, $p=0,04$ [66].

Yi Gong и соавт. в своем мета-анализе, включавшем 80 работ, провели сравнительный анализ эффективности позитронно-эмиссионной томографии, ПЭТ/КТ, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и МРТ в режиме диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) для оценки метастатического поражения ЛУ при гинекологических злокачественных новообразованиях. Согласно их анализу, высокая чувствительность и специфичность наблюдалась при применении МРТ в режиме ДВИ – 84% и 95% соответственно. Аналогичные результаты получены и при назначении ПЭТ/КТ – чувствительность и специфичность составила 68% и 97% [35].

В мета-анализе, проведенном Ying Yuan и соавт., эффективность компьютерной и магнитно-резонансной томографии была равнозначной: чувствительность и специфичность КТ составила 42,6% и 95%, а МРТ 54,7% и 88,3% соответственно. Авторы сообщили, что наиболее высокой информативностью метастатического поражения ЛУ при РЯ обладает ПЭТ/КТ, чувствительность и специфичность которой составила 73,2% и 96,7% [79]. Схожие данные получены в мета-анализе, проведенном Sangwon Han и соавт., где чувствительность ПЭТ/КТ составила 77%, а специфичность 97% [36].

Также ряд авторов отметили, что ранняя диагностика рецидива РЯ была связана с более высокой вероятностью достижения полной циторедукции и лучшими результатами лечения [14,23,29,30,52,65]. Однако, раннее выявление изолированного поражения ЛУ при рецидиве РЯ может быть затруднено, так как значения маркера СА-125 часто находятся в пределах референсных значений, а КТ/МРТ могут быть неинформативными [19,61]. Robert E. Bristow и соавт отметили, что при повышении уровня маркера СА-125 более чем в 2 раза от уровня Надира, даже если уровень маркера СА-125 был ниже порогового значения, чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ для оценки метастатического поражения забрюшинных ЛУ при рецидиве РЯ составила 40,7% и 94,0% соответственно [19]. Yu-meí Chen и соавт. также сообщили, что ПЭТ/КТ чрезвычайно ценна при обследовании пациенток с рецидивом РЯ и особенно полезна при планировании лечения, так как чувствительность и специфичность

ПЭТ/КТ для диагностики рецидива РЯ в их работе составила 98.3% и 91.2% соответственно [22].

Однако, несмотря на высокую информативность ПЭТ/КТ, некоторые авторы сообщили о расхождении предоперационных данных с интраоперационными. Так, например, в исследовании Legge и соавт. [46], у 21,5% пациенток с подозрением на изолированный рецидив РЯ в ЛУ была обнаружена перитонеальная диссеминация во время повторной циторедукции. Аналогично Bristow и соавт. [19], у 21,4% пациенток с подозрением на изолированный рецидив РЯ в ЛУ интраоперационно дополнительно выявили метастатические очаги по брюшине, даже несмотря на использование ПЭТ/КТ на предоперационном этапе. Gadducci и соавт. также отметили, что, несмотря на отсутствие метастатического поражения брюшины по данным лучевых методов диагностики перед оперативным вмешательством, интраоперационно были дополнительно обнаружены и полностью удалены метастазы по брюшине у 4 (17%) из 24 пациенток, перенесших повторную циторедукцию по поводу изолированного рецидива РЯ в лимфатических узлах [33].

1.4. Критерии и прогностические модели для отбора больных с высоким шансом достижения полной повторной циторедуктивной операции при рецидиве РЯ

В 1998 году 2-й Международный консенсус по РЯ предложил следующие критерии для оптимальных кандидатов на повторную циторедукцию: 1) платиновый интервал >12 мес.; 2) ответ на терапию первой линии; 3) возможная полная циторедукция на основе предоперационной оценки; 4) удовлетворительный статус по шкале ECOG и 5) молодой возраст [13]. Однако это утверждение основывалось скорее на мнениях экспертов, чем на достоверных данных, в связи с чем члены Немецкой экспертной группы Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian (AGO-OVAR) решили провести ретроспективное исследовательское многоцентровое исследование AGO-OVAR DESKTOP, в котором участвовало 267 пациенток из 25 различных центров Германии и Швейцарии, перенесших повторную циторедукцию по поводу первого рецидива РЯ с января 2000 по декабрь 2003 г. В 85,8% случаев больным была проведена платиносодержащая ХТ 1-ой линии. У 168 (62,9%) пациенток время с момента окончания первичного лечения составило 12 мес. и более, у 23,6% - 6-12 мес., а у 13,5% не превышал 6 мес. В 73,4% случаев рецидив локализовался за пределами таза. Полная повторная циторедукция достигнута у 133 (49,8%) больных. У 46,8% пациенток проведена послеоперационная ХТ 2-ой линии на основе препаратов платины. Медиана времени наблюдения после повторной циторедукции составила - 19 мес. Факторами, связанными с достижением полной циторедукции при многофакторном анализе являлись: общий статус пациентки по шкале ECOG 0 баллов (ОШ=2,65; $p < 0,001$), отсутствие асцита на момент рецидива ≥ 500 мл (ОШ=5,08; $p < 0,001$), отсутствие резидуальной опухоли после первичной

циторедукции (ОШ=2,46; $p < 0,001$) или III стадия РЯ по FIGO для пациенток, у которых отсутствовали данные о результатах первичного хирургического лечения и резидуальной опухоли (ОШ=1,87; $p = 0,036$). При соблюдении всех вышеперечисленных критериев вероятность достижения полной повторной циторедукции составляет 79%. ПЖ жизни пациенток после полной повторной циторедукции была статистически значимо более чем в 2 раза выше, по сравнению с ПЖ больных после неполной повторной циторедукции (медиана ПЖ 45,2 мес. против 19,7 мес. соответственно; ОР=3,71; 95% ДИ 2,27–6,05; $p < 0,0001$). Размер резидуальной опухоли не повлиял на выживаемость больных в группе неполной циторедукции. При наличии остаточной опухоли диаметром 1–10 мм и > 10 мм медиана ПЖ пациенток составила 19,6 и 19,7 мес. соответственно (ОР=0,84; 95% ДИ 0,51–1,40; $P = 0,502$) [38].

Исследователи не остановились на достигнутом и пошли дальше. Philipp Harter и соавт. в международном многоцентровом исследовании DESKTOP II проспективно валидировали эти предиктивные факторы, продемонстрировавшие значимость в многофакторном анализе, на основании которых осуществлялся отбор в исследование. При наличии всех 3-х критериев, предсказывающих полную циторедукцию, больные расценивались как AGO score (+) и как AGO score (-) при несоответствии хотя бы 1-го из 3-х вышеперечисленных критериев. С августа 2006 по март 2008 г. 46 международных центров зарегистрировали 516 пациенток с 1-ым или 2-ым платиночувствительным рецидивом РЯ. У 129 из 261 AGO score (+) больных произошел первый рецидив, и они составили основную когорту исследования. Большинство пациенток (81,4%) получили ХТ 1-ой линии на основе платины и таксанов. Среднее время с момента окончания предыдущей терапии - 25,3 мес. В 62% случаев рецидив локализовался в тазу. Частота полной циторедукции у всех AGO score (+) пациенток составила 75% (95% ДИ, 67% - 82%; у 111 из 148) и 76% (95% ДИ, 69%-83%; у 98 из 129) в основной группе исследования с первым рецидивом. В группе AGO score (-) больных ($n = 255$) у 198 пациенток развился первый рецидив, и у 57 - второй рецидив РЯ. Циторедуктивные операции выполнены у 64 (32%) AGO score (-) больных с первым рецидивом РЯ, и у 16 (28%) AGO score (-) пациенток со вторым рецидивом РЯ. Полная циторедукция достигнута у 40 (63%) из 64 AGO score (-) пациенток с первым рецидивом и у 11 (69%) из 16 AGO score (-) больных со вторым рецидивом РЯ. Частота осложнений была умеренной, включая повторные операции у 11% и периоперационную летальность у 0,8% больных [37].

На основании проведенного анализа была создана шкала, получившая название AGO score (Таблица 1).

Таблица 1 - Шкала AGO score [37]

AGO score (+)	AGO score (-)
Время без прогрессирования > 6 мес.	Несоответствие любому из перечисленных критериев
Статус по шкале ECOG - 0 баллов на момент рецидива	
Полная первичная циторедукция или ранняя стадия заболевания (FIGO I/II)	
Отсутствие асцита или его объем < 500 мл.	

*пациентке может быть выполнена повторная циторедукция при соответствии всем перечисленным критериям (вероятность достижения полной циторедукции составляет 75%)

Множество исследований подтвердили высокую вероятность выполнения полной циторедукции у AGO score (+) пациенток, однако, напротив, также ряд авторов сообщили о высоком уровне ложноотрицательных результатов данной шкалы [45,72].

В 2006 году Dennis Chi и соавт. опубликовали ретроспективную работу, в которой анализировались результаты лечения 153-х пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ, перенесших повторную циторедукцию в Мемориальном онкологическом центре имени Слоуна-Кеттеринга (MSKCC) с 1987 по 2001 г. [23]. Полная повторная циторедукция выполнена у 62 (41%) больных. У 82 (54 %) пациенток опухоль локализовалась в малом тазу. При многофакторном анализе на ПЖ больных после повторной циторедукции статистически значимо влияли время от окончания первичного лечения ($p=0,004$), количество рецидивных опухолевых очагов ($p=0,01$) и размер остаточной опухоли после повторной циторедукции ($p<0,001$). При медиане времени наблюдения после повторной циторедукции, равной 36,9 мес., медиана ПЖ составила 41,7 мес. (95% ДИ, 36,0–47,2 мес.). Было показано, что чем длиннее светлый промежуток после окончания ХТ 1-ой линии, тем больше ПЖ: если время от окончания первичного лечения и до развития рецидива составляло 6–12 мес., то медиана ПЖ больных после повторной циторедукции равнялась 30 мес., а при возникновении рецидива в сроках - 13–30 мес. и более 30 мес. с момента завершения первичного лечения, медиана ПЖ пациенток равнялась 39 мес. и 51 мес. соответственно ($p=0,005$). Количество рецидивных опухолевых очагов также оказало влияние на выживаемость больных: при наличии у больной одного рецидивного опухолевого очага медиана ПЖ после повторной циторедукции равнялась 60 мес.; если несколько рецидивных опухолевых очагов, то медиана ПЖ уменьшалась до 42 мес., а при наличии карциноматоза медиана ПЖ составляла всего лишь 28 мес. ($p<0,001$). Аналогично, размер резидуальной опухоли после повторной циторедукции ассоциировался с длительностью ПЖ пациенток: при наличии остаточной опухоли после повторной циторедукции диаметром менее 0,5 см медиана ПЖ больных составляла 56 мес., если более

0,5см, то вдвое меньше – только 27 мес. ($p < 0,001$) [23]. Авторы подчеркнули, что время с момента окончания первичного лечения и количество рецидивных опухолевых очагов следует использовать в качестве критериев отбора больных на повторную циторедукцию при рецидиве РЯ (Таблица 2).

Таблица 2 - Memorial Sloan-Kettering критерии для отбора больных на повторную циторедукцию при рецидиве РЯ [23]

БПИ	Один рецидивный очаг	Несколько рецидивных очагов	Карциноматоз (≥ 20 рецидивных очагов)
6–12 мес.	+	+/-	-
12–30 мес.	+	+	+/-
>30 мес.	+	+	+

*БПИ - бесплатиновый интервал; мес. - месяцев; ПЦ - повторная циторедукция;

«+» - ПЦ рекомендуется; «+/-» - ПЦ рассматривается; «-» - ПЦ не рекомендуется

Значимым количеством метастатических очагов по брюшине, ассоциированных с неполной циторедукцией, являлось наличие ≥ 20 рецидивных очагов. Для пациенток с несколькими рецидивными очагами и длительностью бесплатинового интервала 6-12 мес. или с карциноматозом и длительностью бесплатинового интервала 13-30 мес. Повторная циторедукция может быть рассмотрена, и решение может быть индивидуализировано на основе различных факторов, таких, как точный интервал времени с момента окончания первичного лечения, размеры опухоли, возраст больной, сопутствующие заболевания, статус ECOG, пожелания пациентки и доступ к экспертным центрам с большим хирургическим опытом [23].

В 2012 году Tian и соавт. создали математически обоснованную модель [68]. Исследователи, стремясь лучше оценить факторы, связанные с полной повторной циторедукцией, провели международное исследование, проанализировав 9 ранее опубликованных работ. В метаанализ включены результаты лечения 1075 пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ, перенесших повторную циторедукцию в 7 мировых центрах. Полная циторедукция достигнута у 434 (40%) больных, причем этот показатель варьировал от 8,3 до 65,9%, в зависимости от медицинского учреждения. Проведенный многофакторный анализ продемонстрировал, что полная повторная циторедукция ассоциировалась с 6-ю факторами: стадия по классификации FIGO, наличие резидуальной опухоли после первичной циторедукции, время с момента окончания первичного лечения, оценка по шкале ECOG, уровень СА-125 и наличие асцита на момент выявления рецидива. Каждый показатель оценивался по бальной системе от 0 до 3 (Таблица 3).

Таблица 3 - Модель Tian для прогнозирования полной повторной циторедукции при рецидиве РЯ [68]

Факторы	Баллы					
	0	0.8	1.5	1.8	2.4	3.0
Стадия по FIGO	I/II	III/IV				
Остаточная опухоль после первичной циторедукции (в миллиметрах)	0		>0			
Время до прогрессирования (в месяцах)	≥16				<16	
Оценка по шкале ECOG	0–1				2–3	
СА125 на момент рецидива (Ед/мл)	≤105			>105		
Асцит на момент рецидива	Нет					Есть

*Низкий риск ≤ 0-4,7 баллов - вероятность полной повторной циторедукции 53,4%.

Высокий риск > 4,7 баллов - вероятность полной повторной циторедукции 20,1%.

То есть группа низкого риска с большей вероятностью достигнет полной повторной циторедукции. Несмотря на высокую чувствительность данной модели (83,3%), специфичность составила всего 57,6%, что было ассоциировано с высоким уровнем ложноотрицательных результатов [45,68,72].

Renee A. Cowan с соавт. в 2017 году опубликовали весьма интересное исследование, где для прогнозирования полной циторедукции ретроспективно применили критерии MSK, AGO-score и модель Tian в популяции больных (n=214) с платиночувствительным рецидивом РЯ [27]. Все три модели продемонстрировали высокую частоту прогнозирования полной циторедукции – 87-88%. Однако точность AGO score была намного ниже, чем у моделей MSK и Tian - 49%, 86% и 88% соответственно. У 13 из 15 AGO score (-) пациенток достигнута полная циторедукция. Из 4-х больных, отнесенных к «группе высокого риска», в соответствии с моделью Tian, полная циторедукция достигнута только у 1-ой пациентки. Послеоперационных летальных исходов не зафиксировано. При сравнении моделей AGO и Tian с MSK критериями р-значения теста McNemar были <0,001 и 0,366 соответственно. Это означает, что MSK критерии хорошо согласуются с моделью Tian и плохо согласуются со шкалой AGO score. Исходя из анализа, для данной популяции критерии AGO были слишком строгими, и их применение исключило бы повторную циторедукцию в 51% случаев. Критерии MSK включают категорию «рассмотрение повторной циторедукции», в которую отнесены 29 пациенток. Применительно к этой промежуточной когорте - модель Tian точно предсказала результат в 26 из 29 случаев. Поэтому может быть разумным рассмотреть возможность использования модели Tian для дальнейшей стратификации пациентов, которые попадают в категорию «рассмотрение повторной циторедукции» при использовании критериев MSK. Кроме того, этот анализ

включал когорту из 31 больного с длительностью бесплатинового интервала 6–12 месяцев [27]. Хотя консенсус предпочитает бесплатиновый интервал > 12 мес., эта избранная группа также показала умеренное улучшение выживаемости с медианой ПЖ 40,7 мес., что выше, чем у многих больных, которые лечились только ХТ и ответили на нее [8,76].

Giorgio Bogani и соавт. в ретроспективном исследовании (n=194), используя анализ искусственной нейронной сети (ИНС), выявили 4 основных фактора, определяющих возможность достижения полной циторедукции при рецидиве РЯ: время с момента окончания первичного лечения, локализация рецидива в забрюшинных ЛУ, резидуальная опухоль после первичной циторедукции и исходная стадия по FIGO. У пациенток с полной циторедукцией медиана ПЖ составила 40,5 мес. против 23,0 мес. для больных с неполной циторедукцией соответственно (p<0,001). Рецидив в забрюшинных ЛУ ассоциировался с большей частотой достижения полной циторедукции, по сравнению с перитонеальным рецидивом. Giorgio Bogani и соавт. отметили, что карциноматоз не следует рассматривать как противопоказание для повторной циторедукции, так как наличие метастатических очагов по брюшине имело ограниченное влияние на возможность выполнения полной циторедукции [17].

В другом исследовании Giorgio Bogani и соавт. в той же популяции больных ретроспективно применили шкалу AGO score и MSK критерии. У 45 из 66 AGO score- (-) пациенток выполнена полная циторедукция, и у 3 из 4 (75%) больных, которые не соответствовали ни одному из критериев AGO (исходно неполная циторедукция, ECOG> 0 и асцит), выполнена полная циторедукция. Согласно MSK критериям полная повторная циторедукция произведена 87,1% (142 из 163) больным, которым была рекомендована повторная циторедукция, и у 61,1% (у 11 из 18) пациенток в когорте рассмотрения повторной циторедукции. Кроме того, полная повторная циторедукция выполнена у 2 из 3 (66,7%) пациенток, которым повторная циторедукция не рекомендовалась. Следовательно, авторы подтвердили прогностическую ценность критериев AGO-OVAR и MSK, но, по мнению исследователей, сами по себе эти критерии могут быть слишком строгими, что запрещает эффективное лечение пациенток, не соответствующих этим критериям, и что повторная циторедукция не должна быть отказана только на основании этих критериев [16].

Van de Laag и соавт. отметили, что шкала AGO и модель Tian показали в 82,0% и 80,3% случаев частоту прогнозирования полной повторной циторедукции, и 68,5% и 55,6% в случае ложноотрицательных результатов соответственно [72].

1.5. Значение и место хирургического лечения при рецидиве РЯ

Повторная циторедукция определяется как операция, выполняемая после окончания первичного лечения и безрецидивного периода [14]. Первое исследование, описывающее значение повторной циторедукции при рецидиве РЯ, опубликовано Verek и соавт. в 1983 году.

Медиана выживаемости больных после оптимальной повторной циторедукции (определяемая как наличие $PO \leq 1,5$ см) равнялась 20 мес., по сравнению с 5 мес. после субоптимальной повторной циторедукции. Они также сообщили, что время от окончания первичного лечения, симптомы, асцит и исходная распространенность опухолевого процесса были важными прогностическими факторами для выживаемости [14].

В 1988 году специалисты из онкологического центра им. MD Anderson представили опыт лечения 33 больных с 1-ым рецидивом РЯ. Медиана выживаемости после повторной циторедукции при наличии резидуальной опухоли < 1 см составила 19,5 мес., по сравнению с 8,3 мес. при наличии резидуальной опухоли ≥ 1 см ($P < 0,004$). Авторы представили достаточно интересные данные, если интервал между первичной и повторной циторедукциями был < 12 мес., то медиана выживаемости после повторной циторедукции составляла 7,3 мес., по сравнению с 18,3 мес. при интервале между первичной и повторной циторедукциями ≥ 12 мес. ($p < 0,004$) [51].

Mitchell и соавт. пришли к выводу, что медиана выживаемости женщин с резидуальной опухолью < 2 см после повторной циторедукции составляет 18 мес., в то время как выживаемость пациенток с резидуальной опухолью ≥ 2 см равнялась 13,3 мес. Также авторы обратили внимание на то, что при интервале ≥ 18 мес. и < 18 мес. между первичной и повторной циторедукциями выживаемость больных после повторной циторедукции составляла в среднем 19,0 мес. и 13,5 мес. соответственно [50]. Интерпретация результатов этих исследований позволяет сделать вывод о том, что хирургия при платинорезистентных (бесплатиновый интервал (БПИ) < 6 мес.) и платинорефрактерных (прогрессирование во время платиносодержащей ХТ 1-ой линии, либо в течение 1 мес. после ее завершения) рецидивах РЯ не приводит к улучшению выживаемости.

ПЖ пациенток с рецидивом РЯ (независимо от локализации) в исследовании Kuhn и соавт. была лучше среди тех, кто перенес повторную циторедукцию (с последующей системной ХТ), чем среди больных, получавших только ХТ (медиана ПЖ: 38 против 12 мес.; $P = 0,0001$) [44]. Аналогично Fritz и соавт. в своем пилотном исследовании ($n=30$) обнаружили, что послеоперационная терапия 2-ой линии статистически значимо влияет на ПЖ ($P=0,04$) [40]. Данные вышеприведенных и других аналогичных по модели исследования ретроспективных работ способствовали повышению интереса и внимания к хирургическому лечению рецидива РЯ.

Фактически, полное удаление рецидивных очагов связано с улучшением выживаемости и снижением химиорезистентности [45,69,73]. В 2009 году Bristow и соавт. провели метаанализ, основанный на серии из сорока когорт, включающих 2019 пациентов, и они обнаружили, что

каждое 10%-ное увеличение доли пациенток с полной повторной циторедукцией ассоциировалось с 3-месячным увеличением ПЖ [20].

R. Van De Laag и соавт. в 2016 году представили результаты ретроспективного анализа 408 больных, прооперированных по поводу рецидива РЯ в 38 Голландских госпиталях. Полная повторная циторедукция произведена у 295 (72,3%) пациенток. Медиана ПЖ была в 2 раза выше у больных в группе полной повторной циторедукции, по сравнению с неполной повторной циторедукцией (медиана ПЖ 57 мес. против 28 мес. соответственно, $P < 0,001$). Прогностическими факторами выживаемости при многофакторном анализе являлись: несерозный гистотип опухоли ($OR=0,65$; 95% ДИ 0,45-0,94), длительное время с момента окончания первичного лечения ($OR=0,29$; 95% ДИ 0,07–1,18), хороший статус ECOG ($OR=0,68$; 95% ДИ 0,49-0,94), повторная циторедукция без предоперационной ХТ ($OR=0,72$; 95% ДИ 0,51-1,01) и полная повторная циторедукция ($OR=0,46$; 95% ДИ 0,33–0,64). Проведение ХТ перед повторной циторедукцией негативно влияло на результаты лечения больных, медиана ПЖ в когорте предоперационной ХТ+повторной циторедукции ($n=122$, (29,9%)) составила 40 мес. (95% ДИ 29,3-50,7) против 54 мес. в группе повторной циторедукции без предоперационной ХТ ($n=286$, (70,1%)) (95% ДИ 46,7-64,3; $p = 0,03$) [73].

В обзоре Cochrane, опубликованном в 2013 году Al Rawahi T с соавт., представлен метаанализ 7 ретроспективных и 2 проспективных когортных нерандомизированных работ, рассматривающих влияние размера резидуальной опухоли на результаты повторной циторедукции у женщин с платиночувствительным рецидивом РЯ. Все работы однозначно указывают на то, что преимущество в выживаемости достигается только при полной повторной циторедукции [9].

1.6. Рандомизированные исследования III фазы по изучению роли оперативного вмешательства у пациенток с первым платиночувствительным рецидивом РЯ

На сегодняшний день, имеющиеся данные рандомизированного исследования 3 фазы GOG-213 ($n=485$), опубликованного в 2019 году Coleman RL и соавт., противоречат результатам рандомизированных работ DESKTOP III и SOC1/SGOG относительно преимущества хирургического лечения, по сравнению с только системным лечением больных при возникновении 1-го платиночувствительного рецидива РЯ (Таблица 4).

Таблица 4 - Результаты рандомизированных исследований 3-ей фазы по оценке роли повторной циторедукции при первом рецидиве РЯ

Исследования	GOG-213 ²⁶	DESKTOPE III ²⁸	SOC1/SGOG ⁸⁰
Число больных	485	407	357
Критерии селекции	Мнение хирурга	AGO	iMODEL+ПЭТ/КТ

Полная циторедукция (%)	67	74,2	76,7
ВБП операция (мес.)	21,4	21,2	19,2
ВБП химиотерапия (мес.)	16,5	14,0	11,9
ПЖ операция (мес.)	53,6	53,7	58,1
ПЖ химиотерапия (мес.)	65,7	46,0	53,9

* ВБП: время без прогрессирования; ПЖ: продолжительность жизни; мес.: месяцев

Согласно результатам GOG-213, выполнение повторной циторедукции не улучшает результаты лекарственной терапии этой группы больных. Рандомизация пациенток осуществлялась в группу повторной циторедукции с последующей платиносодержащей ХТ (n=240) или в группу только системной ХТ (n=245). Медиана бесплатинового интервала составила 20,4 и 18,8 мес. в группах хирургии+ХТ и только системной терапии. Первичная конечная точка исследования - ПЖ пациенток. При медиане наблюдения за больными 48,1 мес. медиана общей ПЖ в группе повторной циторедукции+ХТ составила 53,6 мес., и 65,7 мес. - в группе только ХТ (ОР=1,28; 95% ДИ 0,92-1,78; p=0,08). Показатель 3-летней ОВ составляет 76% и 75% соответственно. Медиана ВБП составила 18,2 и 16,5 мес. в группе хирургии и только ХТ (ОР=0,88; 95% ДИ 0,70-1,11). Полная циторедукция достигнута у 150 (67%) из 224 прооперированных больных. Выполнение повторной циторедукции не приводило к значимому росту количества осложнений.

При сравнении результатов лечения больных с полной циторедукцией после операции и группой ХТ отмечается достоверное увеличение медианы ВБП с 18,2 до 21,4 мес. в группе хирургии (ОР=0,68; 95% ДИ 0,51-0,90) и отсутствие выигрыша по показателю общей ПЖ: 56 мес. - в группе полной циторедукции, и 65,7 мес. - в группе ХТ (ОР=1,03; 95% ДИ 0,74-1,46). Следует обратить внимание на то, что медиана ПЖ и ВБП у пациенток с неполной циторедукцией существенно ниже, чем у больных в когорте только системной ХТ (медиана ПЖ - 37,8 мес. против 65,7 мес., и медиана ВБП - 13,1 мес. против 16,5 мес. соответственно) [26].

На виртуальном конгрессе ASCO 2020 наконец были озвучены окончательные данные рандомизированного исследования 3-ей фазы DESKTOP III (n=407), целью которого являлась оценка целесообразности и возможности выполнения полной циторедукции при возникновении первого рецидива РЯ [28]. Первичная конечная точка исследования - ПЖ. Включались пациентки с наличием всех 4 критериев шкалы AGO score [37]. Больные рандомизировались в группу повторной циторедукции с последующей системной ХТ производными платины (n=206) или в группу контроля (n=201), где пациентки получали стандартную платиносодержащую ХТ.

Повторная циторедукция выполнена у 187 пациенток. Полная повторная циторедукция достигнута у 74,2 % больных. Медиана общей ПЖ в когорте пациенток с полной повторной циторедукцией и послеоперационной платиносодержащей ХТ была достоверно выше, чем в группе больных, которым проводилась только системная ХТ (медиана общей ПЖ - 53,7 мес. против 46,0 мес. соответственно; ОР=0,75; 95% ДИ 0,58-0,96; $p=0,02$). Аналогично, медиана ВБП при подгрупповом анализе была статистически значимо выше в группе полной повторной циторедукции, по сравнению с когортой больных, получавших только системное лечение (медиана ВБП составила 21,2 мес. против 14,0 мес. соответственно; ОР=0,56; $p<0,0001$).

И, наоборот, медиана общей ПЖ и ВБП в группе пациенток с неполной повторной циторедукцией была даже ниже, чем в когорте больных, получавших только системное лечение (медиана общей ПЖ 28,8 мес. против 46 мес. и медиана ВБП 13,7 мес. против 14,0 мес. соответственно). Иными словами, наличие резидуальной опухоли после повторной циторедукции нивелирует преимущество в выживаемости у когорты больных, подвергнутых хирургическому лечению, что еще раз подчеркивает важность правильной селекции пациенток перед планированием хирургического вмешательства с целью достижения полной повторной циторедукции. В исследовании также было показано об увеличении медианы времени до III линии ХТ в группе полной повторной циторедукции+ХТ ($p<0,001$). Показатели 3-х летней ОВ в группе хирургии и без нее равнялись 84% и 62% соответственно [28].

Другим немаловажным событием 2020 года, подтвердившим улучшение выживаемости при полной повторной циторедукции, является представление на том же конгрессе ASCO данных рандомизированного исследования SOC1/SGOG ($n=357$) по оценке значения повторной циторедукции с последующей ХТ и только ХТ при первом платиночувствительном рецидиве РЯ [80]. В исследование включались больные с индексом iMODEL менее 4,7 [68]. Дополнительно больным выполняли ПЭТ/КТ для исключения карциноматоза. 182 пациентки рандомизированы в группу оперативного лечения, и 175 - в когорту только ХТ. Полная повторная циторедукция выполнена у 76,7% пациенток. Послеоперационные осложнения 3 степени в течение 30 дней после операции наблюдались у 5,2% пациенток, летальных случаев не зарегистрировано.

Медиана ВБП (19,2 мес. против 11,9 мес.) и 2-х летней БРВ (38% против 22%) была достоверно выше в группе полной повторной циторедукции, по сравнению с только системным лекарственным лечением больных (ОР=0,58; 95% ДИ 0,45-0,74; $p < 0,001$). Медиана ВБП у пациенток, которым выполнена неполная циторедукция, составила 12,9 мес. Предварительный анализ 3-летней ОВ демонстрирует недостоверное его увеличение в группе хирургии. Окончательные данные по ОВ будут представлены позже [80].

1.7. Значение лимфодиссекции у пациенток с изолированным поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников

С 2004 по 2020 г. опубликовано всего около 8 ретроспективных работ, посвященных роли лимфодиссекции при рецидиве РЯ с изолированным поражением ЛУ. Все исследования показали, что выполнение парааортальной и тазовой лимфодиссекции без макроскопически определяемой остаточной опухоли в сочетании с послеоперационной системной ХТ приводят к улучшению показателей выживаемости в сравнении с только системным лекарственным лечением пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ (медиана общей ПЖ 114 мес. против 34 мес. соответственно). В таблице 5 представлены отдаленные результаты основных исследований по данной тематике.

Таблица 5 - Отдаленные результаты лечения больных с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Автор	БПИ	Изолированное поражение ЛУ, n (%)	R0 (%)	медиана ПЖр. (мес.) 5-летняя ОВр. (%)	медиана ПЖобщ. (мес.) 5-летняя ОВ (%)
Uzan ⁷¹ (n=12)	21	П.- n=5 (42%) Таз.- n=4 (33%) П.+Таз.- n=1(8%) Пах.- n=1 (8%) Др.- n=1 (8%)	100	44 71	114 н/д
Blanchard ¹⁵ (n=27)	26	П.- n=15 (55,5%) Таз.- n=4 (14,8%) Пах.- n=3 (11,1%) Др.- n=11 (40,7%)	н/д	26 н/д	68 н/д
Santillan ⁶¹ (n=25)	16	П.- n=15 (60%) Таз.- n=3 (12%) П.+Таз.- n=1 (4%) Пах.- n=5 (20%) Др.- n=1 (4%)	96	37 н/д	61 н/д
Legge ⁴⁶ (n=32)	17,5	П.-n=14 (44%) Таз.- n=1 (3%) П.+Таз.- n=9 (28%) Пах.- n=2 (6%) Др.- n=6 (19%)	100	37 н/д	109 н/д

Fotiou ³² (n=21)	21	П.- n=8 (38%) Таз.- n=4 (19%) П.+Таз.- n=4 (19%) Пах.- n=4 (19%) Др.- n=1 (5%)	81	47 н/д	66 н/д
Gadducci ³³ (n=68)	n=44 >12	П.- n=23 (33%) Таз.- n=12 (17%) П.+Таз.- n=6 (9%) Пах.- n=12 (17%) Др.- n=16 (23%)	100	32,1 н/д	62,9 н/д
Tu ⁷⁰ (n=38)	18	П.- n=10 (26%) Таз.- n=15 (39%) П.+Таз.- n=7 (18%) Пах.- n=2 (5%) Др.- n=4 (11%)	н/д	н/д 66,5%	н/д н/д
Ferrero ³¹ (n=73)	18	П.- n=37 (51%) Таз.- n=21 (29%) П.+Таз.- n=9 (12%) Пах.- n=3 (4%) Др.- n=3 (4%)	98,6	>60 64	104 н/д

*n-количество пациенток; БПИ - время от окончания первичного лечения и до прогрессирования; ЛУ – лимфатические узлы; П. – парааортальные ЛУ; Таз. – тазовые ЛУ; Пах. – паховые ЛУ; Др. – другие комбинации поражения ЛУ; R0-полная циторедукция; мес.- месяцев; ПЖр.-выживаемость с момента выявления рецидива до смерти или последнего наблюдения в мес.; ПЖобщ.- время от постановки первичного диагноза до смерти или последнего наблюдения в мес.; ОВр.-общая выживаемость с момента выявления рецидива до смерти или последнего наблюдения в %; ОВ-общая выживаемость от постановки первичного диагноза до смерти или последнего наблюдения в %; н/д-нет данных

Однако, для правильного понимания значения лимфодиссекции при рецидиве РЯ с изолированным поражением ЛУ необходимо более подробно описать некоторые из них.

В работе (n=32), опубликованной Legge и соавт. в 2008 году, при многофакторном анализе длительность бесплатинового интервала являлась независимым прогностическим

фактором ассоциированным с выживаемостью с момента выявления рецидива РЯ ($p = 0,033$) [46].

Gadducci и соавт. в многоцентровом ретроспективном Итальянском исследовании сравнили результаты лечения 44 пациенток, получивших только ХТ, с результатами 24 больных, перенесших повторную циторедукцию с последующей системной ХТ по поводу изолированного платиночувствительного рецидива РЯ в ЛУ. Полная циторедукция достигнута у всех пациенток (100%). Время от окончания первичного лечения и до прогрессирования у 24 пациенток, подвергнутых хирургическому лечению, составляло < 6 мес. (платинорезистентный рецидив) - у 1-ой пациентки, от 6 мес. до 12 мес. - у 6-ти, и более 12 мес. - у 17-ти пациенток.

Из 44 больных, получивших только ХТ, 17 (39%) достигли полного ответа, а 8 (18%) - частичного ответа, при этом общий ответ составил 57%. Медиана наблюдения - 74,5 мес. Во всей группе медиана выживаемости с момента выявления рецидива и медиана общей ПЖ равнялась 32,1 мес. и 62,9 мес. соответственно.

Выживаемость с момента выявления рецидива РЯ в значительной степени зависела от типа лечения (только ХТ, по сравнению с повторной циторедукцией + ХТ, медиана выживаемости с момента выявления рецидива: 20,8 мес., по сравнению с не достигнутой, $p = 0,0002$) и возраста больной (> 58 лет против ≤ 58 лет, медиана выживаемости с момента выявления рецидива: 26,8 мес. против 44,0 мес., $p = 0,02$). Следует обратить внимание на то, что общая ПЖ также в значительной степени зависела от типа лечения (только ХТ, по сравнению с повторной циторедукцией + ХТ, медиана общей ПЖ: 45,4 мес., по сравнению с недостигнутой ($> 74,5$ мес.), $p = 0,0001$), возраста пациентки (> 58 лет против ≤ 58 лет, медиана общей ПЖ: 45,4 против 62,9 мес., $p = 0,03$) и от времени до возникновения рецидива (< 12 мес. против > 12 мес., медиана общей ПЖ: 45,4 против 66,9 мес., $p = 0,01$). Авторы не представили данные о частоте развития интра/послеоперационных осложнений и летальности [33].

В этом исследовании полный ответ был получен у 39% из 44 больных с изолированным поражением ЛУ, получавших только ХТ, что противоречит утверждению, что метастазы РЯ в ЛУ являются химиорезистентными, как было опубликовано ранее [49], и подтвердило данные Blanchard и соавт. [15], показавшие, что этот вид рецидива является химиочувствительным.

Tu и соавт. в своей работе ($n=38$) подчеркнули, что при многофакторном анализе возраст больной и время от окончания первичного лечения и до прогрессирования являлись независимыми прогностическими факторами, оказавшими влияние на выживаемость с момента выявления рецидива РЯ ($p < 0,05$) [70].

Ferrero и соавт. провели ретроспективный анализ в пяти итальянских онкологических институтах, где за период с 2000 по 2012 г. 73 пациентки подверглись повторной циторедукции по поводу изолированного рецидива РЯ в ЛУ. Критерии включения: удовлетворительный

соматический статус по Gynecologic Oncology Group (GOG PS = 0-1), платиночувствительный рецидив РЯ и отсутствие асцита. Медиана бесплатинового интервала – 18 мес. Парааортальные ЛУ являлись наиболее частой локализацией рецидива. Полная циторедукция была достигнута у 72 (98,6%) пациенток. 5-летняя общая выживаемость с момента окончания лечения рецидива заболевания до смерти или последнего наблюдения составила 64%. Медиана ВВП равнялась 46 мес., а медиана выживаемости с момента окончания лечения рецидива заболевания и медиана общей ПЖ составили 84 мес. и 104 мес. соответственно.

В этом исследовании не было контрольной группы пациенток, получавших только системное лекарственное лечение, для проведения сравнительного анализа и определения целесообразности хирургического вмешательства у данной когорты пациенток. Но, анализируя и сопоставляя результаты выживаемости работ, посвященных только системному и комбинированному лечению (повторная циторедукция + ХТ), явно заметно преимущество в показателях выживаемости у пациенток, подвергнутых полной повторной циторедукции и послеоперационной системной ХТ, в сравнении с только лекарственным лечением локализованного платиночувствительного рецидива РЯ (медиана общей ПЖ 104 мес. против 34 мес.) [10,31,55]. Выполнение лимфодиссекции не привело к существенным интра и послеоперационным осложнениям, за исключением кровопотери, потребовавшей гемотрансфузии (n=18 [24,6%]), ранения почечной вены приведшей к нефрэктомии (n=1 [1,3%]), временной лимфедемы нижних конечностей (n=1 [1,3%]) и пароксизма фибрилляции предсердий (n=1 [1,3%]), что демонстрирует относительную безопасность циторедуктивных операций при локализованном рецидиве РЯ в ЛУ [31].

Petrillo и соавт. в крупном ретроспективном исследовании (n=220) пациенток с локализованным первым рецидивом РЯ, пролеченных в Миланском Католическом университете Святого Сердца с января 1995 по декабрь 2010 г., разделили на 2 основные группы: 73 (33,2%) больных с платиночувствительным рецидивом - в хирургической группе с последующим проведением послеоперационной системной ХТ 2-ой линии, и 147 (66.8 %) больных с платиночувствительным и платинорезистентным рецидивами - в группе только ХТ 2-ой линии. Критерии включения: КТ-признаки прогрессирования заболевания только в одной анатомической зоне (изолированный рецидив), не более 3 рецидивных опухолевых узлов, и время наблюдения после рецидива заболевания - не менее 24 месяцев. Распространенность опухолевого процесса определялась как одноузловой рецидив (1 рецидивный опухолевый узел), многоузловой рецидив (до 3-х опухолевых узлов) и диффузное распространение (более 3-х рецидивных очагов, включая случаи перитонеального карциноматоза).

В зависимости от анатомической локализации метастатических очагов все больные (n=220, (100%)) разделены на три подгруппы (локализованный перитонеальный (n= 81 (36.8

%), изолированное поражение ЛУ (n=76 (34.5%)) и локализованный паренхиматозный рецидив (n=63 (28.7%)).

У подавляющего большинства пациенток (64,5%) был диагностирован 1 рецидивный очаг. Изолированное поражение ЛУ чаще наблюдалось в парааортальных ЛУ. Все пациентки получили ХТ 1-ой линии на основе платины. Во всей популяции больных медиана бесплатинового интервала равнялась 13 мес., а платинорезистентный рецидив был зарегистрирован у 51 пациентки (23,2%).

Повторная полная циторедукция достигнута у всех больных в группе хирургического лечения (n=73, (100%)). Послеоперационные осложнения имели место у 12 больных (16,4%) и включали послеоперационную лихорадку в 5 случаях, тазовое лимфоцеле, дренированное без функциональных последствий - у 3 пациенток, тромбоз легочной артерии в 3 случаях и расхождение швов раны - у 1 пациентки.

Авторы сообщили о более длительной выживаемости у больных, подвергнутых полной повторной циторедукции с последующим проведением послеоперационной системной ХТ 2-ой линии (медиана выживаемости с момента выявления рецидива = 69 мес., $p = 0,001$), по сравнению с когортой больных с платиночувствительным (медиана выживаемости с момента выявления рецидива = 34 мес. $p = 0,001$) и платинорезистентным рецидивами (медиана выживаемости с момента выявления рецидива = 11 мес., $p = 0,001$), получивших только ХТ 2-ой линии.

При многофакторном анализе длительность бесплатинового интервала ($p = 0,001$), полная повторная циторедукция (медиана выживаемости с момента выявления рецидива 69 мес. против 25 мес., $p = 0,001$), анатомическая локализация рецидива (медиана выживаемости с момента выявления рецидива 41 мес. - у больных с локализованным перитонеальным, 63 мес. - у пациенток с изолированным поражением ЛУ, и 24 мес. - у женщин с изолированным паренхиматозным рецидивом, $p = 0,001$) и количество рецидивных опухолей (медиана выживаемости с момента выявления рецидива 58 мес. - у пациентов с одной рецидивной опухолью, и 24 мес. - у больных с 2-3 рецидивными опухолями, $p = 0,001$) были определены как предикторы выживаемости [55].

1.8. Сравнение результатов лечения больных с изолированным поражением ЛУ и пациенток с другими формами рецидива РЯ

Robert L. Hollis и соавт. в 2019г. опубликовали результаты ретроспективного исследования Эдинбургского онкологического центра касательно клинических и молекулярных характеристик рецидива РЯ в ЛУ. Исследователи поделили больных на 2 группы: 1-ая группа – с рецидивом исключительно в ЛУ (n=49) и 2-ая группа - больные с экстранодальным рецидивом (n=49), при котором отсутствует поражение ЛУ.

У пациенток с изолированным поражением ЛУ наблюдалась пролонгированная общая ПЖ и выживаемость с момента выявления рецидива, по сравнению с когортой экстранодального рецидива (ОР = 0,55, $p = 0,011$ и ОР = 0,50, $p = 0,004$). Показатели выживаемости в когорте изолированного поражения ЛУ были практически в 2 раза выше, чем в группе больных с экстранодальным рецидивом (медиана общей ПЖ и выживаемости с момента выявления рецидива составили 72,9 мес. и 32,0 мес. против 41,1 мес. и 14,9 мес. соответственно).

Данные по частоте достижения полной циторедукции и интра-послеоперационных осложнений не приведены в данной работе. Исследователи показали, что одним из основных факторов, влияющих на показатели выживаемости, кроме полной повторной циторедукции, является и время с момента окончания первичного лечения. У пациенток в когорте изолированного поражения ЛУ с длительностью платинового интервала ≥ 12 мес. медиана выживаемости с момента выявления рецидива была более чем в 2 раза выше, чем у больных с длительностью платинового интервала < 12 мес. (медиана выживаемости с момента выявления рецидива 47,3 мес. против 20,1 мес. соответственно).

Не было четкого различия в выживаемости с момента выявления рецидива у больных с поражением 1-го или нескольких ЛУ. Но у больных с изолированным поражением надключичных ЛУ ($n=6$, 12,2%) отмечалась тенденция к худшей выживаемости с момента выявления рецидива (ОР = 2,52, $P = 0,064$).

Robert L. Hollis и соавт. привели данные, объясняющие индолентное течение изолированного рецидива РЯ в ЛУ, чем у популяции больных с экстранодальным рецидивом РЯ. Они обнаружили большую инфильтрацию рецидивной опухоли CD3 + и CD8 + клетками в когорте изолированного поражения ЛУ, по сравнению с пациентками с экстранодальным рецидивом ($P = 0,003$ и $P = 0,019$), что указывает на более сильную лимфоцитарную нагрузку Т клеточной популяции в рецидивной опухоли и может способствовать менее агрессивному, вялотекущему течению заболевания [39].

До сих пор молекулярный профиль пациенток с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ не охарактеризован полностью. Имеются сообщения, что в неотобранных когортах больных с РЯ высокой степени злокачественности дефицит гомологичной рекомбинации из-за мутации BRCA1 или BRCA2 был связан с благоприятным исходом, большей чувствительностью к ХТ на основе платины и заметной пользой от ингибиторов поли (АДФ-рибозы) полимеразы (PARP ингибиторы), тогда как увеличение числа копий CCNE1 было ассоциировано с химиорезистентностью и более низкой выживаемостью в этой группе [11,53].

V. Gallotta и соавт. в 2020 году представили результаты одноцентрового ретроспективного исследования (n=85), проведенного в Римском Католическом Университете и посвященного анализу клинических результатов у пациенток, подвергнутых лимфодиссекции при платиночувствительном рецидиве РЯ. При интраоперационной ревизии у 71 пациентки (83,5%) обнаружено только изолированное поражение ЛУ (группа изолированного поражения ЛУ), в то время, как обычно встречается в повседневной практике хирурга, у 14-ти пациенток (16,5%), дополнительно к метастатическому поражению, ЛУ обнаружены рецидивные очаги в различных анатомических локализациях (группа метастатического поражения ЛУ и других анатомических локализаций).

Системная лимфодиссекция выполнена у 51 больной (60,0%), а удаление только метастатически пораженных ЛУ - у 34 (40,0%). Наиболее частой локализацией рецидива являлись парааортальные ЛУ. Повторная циторедуктивная операция у 56 (65.9 %) больной выполнена лапаротомным доступом, а у 29 (34.1 %) - минимально-инвазивным доступом. Полная циторедукция достигнута у всех больных (100%). Во всей популяции пациенток задокументировано 19 интраоперационных осложнений у 19 больных (22,3%), причем частота интраоперационных осложнений была статистически значимо выше в группе больных, перенесших циторедукцию лапаротомным доступом, по сравнению с когортой пациенток, перенесших циторедукцию минимально инвазивным доступом (28,6% против 10,3%, $p=0,046$). Медиана наблюдения после циторедуктивной операции - 30 мес. Во всей серии медиана ВВП составила 21 мес., а 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) - 36,7%.

Медиана ВВП и 2-летняя БРВ были статистически значимо выше у пациенток с изолированным поражением ЛУ (n= 71), по сравнению с когортой больных с сочетанным поражением ЛУ+других анатомических локализаций (n=14) (медиана ВВП - 27 мес., по сравнению с 12 мес., 2-летняя БРВ - 52,2% против 16,3% соответственно; $p = 0,003$). При многофакторном анализе было выявлено, что длительность бесплатинового интервала ≥ 12 мес. и количество метастатических ЛУ ≤ 3 -х сохранили свою благоприятную независимую прогностическую ценность для выживаемости. Во всей популяции медиана выживаемости с момента выявления рецидива не была достигнута, а 3-летняя ОВ после хирургического лечения составила 81,9%. [34].

1.9. Заключение

Наиболее частой локализацией при рецидиве РЯ с изолированным поражением ЛУ являются парааортальные ЛУ. Отсутствие перитонеальных и паренхиматозных метастазов делает эту когорту пациенток идеальными кандидатами для достижения полной повторной циторедукции с низкой частотой послеоперационных осложнений. Полная повторная циторедукция всех макроскопически определяемых рецидивных опухолевых очагов в

комбинации с последующей системной ХТ сопровождается улучшением показателей отдаленных результатов лечения у тщательно отобранных больных с платиночувствительным рецидивом РЯ в сравнении с только системным лекарственным лечением пациенток при рецидиве РЯ. Селекция пациенток является ключевым моментом при планировании хирургического лечения по поводу рецидива РЯ. Выбор методики селекции больных находится в процессе обсуждения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Данное исследование основано на ретроспективном анализе базы данных 214 больных, получивших лечение по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» МЗ РФ с 2005 по 2020 г. Всем пациенткам ранее проведено комбинированное лечение (экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, циторедукция видимых проявлений опухолевого процесса и пред и/или послеоперационная ХТ 1-ой линии), в связи с первично установленным диагнозом РЯ. Все 214 пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ были распределены на 2 основные группы: в исследуемую группу включены 123 (57,5%) пациентки, перенесшие повторную циторедукцию и системную ХТ, в контрольную группу включен 91 (42,5%) больной, получивший только системное лекарственное лечение без хирургического вмешательства. Далее, в зависимости от локализации рецидива, пациентки поделены на подгруппы изолированного рецидива в ЛУ и сочетанного рецидива в ЛУ и других (др.) анатомических локализациях (Рисунок 1).

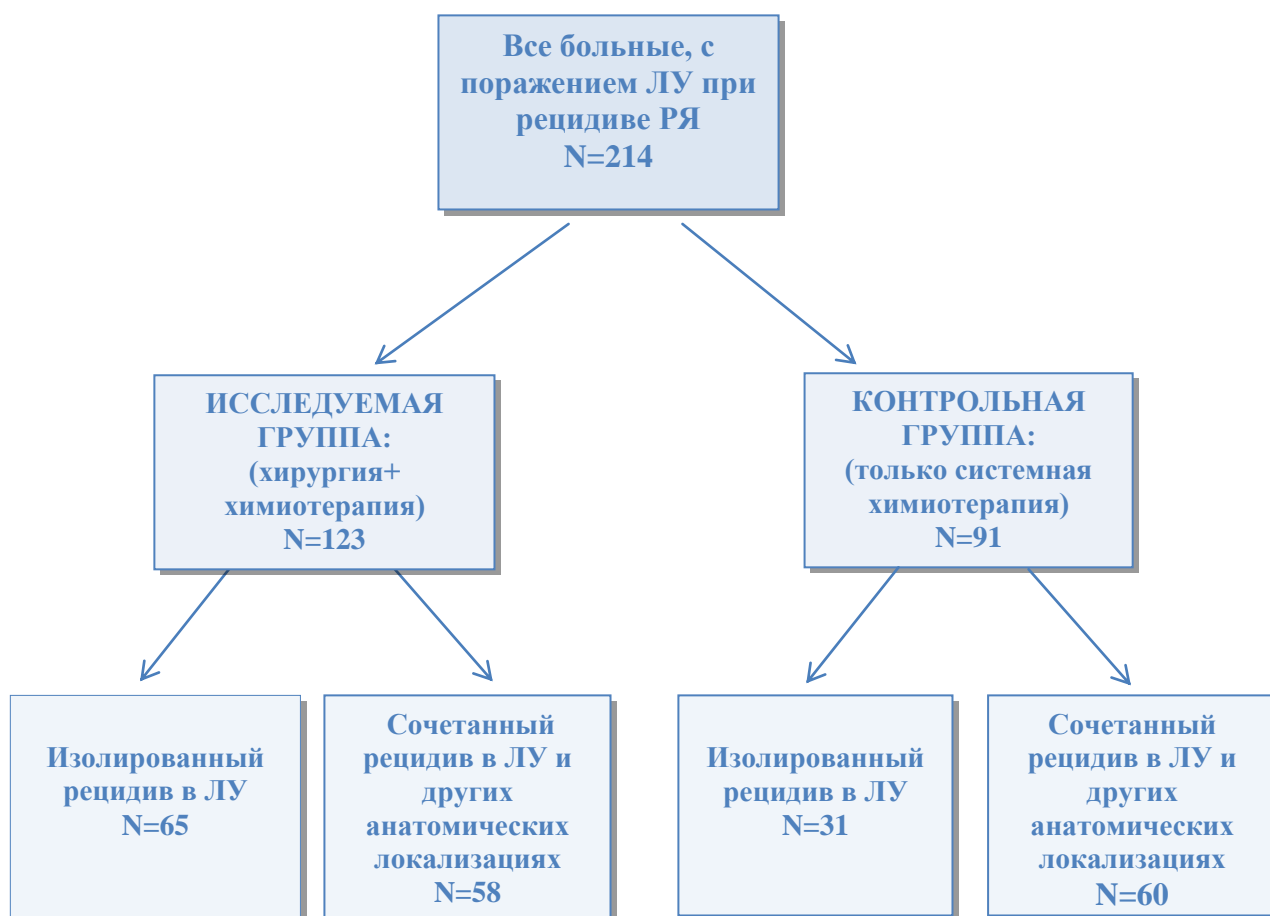


Рисунок 1 - Распределение больных по группам и подгруппам в зависимости от вида полученного лечения и локализации рецидива РЯ

В исследуемой группе 65 (52,8%) и 58 (47,2%) больных прооперированы по поводу изолированного в ЛУ и сочетанного рецидива в ЛУ и других анатомических локализациях соответственно. Только системную ХТ в контрольной группе получила 31 (34,1%) пациентка, в связи с изолированным рецидивом в ЛУ, и 60 (65,9%) больных из-за сочетанного рецидива в ЛУ и др. областях.

Поражение ЛУ и других структур при рецидиве РЯ было диагностировано во время запланированного наблюдения, включавшего в себя: клинический осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, брюшной полости, забрюшинных и периферических ЛУ и измерение уровня маркера СА-125 в сыворотке крови каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, а затем ежегодно каждые 6 мес. в течение следующих 5 лет. ПЭТ-КТ сканирование (позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией), компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) назначались в случае клинического подозрения на рецидив РЯ или при повышении уровня СА-125 в два раза выше верхней границы нормы или своего наименьшего значения, зарегистрированного во время проводимого лечения, если во время лечения нормализации СА-125 не зафиксировано. Прогрессирование заболевания расценивалось как локорегионарный рецидив при метастазах в регионарных ЛУ (парааортальные и тазовые), по брюшине, капсуле печени, капсуле селезенки, в культе резецированного большого/первично неудаленном большом сальнике и в зоне предыдущей операции. Остальные формы метастазирования расценивались как отдаленное прогрессирование. Если прогрессирование опухолевого процесса возникло на фоне ХТ 1-ой линии или в течение 1-го месяца после ее завершения, рецидив определялся как платинорефрактерный; если время с момента окончания первичного лечения и до развития рецидива заболевания не превышало 6 мес. – как платинорезистентный; и платиночувствительным - при времени с момента окончания первичного лечения и до развития рецидива РЯ превышающем 6 мес.

Критерии включения в исследование:

- возраст до 75 лет;
- выполнение хирургического вмешательства по поводу изолированного рецидива в ЛУ или сочетанного поражения ЛУ и других анатомических локализаций при рецидиве РЯ;
- проведение только лекарственного лечения без повторной циторедукции в связи с изолированным рецидивом в ЛУ или сочетанным поражением ЛУ и других анатомических локализаций при рецидиве РЯ;

Критерии исключения из исследования:

- возраст старше 75 лет;
- отсутствие поражения ЛУ при рецидиве РЯ;

- наличие сопутствующей патологии в фазе декомпенсации;
- первично-множественные синхронные/метахронные злокачественные опухоли;
- рецидивы неэпителиальных опухолей яичников;
- отсутствие информации о полученном лечении по поводу рецидива РЯ и даты последующего прогрессирования, смерти или последнего наблюдения.

Все повторные циторедуктивные операции в группе хирургического лечения рецидива РЯ выполнены срединным лапаротомным доступом. Под полной циторедукцией подразумевалось удаление всех видимых проявлений опухолевого процесса без макроскопически определяемой резидуальной опухоли. Неполная циторедукция констатировалась при наличии резидуальных опухолевых узлов любого диаметра. Всем пациенткам в группе хирургического лечения рецидива РЯ выполнены различные варианты оперативного вмешательства на лимфоколлекторах, в зависимости от локализации рецидива. Резекции смежных органов производились при вовлечении их в опухолевый процесс или при наличии подозрительных очагов. Рецидив РЯ был подтвержден у всех прооперированных пациенток при патоморфологическом исследовании операционного материала.

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

В соответствии с данными консенсуса, установленными гинекологической онкологической группой в Филадельфии в 2010 году, **анатомическими границами парааортальной лимфодиссекции являются:**

- верхняя граница - уровень почечных сосудов;
- нижняя граница - средняя треть общих подвздошных артерий;
- боковые границы – мочеточники.

Лимфатические сосуды и узлы с окружающей жировой клетчаткой должны быть моноблочно иссечены начиная от уровня почечных сосудов вдоль брюшного отдела аорты, нижней полой вены до верхней трети общих подвздошных сосудов (Рисунок 2) [77].

Анатомическими границами тазовой лимфодиссекции являются:

- верхняя граница - средняя треть общей подвздошной артерии (на 2 сантиметра выше ее бифуркации);

- нижняя граница - глубокая вена, огибающая подвздошную кость;
- медиальная граница - мочеточник;
- латеральная граница - тело поясничной мышцы и бедренно-половой нерв;

Лимфатические сосуды и узлы с окружающей жировой клетчаткой должны быть иссечены единым блоком вдоль дистальной половины общих подвздошных сосудов, передней, медиальной и латеральной поверхностей проксимальной половины наружных подвздошных артерий и вен, а также дистальная часть obturatorной жировой подушки [77].

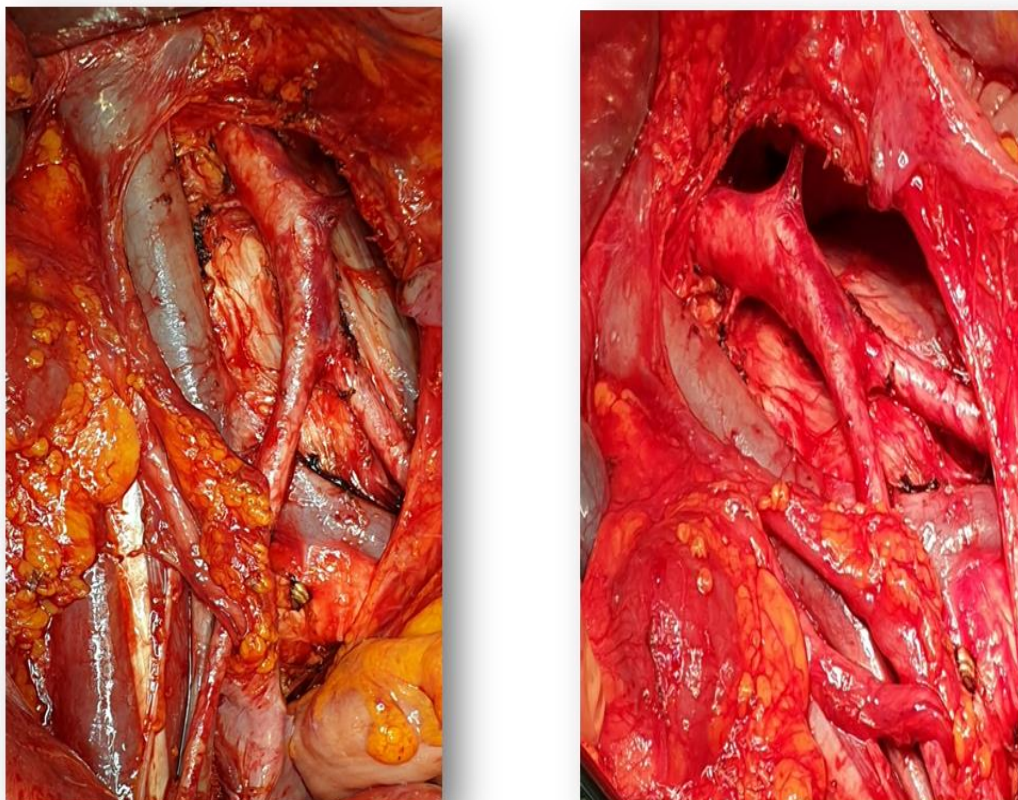


Рисунок 2 - Состояние после тотальной парааортальной и тазовой лимфодиссекции

Градация послеоперационных осложнений в течение 30 дней после повторной циторедукции осуществлялась в соответствии с классификацией Clavien– Dindo (Таблица 6) [24]:

Таблица 6 - Классификация послеоперационных осложнений по Clavien– Dindo

Градация	Характеристика
Clavien– Dindo I	Отклонения от нормального течения послеоперационного периода, не требующие консервативного или оперативного лечения, а также эндоскопических или интервенционных радиологических процедур. Разрешены следующие лекарственные препараты: жаропонижающие, обезболивающие, мочегонные, электролиты и средства купирующие рвоту.

Clavien– Dindo II	Кроме лекарственных средств, перечисленных в Clavien– Dindo I, необходимо проведение гемотрансфузии, полной парентеральной или энтеральной нутритивной поддержки.
Clavien– Dindo III: -Clavien– Dindo III A -Clavien– Dindo III B	Необходимо интервенционное радиологическое, эндоскопическое или хирургическое вмешательство: - без общей анестезии; - под общим наркозом;
Clavien– Dindo IV: -Clavien– Dindo IV A -Clavien– Dindo IV B	Требуется интенсивная терапия или наблюдение в отделении реанимации и интенсивной терапии из-за развившихся жизнеугрожающих осложнений (включая осложнения со стороны центральной нервной системы): - дисфункция одного органа (включая необходимость диализа); - полиорганная дисфункция;
Clavien– Dindo V	Смерть пациентки

* ишемический инсульт, кровоизлияние в головной мозг, субарахноидальное кровотечение, кроме транзиторной ишемической атаки

В контрольной группе оценка частоты объективных эффектов (полный или частичный ответ на лечение) вычислялась как процент пациенток с полными и частичными ответами от общего числа пациенток с измеряемыми проявлениями заболевания. Эффективность проведенной ХТ оценивалась посредством определения уровня маркера СА-125 и критериев RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) 1.1. [67], используемые в качестве оценки ответа солидных опухолей на проводимую терапию. Согласно критериям RECIST1.1. все опухолевые очаги подразделяются на измеряемые и неизмеряемые. К измеряемым очагам относятся: выявляемые опухолевые узлы, составляющие по наибольшему диаметру ≥ 10 мм при спиральной КТ, ≥ 20 мм. при шаговой КТ и ≥ 20 мм при рентгенографии грудной клетки. К неизмеряемым очагам относятся: выявляемые опухолевые узлы, составляющие по наибольшему диаметру при шаговом КТ < 20 мм, а при спиральной КТ < 10 мм. ЛУ измерялись только по короткой оси (не менее 15 мм.).

Критерии оценки:

- Полный ответ - исчезновение всех опухолевых узлов на срок не менее 4-х недель. Любой из прежде увеличенных ЛУ должен иметь короткую ось менее 10 мм;

- Частичный ответ - уменьшение суммы диаметров измеряемых очагов не менее чем на 30%;

- Прогрессирование болезни - появление 1-го или нескольких новых опухолевых очагов и/или увеличение на 20% и более суммы диаметров основных измеряемых очагов (> 5 мм);

- Стабилизация болезни - нет увеличения, достаточного для оценки как прогрессирование болезни или уменьшения, которое можно оценить как частичный эффект.

Также прогрессирование болезни регистрировалось при развитии маркерного рецидива РЯ, подтвержденного повторным анализом с интервалом не менее 1 недели и характеризующегося повышением в крови уровня сывороточного маркера СА-125 в 2 раза выше верхней границы нормы или наименьшего значения, зафиксированного при ранее проводимом лечении, если в процессе терапии нормализации уровня маркера СА-125 не наблюдалось.

2.2. Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM®SPSS®Statistics v. 26) и программы Microsoft®Excel® 2010. Первичной конечной точкой в исследовании являлось ВБП, вторичной конечной точкой – ПЖ. Статистическая гипотеза исследования - по данным литературы 1-летняя выживаемость без прогрессирования от момента регистрации рецидива у пациенток, получивших только лекарственное лечение по поводу рецидива РЯ, составляет 55%. Для опровержения нулевой гипотезы и увеличения данного показателя до 80% посредством выполнения хирургического лечения+ХТ (α -0,05; β -80%) необходимо включить в исследование 104 пациентки.

Время с момента окончания первичного лечения и до развития рецидива РЯ определялось как бесплатиновый интервал. ВБП рассчитывалось с момента начала лечения (дата повторной циторедуктивной операции или предоперационной ХТ) 1-го рецидива РЯ до даты последнего наблюдения пациентки без признаков болезни, прогрессирования заболевания или смерти. Так как 16,3% (20/123) больных из исследуемой группы получили только ХТ 2-ой линии без циторедуктивной операции при 1-ом рецидиве РЯ и были прооперированы при 2-ом (15 (12,2%) из 123 больных) или 3-ем (5 (4,1%) из 123 пациенток) рецидиве РЯ, в анализ ВБП включены 194 (90,7%) из 214 больных (103 (83,7%) из 123 пациенток из исследуемой группы, подвергнутых повторной циторедукции при 1-ом рецидиве РЯ, и 91 (100%) больной с 1-ым рецидивом РЯ из контрольной группы, получивший только ХТ 2-ой линии без оперативного вмешательства по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ). ПЖ рассчитывалась у всех включенных в исследование 214 (100%) пациенток с момента начала лечения 1-го рецидива РЯ до даты смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Случаи, когда пациентка

не умерла, и при этом не наблюдается прогрессирования заболевания, рассматривались как цензурированные события.

Описательная статистика количественных данных включала расчет медианы, а также минимального и максимального диапазона значений. Сравнительный анализ количественных данных проводился в зависимости от распределения признака. Т-критерий Стьюдента использовался в случае сравнения двух независимых выборок по количественному признаку с нормальным распределением, а тест Манна-Уитни - при неправильном распределении признака двух независимых групп. Для сравнения количественных данных двух связанных выборок (распределение признака отличается от нормального) использовался критерий Уилкоксона. Описательная статистика качественных данных (порядковые и номинальные переменные) предусматривала расчет доли и представлена в виде n (%). При сравнении качественных данных, если ожидаемое число наблюдений при анализе четырехпольных таблиц сопряженности (сравнение бинарных показателей в двух группах) было больше 10 - использовался Хи-квадрат Пирсона, при значениях менее 10 - точный критерий Фишера. При анализе многопольных таблиц, если доля ячеек с ожидаемым числом наблюдений была ниже 5 менее чем в 20%, использовался критерий Хи-квадрат Пирсона, а если доля таких ячеек превышала 20%, применялся точный критерий Фишера. При использовании данных статистических методов применялся 95% доверительный интервал и значение двустороннего «р». Статистически значимым различием считалось $p < 0,05$.

Анализ выживаемости проводился по методу Каплана-Мейера. Сравнение групп больных по выживаемости проводилось с помощью лог-ранг теста. Для анализа факторов, оказывающих статистически значимое благоприятное влияние на отдаленные результаты лечения, использовали регрессионный анализ Кокса, который предусматривал двухэтапный отбор переменных. На первом этапе проведен однофакторный анализ переменных, оказывающих благоприятное влияние на отдаленные результаты лечения. Вторым этапом - факторы, продемонстрировавшие достоверное благоприятное влияние на отдаленные результаты лечения при однофакторном анализе, отобраны методом исключения по Вальду в рамках многофакторного анализа.

ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РЕЦИДИВЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

3.1 Характеристика больных первичным раком яичников

В данной главе представлен ретроспективный анализ базы данных 123-х пациенток, которым выполнялось хирургическое вмешательство по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2005 г. по 2020 г. Использовались следующие критерии включения: выполнение хирургического вмешательства по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ и возраст до 75 лет. Критерии исключения: наличие сопутствующей патологии в фазе декомпенсации, первично-множественные злокачественные опухоли и рецидивы неэпителиальных опухолей яичников. В таблице 7 представлены основные клиничко-морфологические характеристики пациенток первичным РЯ. I-IIIВ стадии РЯ были зарегистрированы у 39,8 % (49/123) больных. У подавляющего большинства пациенток превалировала IIIС-IV стадии РЯ – у 60,2% (74/123), аденокарцинома серозного гистологического типа - у 89,4% (108/123), и высокая степень злокачественности опухоли - у 82,9% (102/123) больных. Опухоли низкой степени злокачественности (высокодифференцированные опухоли) встречались в 17,1% (21/123) наблюдений. 8,9% (11/123) больных имели отдаленное метастазирование. В 22% (17/77) случаев наблюдалась асцитная форма РЯ.

Первичная и интервальные циторедукции выполнены у 83,7% (103/123) и 16,2% (20/123) больных соответственно. В 95,9% (118/123) случаев хирургическое вмешательство выполнялось срединным лапаротомным доступом, 4,1% (5/123) пациенток прооперированы лапароскопически. Полная циторедукция (без макроскопически определяемой остаточной опухоли) достигнута у 61,7% (76/123) больных. Частота оптимальных (наличие остаточных опухолевых очагов ≤ 10 мм в диаметре) и неоптимальных циторедукций (размеры хотя бы одного из макроскопически определяемых остаточных опухолевых очагов > 10 мм в диаметре) составила 16,2% (20/123) и 21,9% (27/123) соответственно. Медиана маркера СА125 до циторедуктивной операции составляла 272 Ед/мл, после циторедукции – 90 Ед/мл.

Радиологические признаки метастатического поражения ЛУ на предоперационном этапе были обнаружены у 26,8% (33/123) пациенток. Однако во время первичного хирургического вмешательства лимфодиссекция выполнена только 25-ти из 33-х больных с клинически пораженными метастазами ЛУ. При патоморфологическом исследовании удаленных ЛУ, метастазы в ЛУ верифицированы у 84% (21/25) пациенток, подвергнутых лимфодиссекции.

Медиана количества удаленных и метастатически пораженных ЛУ равнялась 6 и 3 соответственно.

Частота полных циторедукций среди первичных и интервальных циторедуктивных вмешательств составила 68,9% (71/103) и 25% (5/20) соответственно. Химиотерапия первой линии проведена 93,5% (115/123) больным, во всех случаях пациентки получили платиносодержащую ХТ. Медиана суммарного количества курсов ХТ 1-ой линии равнялась 6. Медиана маркера СА125 до начала ХТ 1-ой линии равнялась 155 Ед/мл, после окончания ХТ 1-ой линии – 12 Ед/мл.

Таблица 7 - Клинико-морфологические характеристики пациенток первичным РЯ

Признак	N	%
Все больные	123	100
Стадия по FIGO:		
-I-IIIВ	49/123	39,8
-IIIС-IV	74/123	60,2
Отдаленное метастазирование:		
Метастатический плеврит	8/123	6,5
Метастазы в паренхиму печени	1/123	0,8
Метастазы в надключичные ЛУ	2/123	1,6
Асцит (оценен у 77 больных):		
-нет	60/77	77,9
-да	17/77	22
-неизвестно	46/123	37,3
Гистологический тип:		
- Серозная аденокарцинома	108/123	87,8
- Муцинозная аденокарцинома	1/123	0,8
- Эндометриоидная аденокарцинома	10/123	8,1
- Светлоклеточная аденокарцинома	2/123	1,6
- Смешанный гистотип	2/123	1,6
Степень злокачественности:		
-high grade	102/123	82,9
-low grade	21/123	17,1
Время выполнения циторедукции:		
-первичная циторедукция	103/123	83,7
-интервальная циторедукция	20/123	16,2

Объем циторедукции в общей популяции больных:		
-Полная	76/123	61,7
-Оптимальная	20/123	16,2
-Неоптимальная	27/123	21,9
Лимфодиссекция:		
-Нет	98/123	79,6
-Да:	25/123	20,4
Парааортальная	9/123	7,3
Парааортальная+двусторонняя тазовая	1/123	0,8
Парааортальная+двусторонняя подвздошная	1/123	0,8
Двусторонняя тазовая	3/123	2,4
Двусторонняя подвздошная	4/123	3,2
Двусторонняя подвздошная+гепатодуоденальной связки	1/123	0,8
Подвздошная слева	1/123	0,8
Подвздошная справа	3/123	2,4
Подвздошная справа+паховая слева	1/123	0,8
Паховая справа	1/123	0,8
Метастатическое поражение ЛУ при патоморфологическом исследовании (оценено у 25 пациенток):		
-нет	4/25	16
-да	21/25	84
Количество удаленных ЛУ, медиана (диапазон)	6 (3-17)	
Количество пораженных ЛУ, медиана (диапазон)	3 (0-8)	
СА 125 до циторедукции, (Ед/мл), медиана (диапазон)	272 (6-20724,0)	
СА 125 после циторедукции, (Ед/мл), медиана (диапазон)	90 (5-7660,0)	
Объем первичной циторедукции:		
-Полная	71/103	68,9
-Оптимальная	13/103	12,6
-Неоптимальная	19/103	18,4
Объем интервальной циторедукции:		
-Полная	5/20	25
-Оптимальная	7/20	35
-Неоптимальная	8/20	40

ХТ 1-ой линии:		
-предоперационная	20/123	16,3
-послеоперационная	95/123	77,2
-не проводилась	8/123	6,5
Схема ХТ 1-ой линии:		
-платиносодержащая	115/123	93,4
-не проводилась	8/123	6,5
Количество курсов ХТ 1-ой линии, медиана (диапазон)	6 (1-8)	
СА 125 до начала ХТ 1-ой линии, (Ед/мл), медиана (диапазон)	155 (7-7660,0)	
СА 125 после окончания ХТ 1-ой линии, (Ед/мл), медиана (диапазон)	12 (4-920,0)	
BRCA статус (оценен у 54):		
BRCA мутация	21/54	38,8
-BRCA 1 мутация	19/21	90,4
-BRCA 2 мутация	2/21	9,5
Дикий тип	33/54	61,1
Неизвестно	69/123	56

*ЛУ – лимфатические узлы; ХТ – химиотерапия; Ед/мл – единиц на миллилитров

Статус генов BRCA1/2 оценен только у 43,9% (54/123) больных. BRCA 1/2 мутация выявлена у 38,8% (21/54) пациенток, герминальный тип мутации являлся преобладающим по частоте встречаемости – 90,4% (19/21). Дикий тип (отсутствие мутации в генах BRCA1/2) идентифицирован у 61,1% (33/54) больных. В 56% (69/123) случаев статус генов BRCA был неизвестен.

3.2 Характеристика больных с поражением лимфатических при рецидиве рака яичников

Включенных в окончательный анализ 123 пациентки с поражением ЛУ при рецидиве РЯ мы разделили на 2 основные группы: когорта изолированного поражения ЛУ (n=65) и больные (n=58) с сочетанной формой рецидива РЯ (сочетанный рецидив в ЛУ и других анатомических локализациях). Медиана возраста пациенток на момент рецидива в группе изолированного поражения ЛУ равнялась 56 годам, а в когорте сочетанной формы рецидива РЯ – 57 лет (p=0,784). Основные клиничко-морфологические характеристики пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Характеристики больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Признак	Все больные N=123	Изолированный рецидив в ЛУ N=65	Сочетанная форма рецидива РЯ N=58	P
Возраст, медиана (годы)	56 (24-75)	56 (38-71)	57 (24-75)	0,784
ECOG				
-0	67/123 (54,5%)	40/65 (61,5%)	27/58 (46,6%)	0,096
-1	48/123 (39,0%)	24/65 (36,9%)	24/58 (41,4%)	0,614
-2	8/123 (6,5%)	1/65 (1,5%)	7/58 (12,1%)	0,025*
Стадия по FIGO				
- I-IIIВ	49/123 (39,8%)	26/65 (40,0%)	23/58 (39,7%)	0,793
- IIIС-IV	74/123 (60,2%)	39/65 (60,0%)	35/58 (60,3%)	
Гистологический тип:				
- Серозная аденокарцинома	108/123 (87,8%)	61/65 (93,8%)	47/58 (81%)	0,124
- Другие гистотипы	15/123 (12,2%)	4/65 (6,2%)	11/58 (19%)	
Степень злокачественности:				
-low grade	21/123 (17,1%)	10/65 (15,4%)	11/58 (19,0%)	0,712
-high grade	102/123 (82,9%)	55/65 (84,6%)	47/58 (81,0%)	
Бесплатиновый интервал, мес., медиана (диапазон)	18 (1-186)	19 (3-140)	16 (1-186)	0,738
Тип рецидива				
-платиночувствительный	111/123 (90,2%)	60/65 (92,3%)	51/58 (87,9%)	0,546
-платинорезистентный	12/123 (9,8%)	5/65 (7,7%)	7/58 (12,1%)	
Тип прогрессирования				
- опухолевый	24/123 (19,5%)	16/65 (24,6%)	8/58 (13,8%)	0,020*
- опухолевый+маркерный	99/123 (80,5%)	49/65 (75,5%)	50/58 (86,2%)	
Количество рецидивных опухолевых узлов, медиана	4 (1-6 и более)	3(1-6 и более)	6 (1-6 и более)	<0,0001*
Максимальный диаметр рецидивного узла, мм., медиана (диапазон)	32 (10-150)	29 (12-110)	37 (10-150)	0,018*

Диаметр рецидивной опухоли:				
- до 5 см.	94/123 (76,4 %)	56/65 (86,2 %)	38/58 (65,5 %)	
- более 5 см.	29/123 (23,6 %)	9/65 (13,8 %)	20/58 (34,5 %)	0,008*
Асцит	14/123 (11,4%)	4/65 (6,2%)	10/58 (17,2%)	0,086
Локорегионарный рецидив:	92/123 (74,8%)	51/65 (78,5%)	41/58 (70,6%)	0,322
-изолированное поражение ЛУ	51/123 (41,5%)	51/65 (78,5%)	-	<0,0001*
-ЛУ+брюшина	29/123 (23,6%)	-	29/58 (50%)	<0,0001*
-ЛУ+брюшина+капсула печени	6/123 (4,9%)	-	6/58 (10,3%)	0,008*
-ЛУ+брюшина+в культе/первично неудаленном большом сальнике	6/123 (4,9%)	-	6/58 (10,3%)	0,008*
Отдаленное прогрессирование:	31/123 (25,2%)	14/65 (21,5%)	17/58 (29,3%)	0,322
изолированное поражение нерегионарных ЛУ	14/123 (11,4%)	14/65 (21,5%)	-	<0,0001*
ЛУ+mts в паренхиме органа	4/123 (3,3%)	-	4/58 (6,9%)	0,046*
ЛУ+mts в паренхиму органа+брюшина	5/123 (4,1%)	-	5/58 (8,6%)	0,021*
mts в нерегионарные ЛУ + брюшина	8/123 (6,5%)	-	8/58 (13,8%)	0,001*

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

Общий статус больных по шкале ECOG не превышал 2-х баллов. В большинстве случаев (93,5%, 115/123) пациентки имели удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0-1 баллов), а в относительно удовлетворительном состоянии находились 6,5% (8/123) больных - ECOG 2. Однако, в группе сочетанной формы рецидива РЯ больных с общим статусом по шкале ECOG 2 было значимо больше, чем в когорте изолированного поражения ЛУ - 12,1% (7/58) и 1,5% (1/65) соответственно, $p=0,025$.

В обеих группах не отмечено достоверных различий по стадии, гистологическому типу и степени злокачественности рецидивной опухоли. Медиана бесплатинового интервала составила

18 мес. в общей популяции пациенток. В когортах изолированного поражения ЛУ и сочетанной формы рецидива РЯ также не выявлено статистически значимых различий по длительности бесплатинового интервала, медиана бесплатинового интервала составила 19 мес. и 16 мес. соответственно. У подавляющего большинства пациенток (90,2%, 111/123) развился платиночувствительный рецидив РЯ, платинорезистентный рецидив РЯ наблюдался только в 9,8% (12/123) наблюдений. В 19,5% (24/123) случаев не зарегистрирован маркерный рецидив РЯ, причем уровень маркера СА 125 достоверно часто находился в пределах референсных значений у пациенток с изолированным поражением ЛУ (у 24,6%, 16/65 больных), чем в когорте сочетанной формы рецидива РЯ (у 13,8%, 8/58) пациенток, $p=0,020$.

Медиана количества рецидивных опухолевых узлов в общей популяции пациенток равнялась 4. Стоит отметить, что количество рецидивных опухолевых узлов в группе сочетанной формы рецидива РЯ было статистически значимо больше, чем в группе изолированного поражения ЛУ (медиана количества рецидивных опухолевых узлов в когорте сочетанной формы рецидива РЯ составила 6 и более, а в группе изолированного поражения ЛУ медиана количества рецидивных опухолевых узлов равнялась 3, $p=0,0001$). Аналогично, диаметр рецидивной опухоли был достоверно больше в когорте сочетанной формы рецидива РЯ, в сравнении с диаметром рецидивной опухоли в группе изолированного поражения ЛУ при рецидиве РЯ (медиана диаметра рецидивной опухоли составила 37 мм. у пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ, и 29 мм. - у больных с изолированным поражением ЛУ, $p=0,018$). В общей популяции пациенток с рецидивом РЯ медиана диаметра рецидивной опухоли равнялась 32 мм.

Асцит при рецидиве РЯ выявлен у 11,4% (14/123) пациенток. У 74,8% (92/123) больных диагностирован локорегионарный рецидив РЯ в виде изолированного рецидива в регионарных ЛУ у 41,5% (51/123) больных, метастатического поражения ЛУ и брюшины - у 23,6% (29/123), сочетанного поражения ЛУ+брюшины+капсулы печени - у 4,9% (6/123) и симультанного рецидива в ЛУ+брюшине+культе/первично неудаленном большом сальнике - у 4,9% (6/123) больных соответственно. Отдаленное прогрессирование в висцеральные органы (легкое ($n=1$), паренхиму печени ($n=4$), поджелудочную железу ($n=1$), почку ($n=1$), надпочечник ($n=2$)) и нерегионарные ЛУ развилось у 25,2% (31/123) пациенток.

3.3 Частота метастатического поражения регионарных и нерегионарных лимфатических узлов при рецидиве рака яичников

В таблице 9 представлена частота метастатического поражения ЛУ при рецидиве РЯ, согласно результатам предоперационных инструментальных исследований.

Таблица 9 - Частота метастатического поражения регионарных и нерегионарных ЛУ при рецидиве РЯ

Метастатическое поражение различных групп ЛУ	Все больные n=123	Изолированный рецидив в ЛУ n=65	Сочетанная форма рецидива РЯ n=58	P
Парааортальные ЛУ	51/123 (41,5%)	32/65 (49,2%)	19/58 (32,8 %)	0,064
Тазовые ЛУ	28/123 (22,8%)	14/65 (21,5%)	14/58 (24,1%)	0,731
Паховые ЛУ	9/123 (7,3%)	8/65 (12,3%)	1/58 (1,7%)	0,101
Парааортальные и тазовые	12/123 (9,8%)	4/65 (6,2%)	8/58 (13,8%)	0,224
Парааортальные и паховые	1/123 (0,8%)	1/65 (1,5%)	-	1,000
Парааортальные и ЛУ брыжейки кишки	1/123 (0,8%)	1/65 (1,5%)	-	1,000
Парааортальные и ЛУ гепатодуоденальной связки	2/123 (1,6%)	1/65 (1,5%)	1/58 (1,7%)	1,000
Парааортальные и ЛУ вдоль ножек диафрагмы	1/123 (0,8%)	-	1/58 (1,7%)	0,472
Парааортальные, ЛУ брыжейки кишки и ворот селезенки	1/123 (0,8%)	-	1/58 (1,7%)	0,472
Парааортальные, тазовые и ЛУ брыжейки кишки	2/123 (1,6%)	-	2/58 (3,4%)	0,220
Парааортальные, ЛУ брыжейки кишки и ЛУ вдоль ножек диафрагмы	1/123 (0,8%)	-	1/58 (1,7%)	0,472
Парааортальные и надключичные ЛУ	1/123 (0,8%)	-	1/58 (1,7%)	0,472
Тазовые и паховые	3/123 (2,4%)	1/65 (1,5%)	2/58 (3,4%)	0,601
Тазовые и ЛУ брыжейки кишки	2/123 (1,6%)	-	2/58 (3,4%)	0,220
Тазовые и ЛУ гепатодуоденальной связки	1/123 (0,8%)	-	1/58 (1,7%)	0,472
Тазовые, ЛУ брыжейки кишки и ворот селезенки	1/123 (0,8%)	-	1/58 (1,7%)	0,472

Паховые и подключичные	1/123 (0,8%)	-	1/58 (1,7%)	0,472
ЛУ брыжейки кишки, ЛУ ворот селезенки и ЛУ вдоль ножек диафрагмы	1/123 (0,8%)	1/65 (1,5%)	-	1,000
ЛУ вдоль ножек диафрагмы	1/123 (0,8%)	-	1/58 (1,7%)	0,472
ЛУ брыжейки кишки	1/123 (0,8%)	-	1/58 (1,7%)	0,472
ЛУ ворот селезенки	1/123 (0,8%)	1/65 (1,5%)	-	1,000
Подмышечные ЛУ	1/123 (0,8%)	1/65 (1,5%)	-	1,000

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

Значимых различий по частоте метастатического поражения различных групп регионарных и нерегионарных ЛУ при рецидиве РЯ в когорте изолированного поражения ЛУ и в группе сочетанной формы рецидива РЯ не отмечено. Согласно данным, представленным в таблице 9, наиболее часто при лимфогенном прогрессировании РЯ поражаются парааортальные ЛУ (преаортальные, парааортальные, аортокавальные, прекавальные и паракавальные ЛУ до уровня почечных сосудов) – у 41,5% (51/123) больных. Поражение тазовых (общие подвздошные, внутренние подвздошные, наружные подвздошные и запиральные ЛУ) и паховых ЛУ при лимфогенном прогрессировании РЯ обнаружено у 22,8% (28/123) и 7,3% (9/123) пациенток соответственно. Синхронное поражение парааортальных и тазовых ЛУ обнаружено у 9,8% (12/123) больных. В остальных случаях отмечалось симультанное поражение регионарных и/или нерегионарных ЛУ.

На рисунке 3 представлена частота изолированного поражения ЛУ при рецидиве РЯ.

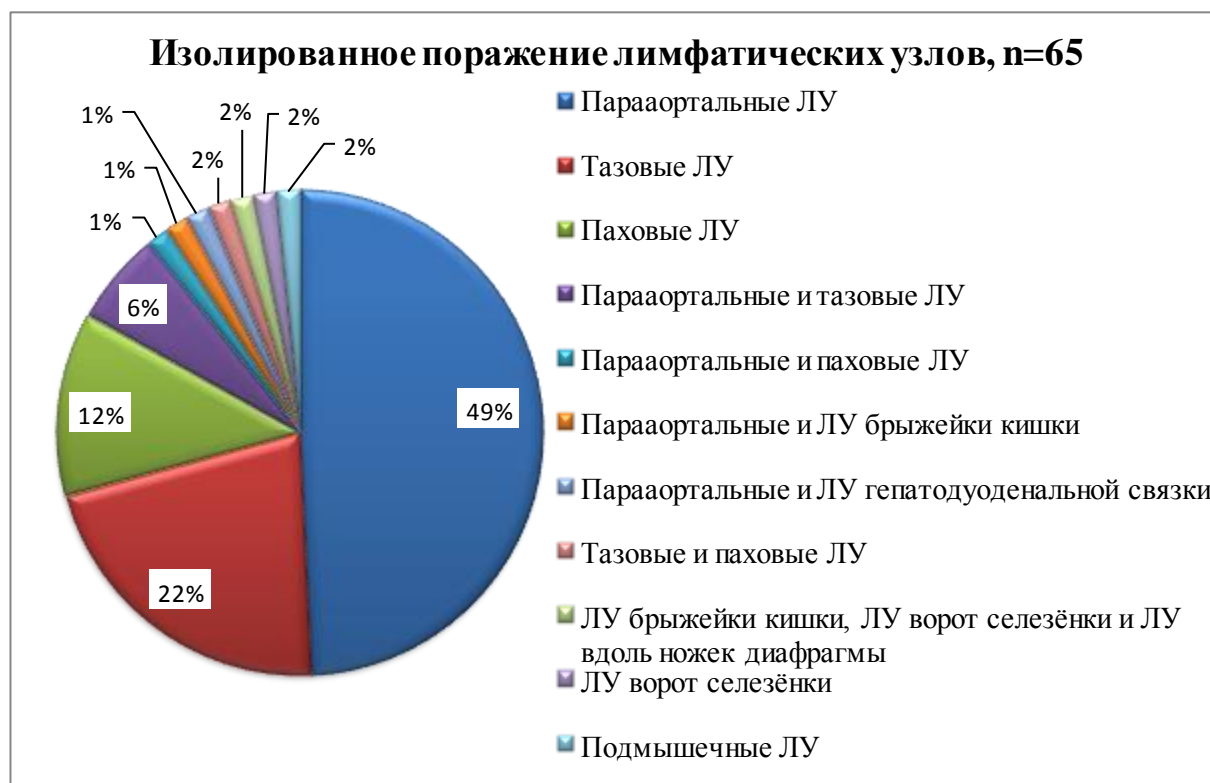


Рисунок 3 - Частота изолированного поражения ЛУ при рецидиве РЯ

Как видно из диаграммы, чаще всего изолированный рецидив возникал в парааортальных ЛУ – у 49% (32/65) больных. Вторым и третьим по частоте изолированного поражения при рецидиве РЯ являются тазовые и паховые ЛУ – у 21,5% (14/65) и 12,3% (8/65) пациенток соответственно. Синхронное изолированное поражение регионарных и/или нерегионарных ЛУ при рецидиве РЯ встречается крайне редко, а изолированный рецидив в шейно-надключичных, подключичных, подмышечных и средостенных лимфатических узлах является казуистикой. В нашем исследовании только у одной пациентки (1,5%, 1/65) диагностирован изолированный платиночувствительный рецидив в подмышечных ЛУ.

3.4 Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения больных с изолированным поражением лимфатических узлов и сочетанным поражением лимфатических узлов и других анатомических локализаций при рецидиве РЯ

Нами был проведен сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения больных с изолированным поражением ЛУ и сочетанной формой рецидива РЯ для определения безопасности и целесообразности хирургического лечения пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ, а также с целью выявления прогностических факторов, оказывающих влияние на отдаленные результаты лечения. Характеристики хирургического лечения пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Характеристики хирургического лечения пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Признак	Все больные N=123	Изолированный рецидив в ЛУ N=65	Сочетанная форма рецидива РЯ N=58	p
ХТ перед повторной циторедукцией:				
-нет	74/123 (60,2%)	40/65 (61,5%)	34/58 (58,6%)	0,741
-да	49/123 (39,8%)	25/65 (38,5%)	24/58 (41,4%)	
Количество линий ХТ до повторной циторедукции:				
- 0	6/123 (4,9%)	3/65 (4,6%)	3/58 (5,2%)	1,000
- 1	69/123 (56,1%)	37/65 (56,9%)	32/58 (55,2%)	0,846
- 2	39/123 (31,7%)	19/65 (29,2%)	20/58 (34,5%)	0,533
- 3	7/123 (5,7%)	4/65 (6,2%)	3/58 (5,2%)	1,000
- 4	2/123 (1,6%)	2/65 (3,1%)	-	-
Повторная циторедукция:				
-при 1-ом рецидиве	103/123 (83,7%)	56/65 (86,2%)	47/58 (81,0%)	0,472
-при 2-ом рецидиве	15/123 (12,2%)	5/65 (7,7%)	10/58 (17,2%)	0,166
-при 3-ем рецидиве	5/123 (4,1%)	4/65 (6,2%)	1/58 (1,7%)	0,368
Объем повторной циторедукции:				
-полная	87/123 (70,7%)	56/65 (86,62)	31/58 (53,4%)	<0,0001*
-неполная	36/123 (29,3%)	9/65 (13,8%)	27/58 (46,6%)	
Диаметр остаточной опухоли, мм.				
-1-10	10/36 (27,8%)	1/9 (11,1%)	9/27 (33,3%)	0,392
- более 10	26/36 (72,2%)	8/9 (88,9%)	18/27 (66,7%)	

Расхождение данных инструментальных предоперационных исследований с интраоперационными:				
Карциноматоз	34/123 (27,6%)	5/65 (7,7%)	29/58 (50%)	<0,0001*
Большее количество опухолевых узлов	21/123 (17,1%)	-	21/58 (36,2%)	<0,0001*
Большее количество опухолевых узлов	20/123 (16,3%)	3/65 (4,6%)	17/58 (29,3%)	0,0003*
Большее диаметр опухоли	7/123 (5,7%)	1/65 (1,5%)	6/58 (10,3%)	0,036*
Асцит	3/123 (2,4%)	-	3/58 (5,2%)	0,101
Инвазия сосудов	7/123 (5,7%)	2/65 (3,1%)	5/58 (8,6%)	0,252
Количество рецидивных узлов:				
- до 5 узлов	79/123 (64,2%)	58/65 (89,2%)	21/58 (36,2%)	<0,0001*
- более 5 узлов	44/123 (35,8%)	7/65 (10,8%)	37/58 (63,8%)	
СА 125 до повторной циторедукции, (Ед/мл), медиана (диапазон)	82,50 (5-2000,0)	69 (5-1350,0)	94 (8-2000,0)	0,183
СА 125 после повторной циторедукции, (Ед/мл), медиана (диапазон)	35 (4-1467)	25 (4-454)	44 (5-1467)	0,041*
Объем повторной циторедукции при 1-ом рецидиве:				
-полная	77/103 (74,7%)	50/56 (89,3%)	27/47 (57,4%)	<0,0001*
-неполная	26/103 (25,2%)	6/56 (10,7%)	20/47 (42,6%)	
Объем повторной циторедукции при 2-ом рецидиве:				
-полная	7/15 (46,7%)	3/5 (60%)	4/10 (40%)	0,608
-неполная	8/15 (53,3%)	2/5 (40%)	6/10 (60%)	

Объем повторной циторедукции при 3-ем рецидиве:				
-полная	3/5 (60%)	3/4 (75,0%)	-	0,400
-неполная	2/5 (40%)	1/4 (25,0%)	1/1 (100%)	
Системная лимфодиссекция	48/123 (39,0%)	33/65 (50,7%)	15/58 (25,8%)	0,009*
Селективная лимфодиссекция	75/123 (60,9%)	32/65 (49,2%)	43/58 (74,1%)	0,009*
Резекции смежных органов	75/123 (61,0%)	21/65 (32,3%)	54/58 (93,1%)	<0,0001*
Стома	4/123 (3,3%)	-	4/58 (6,9%)	0,047*
Продолжительность операции, мин., медиана (диапазон)	220 (60-540)	180 (60-360)	245 (70-540)	<0,0001*
Кровопотеря, мл., медиана (диапазон)	300 (30-5000)	200 (30-5000)	300 (70-5000)	0,002*
Трансфузия кровезаменителей	26/123 (21,1%)	5/65 (7,7%)	21/58 (36,2%)	<0,0001*
Релапаротомия	5/123 (4,1%)	1/65 (1,5%)	4/58 (6,9%)	0,187
Интраоперационные осложнения	29/123 (23,6%)	6/65 (9,2%)	23/58 (39,7%)	<0,0001*
Послеоперационные осложнения	49/123 (39,8%)	28/65 (43,1%)	21/58 (36,2%)	0,437
Койко-день в стационаре, медиана (диапазон)	10	8 (8-12)	14 (8-30)	<0,0001*
Послеоперационная летальность в течение 30 дн.	2/123 (1,6%)	-	2/58 (3,4%)	0,220

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$); ХТ – химиотерапия; мм. – миллиметров; мл. – миллилитров; Ед/мл – единиц на миллилитр

Химиотерапия перед операцией по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ проведена 39,8% (49/123) больным. Подавляющему большинству больных повторная циторедукция

выполнена при 1-ом рецидиве – 103 (83,7%) из 123 пациенток. Циторедуктивная операция при 2-ом и 3-ем рецидивах РЯ проведена 15(12,2%) и 5 (4,1%) из 123 больных. Данной категории пациенток, при обнаружении 1-го рецидива РЯ на первом этапе, проводили 2 и более линии ХТ с последующим динамическим наблюдением, и при выявлении последующего рецидива (2-го или 3-го) выполняли циторедуктивную операцию.

Повторная циторедуктивная операция в полном (без макроскопически определяемой остаточной опухоли) и неполном (наличие остаточной опухоли любого диаметра) объеме выполнена 87 (70,7%) и 36 (29,3%) из 123 больных. Частота полных циторедукций была значимо выше в группе больных с изолированным рецидивом в ЛУ: 86,62% (56/65) против 53,4% (31/58) у пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ, $p < 0,0001$. Столь низкий процент полных циторедукций был ассоциирован с наличием достоверно большего количества рецидивных опухолевых узлов (6 и более) у 63,8% (37/58) пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ, препятствовавших достижению полной циторедукции, $p < 0,0001$. У 26 (72,2%) из 36 больных в группе неполной циторедукции диаметр остаточной опухоли после повторной циторедукции превышал 10 мм. Несмотря на высокую информативность лучевых методов диагностики, расхождение предоперационных инструментальных данных с интраоперационным распространением опухолевого процесса отмечено у 27,6% (34/123) пациенток. Карциноматоз был идентифицирован у 21 (17,1%) из 123 больных, стоит отметить, что только 7 (33,3%) из 21 больного с интраоперационно диагностированным карциноматозом удалось достичь полной циторедукции. Уровень маркера СА 125 до повторной циторедукции достоверно не различался в обеих группах: медиана СА 125 составила 69 Ед/мл в группе изолированного рецидива в ЛУ и 94 Ед/мл у пациенток с сочетанным рецидивом. Однако медиана маркера СА 125 после повторной циторедукции была достоверно меньше в группе изолированного рецидива в ЛУ: медиана маркера СА 125 составила 22 Ед/мл против 44 Ед/мл в группе сочетанного рецидива РЯ, $p = 0,041$.

Большей части больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ выполнена селективная лимфодиссекция (удаление только макроскопически измененных ЛУ) – 75 (60,9%) из 123 пациенток. Остальным 48 (39,0%) из 123 больных выполнена системная лимфодиссекция (моноблочное удаление не только макроскопически пораженных ЛУ, но и профилактическое удаление непораженных лимфатических сосудов и узлов с окружающей жировой клетчаткой с соблюдением установленных анатомических границ парааортальной и/или тазовой диссекции). Системная лимфодиссекция чаще всего выполнялась у пациенток с изолированным рецидивом РЯ в лимфатических узлах – 33 (50,7%) из 65 пациенток, $p = 0,009$. Напротив, у пациенток с сочетанным поражением ЛУ и других анатомических локализаций наиболее часто выполняли селективную лимфодиссекцию – 43 (74,1%) из 58 больных. Медиана количества удаленных ЛУ

была статистически значимо больше у пациенток, подвергнутых системной лимфодиссекции, чем при выполнении селективной лимфодиссекции - 18 и 6 соответственно, $p=0,020$. Несмотря на большое количество удаленных ЛУ при системной лимфодиссекции, значимой разницы в количестве пораженных ЛУ не получено: медиана количества пораженных ЛУ при системной лимфодиссекции составила 6 пораженных ЛУ против 3 ЛУ при селективной лимфодиссекции. Подробная характеристика оперативных вмешательств на лимфоколлекторах освещена в таблице 11.

Таблица 11 - Вид оперативного вмешательства на лимфатических коллекторах у пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Вид оперативного вмешательства на лимфоколлекторах	Все больные N=123	Системная лимфодиссек- ция N=48	Селективная лимфодиссек- ция N=75	P
Парааортальная	61/123 (49,6%)	32/48 (66,7%)	29/75 (38,7%)	0,002*
Парааортальная+тазовая	12/123 (12,2%)	6/48 (12,5%)	6/75 (8,0%)	1,000
Тазовая				
-справа	2/123 (1,6%)	1/48 (2,1%)	1/75 (1,3%)	1,000
-слева	8/123 (6,5%)	5/48 (10,4%)	3/75 (4,0%)	0,259
-двусторонняя	11/123 (8,9%)	5/48 (10,4)	6/75 (8,0%)	0,749
Подвздошная				
-справа	12/123 (9,8%)	-	12/75 (16,0%)	0,003*
-слева	5/123 (4,1%)	-	5/75 (6,7%)	0,155
-двусторонняя	14/123 (11,4%)	3/48 (6,3%)	11/75 (14,7%)	0,243
Паховая				
-справа	6/123 (4,9%)	2/48 (4,2%)	4/75 (5,3%)	1,000
-слева	6/123 (4,9%)	-	6/75 (8,0%)	0,080
-двусторонняя	3/123 (2,4%)	2/48 (4,2%)	1/75 (1,3%)	0,559
Вдоль гепатодуоденальной связки	5/123 (4,1%)	2/48 (4,2%)	3/75 (4,0%)	1,000
ЛУ брыжейки кишки	11/123 (8,9%)	5/48 (10,4%)	6/75 (8,0%)	0,749
ЛУ за ножками диафрагмы	5/123 (4,1%)	2/48 (4,2%)	3/75 (4,0%)	1,000
Подмышечная	1/123 (0,8%)	1/48 (2,1%)	-	0,390
Ворот селезенки	5/123 (4,1%)	2/48 (4,2%)	3/75 (4,0%)	1,000

Количество удаленных ЛУ, медиана (диапазон)	11 (1-58)	18 (10-58)	6 (1-23)	0,020*
Количество пораженных ЛУ, медиана (диапазон)	4 (1-33)	5 (1-33)	3 (1-20)	0,403

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

В группе сочетанной формы рецидива РЯ, помимо операций на лимфоколлекторах, ожидаемо достоверно чаще выполняли комбинированные резекции вовлеченных в опухолевый процесс смежных органов - 93,1% (54/58) больных. Частота резекций смежных органов у пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ равнялась 32,3% (21/65) и производилась при наличии подозрительных очагов по брюшине, в культе большого сальника, капсуле печени или инвазии рецидивной опухоли в магистральные сосуды. Выполнение повторной циторедукции в когорте изолированного рецидива в ЛУ ни у одной пациентки не сопровождалось выведением стомы на переднюю брюшную стенку, тогда как в группе сочетанной формы рецидива РЯ выведение стомы произведено 6,9% (4/58) больным, $p=0,047$. Детальная характеристика произведенных резекций смежных органов продемонстрирована в таблице 12.

Таблица 12 - Комбинированные резекции смежных органов при циторедуктивных операциях у пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Выполненные резекции	N=123	%
Перитонеумэктомия	44/123	35,8
Резекция диафрагмы	5/123	4,1
Резекция кишечника	26/123	21,1
Экстирпация культи большого сальника	27/123	22,0
Удаление первично не удаленного большого сальника	4/123	3,3
Резекция большого сальника	2/123	1,6
Спленэктомия	3/123	2,4
Резекция нижнего полюса селезенки	1/123	0,8
Дистальная резекция поджелудочной железы	2/123	1,6
Панкреатодуоденальная резекция	1/123	0,8
Атипичная резекция желудка	1/123	0,8
Атипичная резекция печени	9/123	7,3
Нефрэктомия	1/123	0,8
Адреналэктомия	3/123	2,4

Резекция мочеточника	1/123	0,8
Резекция мочевого пузыря	5/123	4,1
Экстирпация культи шейки матки/влагалища	14/123	11,4
Сосудистые резекции:	4/123	3,3
-резекция инфраренального сегмента нижней полой вены	1/123	0,8
-резекция инфраренального сегмента нижней полой вены, общих подвздошных вен	1/123	0,8
-резекция общей печеночной и левой печеночной артерии	1/123	0,8
-резекция левой почечной артерии	1/123	0,8

Продолжительность операции была достоверно выше у пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ: медиана 245 мин. против 180 мин. в когорте больных с изолированным рецидивом в ЛУ, $p < 0,0001$. Медиана кровопотери аналогично была статистически значимо выше в группе больных с сочетанной формой рецидива РЯ: медиана 300 мл. против 200 мл у пациенток с изолированным поражением ЛУ, $p = 0,002$. Интраоперационные осложнения также значимо больше отмечены в когорте сочетанного рецидива РЯ: у 39,7% (23/58) пациенток против 9,2% (6/65) больных в группе изолированного рецидива РЯ в ЛУ, $p < 0,0001$. Высокая частота интраоперационных осложнений в основном была ассоциирована с более частым развитием интраоперационного кровотечения (у 21 (36,2%) из 58 больных против 7,7% (5/65) пациенток с изолированным рецидивом РЯ, $p < 0,0001$), потребовавшего гемотрансфузии при выполнении повторной циторедукции в группе сочетанного рецидива РЯ. Подробная характеристика интраоперационных осложнений представлена в таблице 13.

Таблица 13 - Интраоперационные осложнения у пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Интраоперационные осложнения	Все больные N=123	Изолированный рецидив в ЛУ N=65	Сочетанная форма рецидива РЯ N=58	P
Кровотечение	26/123 (21,1%)	5/65 (7,7%)	21/58 (36,2%)	$< 0,0001^*$
Повреждение мочеточника	1/123 (0,8%)	1/65 (1,5%)	-	1,000
Повреждение диафрагмы	2/123 (1,6%)	-	2/58 (3,4%)	0,220

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

Релапаротомия по поводу развившихся послеоперационных осложнений произведена 5 (4,1%) из 123 больных. Длительность пребывания пациента в стационаре была значимо дольше в группе сочетанной формы рецидива РЯ: медиана 14 койко-дней против 8 койко дней в когорте изолированного рецидива в ЛУ, $p < 0,0001$. Частота послеоперационных осложнений значимо не различалась в обеих группах: 43,1% (28/65) - в когорте изолированного рецидива в ЛУ, и 36,2% (21/58) - в группе сочетанной формы рецидива РЯ, $p=0,437$. В группе изолированного рецидива в ЛУ наиболее часто отмечались осложнения I и II степеней: 10,8% (7/65) и 27,6% (18/65) против 5,2% (3/58) и 20,7% (12/58) - в когорте сочетанной формы рецидива РЯ. Подробная характеристика послеоперационных осложнений представлена в таблице 14.

Таблица 14 - Послеоперационные осложнения у пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo	Все больные N=123	Изолированный рецидив в ЛУ N=65	Сочетанная форма рецидива РЯ N=58	p
Clavien-Dindo I -ассимптомное лимфоцеле	10/123 (8,1%)	7/65 (10,8%)	3/58 (5,2%)	0,212
Clavien-Dindo II -лимфорейя	30/123 (24,4%)	18/65 (27,6%)	12/58 (20,7%)	0,244
-тромбоз вен н/к	18/123 (14,6%)	11/65 (20,9%)	7/58 (12,1%)	0,610
-лимфедема н/к	6/123 (4,8%)	4/65 (6,1%)	2/58 (3,4%)	0,682
-лимфедема н/к	2/123 (1,6%)	2/65 (3,1%)	-	-
-пневмония	1/123 (0,8%)	-	1/58 (1,7%)	-
-атония мочевого пузыря	2/123 (1,6%)	-	2/58 (3,4%)	-
-ишемия левой почки	1/123 (0,8%)	1/65 (1,5%)	-	-
Clavien-Dindo III А -лимфоцеле потребовавшее дренирования	2/123 (1,6%)	2/65 (3,1%)	-	0,277
Clavien-Dindo III В -Кишечная непроходимость	5/123 (4,06%)	1/65 (1,5%)	4/58 (6,8%)	0,148
-Кровотечение	2/123 (1,6%)	-	2/58 (3,4%)	-
-Перфорация кишки	2/123 (1,6%)	-	2/58 (3,4%)	-
-Перфорация кишки	1/123 (0,8%)	1/65 (1,5%)	-	-
Clavien-Dindo V	2/123 (1,6%)	-	2/58 (3,4%)	0,220

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

Как показано в таблице 14, у 3,1% (2/65) больных в группе изолированного рецидива в ЛУ наблюдалось осложнение III А степени в виде лимфоцеле, сдавливавшего соседние органы и дренированного под УЗИ контролем без функциональных последствий. Осложнения III В степени чаще отмечались в группе сочетанной формы рецидива РЯ: 6,8% (4/58) против 1,5% (1/65) - в группе изолированного рецидива в ЛУ, $p=0,148$. Необходимо обратить внимание на то, что ни у одной пациентки в группе изолированного рецидива в ЛУ не зарегистрировано послеоперационной летальности, тогда как в группе сочетанной формы рецидива РЯ 2 (3,4 %) из 58 больных умерли в течение 30 дней после операции от развившихся осложнений.

Таблица 15 - Химиотерапия 2-ой линии у больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Химиотерапия 2-ой линии	Все больные N=123	Изолированный рецидив в ЛУ N=65	Сочетанная форма рецидива РЯ N=58	p
ХТ 2-ой линии (оценено у 103 пациенток с 1-ым рецидивом):				
-предоперационная	29/103 (28,2%)	16/56 (28,6%)	13/47 (27,7%)	1,000
-послеоперационная	67/103 (65,0%)	37/56 (66,1%)	30/47 (63,8%)	0,813
- не проводилась	7/103 (6,7%)	3/56 (5,4%)	4/47 (8,5%)	0,699
Схема ХТ 2-ой линии:				
-платиносодержащая	107/123 (87,0%)	59/65 (90,8%)	48/58 (82,8%)	0,282
-другие схемы	9/123 (7,3%)	3/65 (4,6%)	6/58 (10,3%)	0,304
-не проводилась	7/123 (5,7%)	3/65 (4,6%)	4/58 (6,9%)	0,705
Количество курсов ХТ 2-ой линии, медиана (диапазон)	6 (1-12)	6 (1-12)	6 (1-9)	0,820
СА 125 до начала ХТ 2-ой линии, (Ед/мл), медиана (диапазон)	45 (9-2400,0)	38 (9-490,0)	66 (10-2400,0)	0,031*
СА 125 после окончания ХТ 2-ой линии, (Ед/мл), медиана (диапазон)	12 (4-502)	11 (4-133)	13 (5-502)	0,111

Поддерживающая терапия:	26/123 (21,1%)	11/65 (16,9%)	15/58 (25,8%)	0,671
Летрозол	11/26 (42,3%)	4/11 (36,3%)	7/15 (46,6%)	0,700
Тамоксифен	3/26 (11,5%)	2/11 (18,1%)	1/15 (6,6%)	0,555
бевацизумаб	7/26 (26,9%)	3/11 (27,2%)	4/15 (26,6%)	1,000
олапариб	5/26 (19,2%)	2/11 (18,1%)	3/15 (20%)	1,000

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$); ХТ – химиотерапия; Ед/мл – единиц на миллилитр

Большинство пациенток (87,0%, 107/123) получили платиносодержащую ХТ 2-ой линии (Таблица 15). Медиана количества курсов ХТ 2-ой равнялась 6 в обеих группах. Уровень маркера СА 125 до начала ХТ 2-ой линии была значимо меньше у пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ: медиана маркера СА 125 составила 38 Ед/мл против 66 Ед/мл у пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ, $p = 0,031$. Достоверных различий по уровню маркера СА 125 после окончания ХТ 2-ой линии в обеих группах не обнаружено: медиана маркера СА 125 составила 11 и 13 соответственно, $p = 0,111$. Поддерживающая терапия после окончания вторичного лечения назначена 21,1% (26/123) больных.

3.5 Анализ отдаленных результатов хирургического лечения больных с изолированным поражением лимфатических узлов и сочетанным рецидивом в лимфатических узлах и других анатомических локализациях при рецидиве РЯ

Анализ ПЖ всех включенных в исследование 123-х пациенток, прооперированных по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ в период с 2005 по 2020 г., показал, что медиана ПЖ на сегодняшний день составляет 65,0 мес. при медиане наблюдения 34,0 (диапазон 0,7-174,0) мес. (Рисунок 4). Показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили 63,1% и 53,6% , соответственно.

Напомню, что подавляющее большинство пациенток были подвергнуты повторной циторедуктивной операции при 1-ом рецидиве РЯ – 103 (83,7%) из 123 пациенток.

Циторедуктивная операция при 2-ом и 3-ем рецидивах РЯ выполнена 15 (12,2%) и 5 (4,1%) из 123 больных соответственно; данной категории пациенток, при обнаружении 1-го рецидива РЯ проводили 2 и более линии ХТ с последующим динамическим наблюдением, и при выявлении последующего рецидива (2-го или 3-го) выполняли оперативное вмешательство.

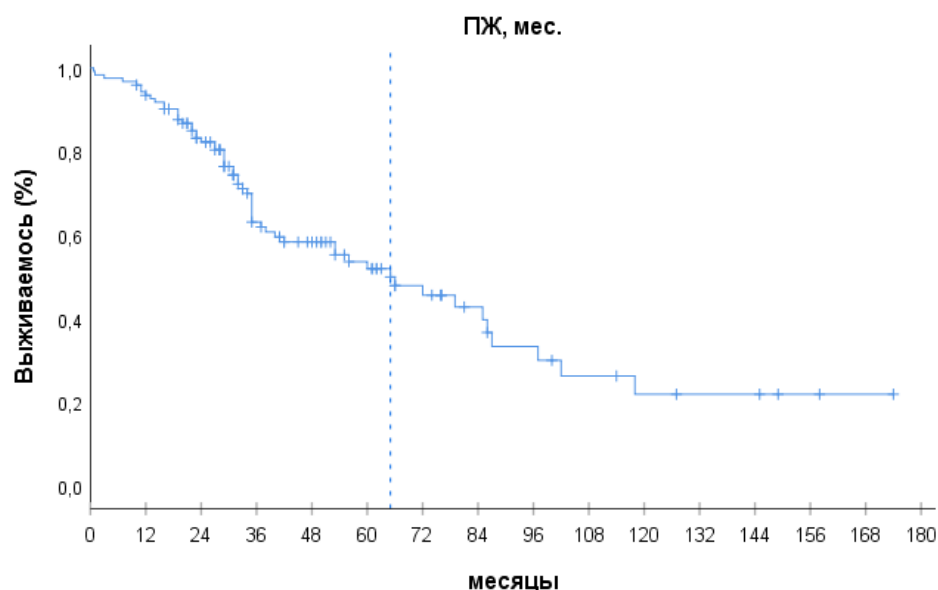


Рисунок 4 - Медиана продолжительности жизни больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

В связи с чем, в анализ ВБП (рассчитывалась с момента начала лечения 1-го рецидива РЯ до даты последнего наблюдения пациентки без признаков заболевания, прогрессирования заболевания или смерти) были включены 103 пациентки, прооперированные при 1-ом рецидиве, медиана ВБП у которых равнялась 20,0 мес. (Рисунок 5). Показатели 1-летней и 3-летней ВБП составили 76,2 % и 25,8%, соответственно.

Медиана наблюдения в группе изолированного рецидива в ЛУ составила – 42,0 (диапазон 3,0-174,0) мес., в когорте сочетанной формы рецидива РЯ – 29,0 (0,7-118,0) мес. Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического лечения показал, что медиана ВБП была статистически значимо в 2 раза выше у пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ: 30 мес. против 15 мес. - в когорте сочетанной формы РЯ, $p = <0,0001$. 1-летняя ВБП в обеих группах составила 87,5% и 62,2% соответственно. 3-летняя ВБП у больных с изолированным рецидивом в ЛУ и сочетанной формой рецидива РЯ составила 37,3% и 11,6%, соответственно (Рисунок 6).

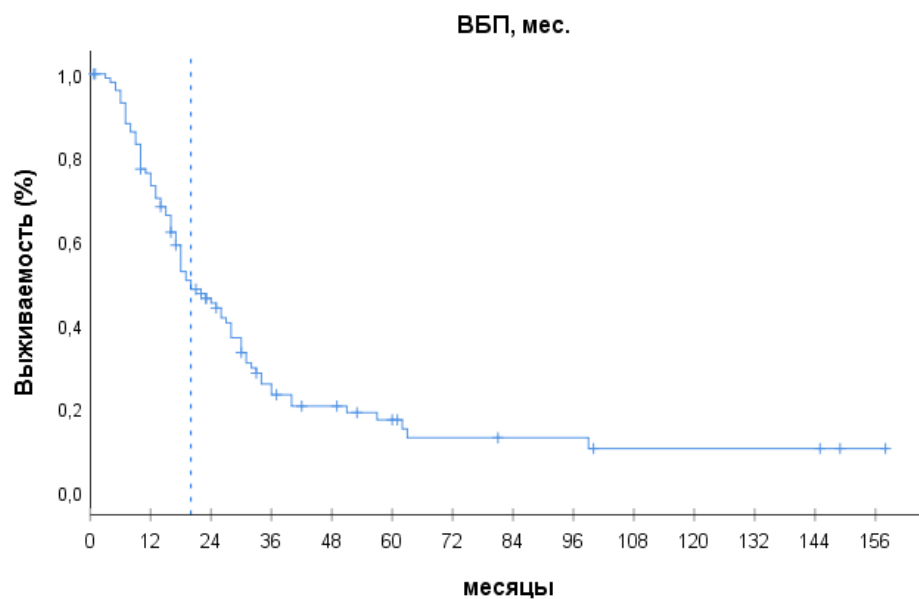
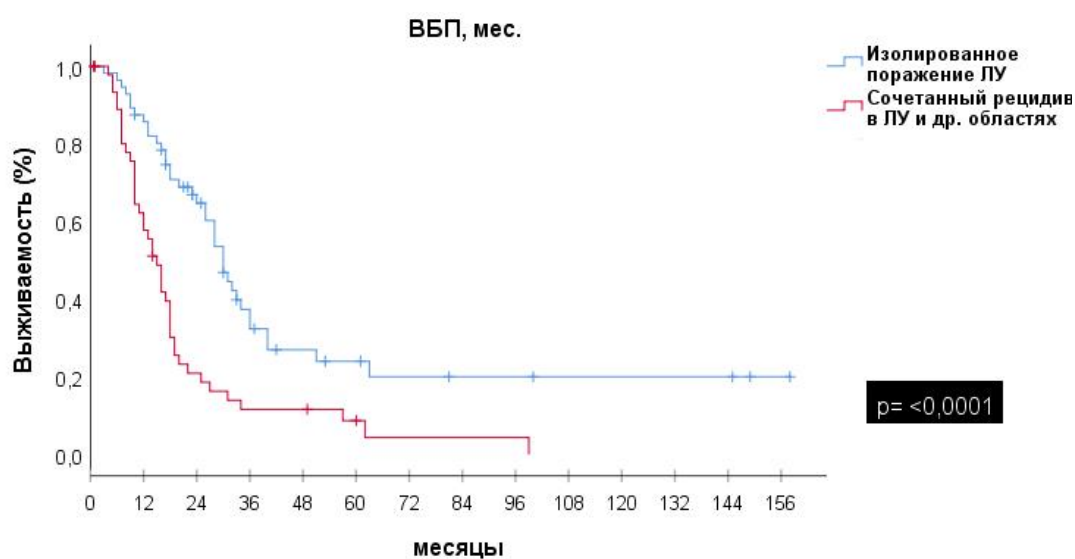


Рисунок 5 - Медиана времени без прогрессирования больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

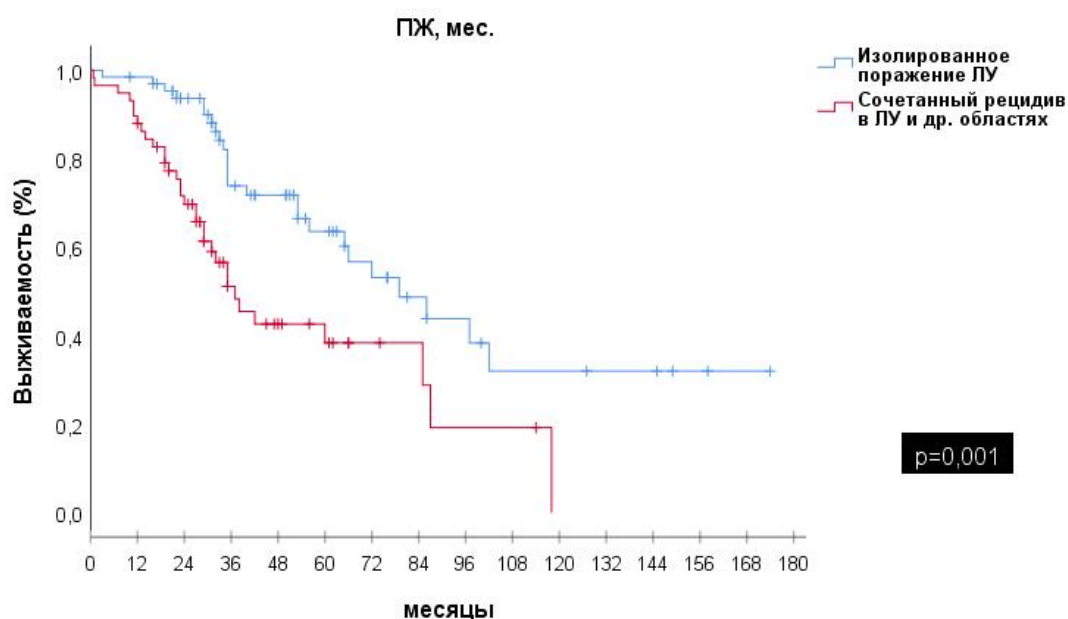


Группа	Изолированное поражение ЛУ	Сочетанный рецидив в ЛУ и др. локализациях
Событие	37/56 (66,07%)	42/47 (89,3%)
Медиана ВВП, мес.	30	15
1-летняя ВВП,%	87,5	62,2
3-летняя ВВП,%	37,3	11,6

Рисунок 6 - Медианы ВВП у пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ и сочетанной формой рецидива РЯ

Аналогично, медиана ПЖ была достоверно практически в 2 раза выше у пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ: 79,0 мес. против 37,0 мес. - в когорте сочетанной формы рецидива РЯ, $p=0,001$. 3-летняя ОВ в обеих группах составила 73,9% и 51,1%, соответственно.

Показатели 5-летней ОВ у пациенток с изолированным поражением ЛУ и сочетанным рецидивом равнялись 63,5% и 38,3%, соответственно (Рисунок 7).

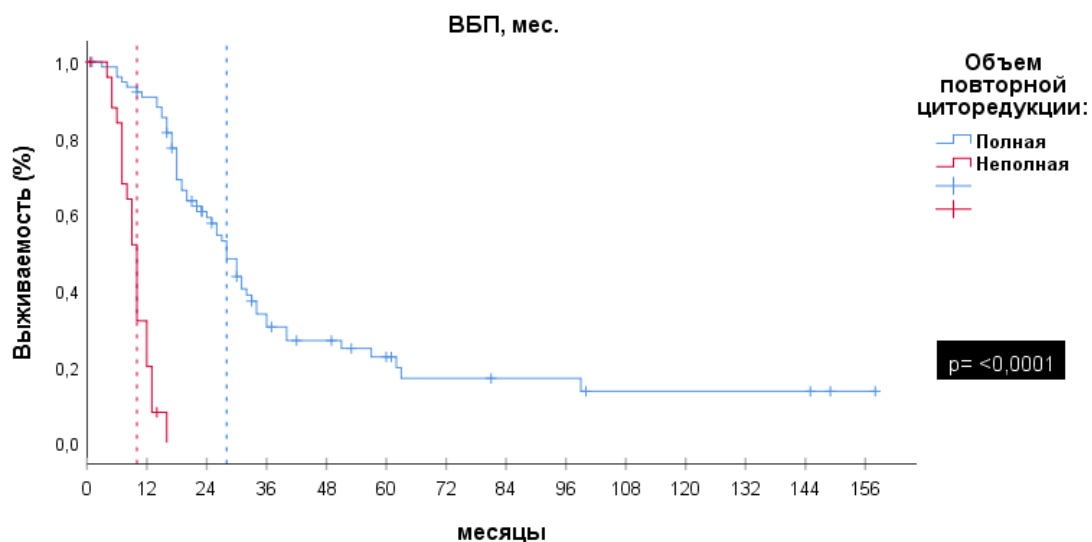


Группа	Изолированное поражение ЛУ	Сочетанный рецидив в ЛУ и др. локализациях
Событие	25/65 (38,4%)	32/58 (55,1%)
Медиана ПЖ, мес.	79,0	37,0
3-летняя ОВ, %	73,9	51,1
5-летняя ОВ, %	63,5	38,3

Рисунок 7- Медианы ПЖ у пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ и сочетанной формой рецидива РЯ

На рисунках 8 и 9 продемонстрирована значимость выполнения хирургического вмешательства без макроскопически определяемой остаточной опухоли при рецидиве РЯ.

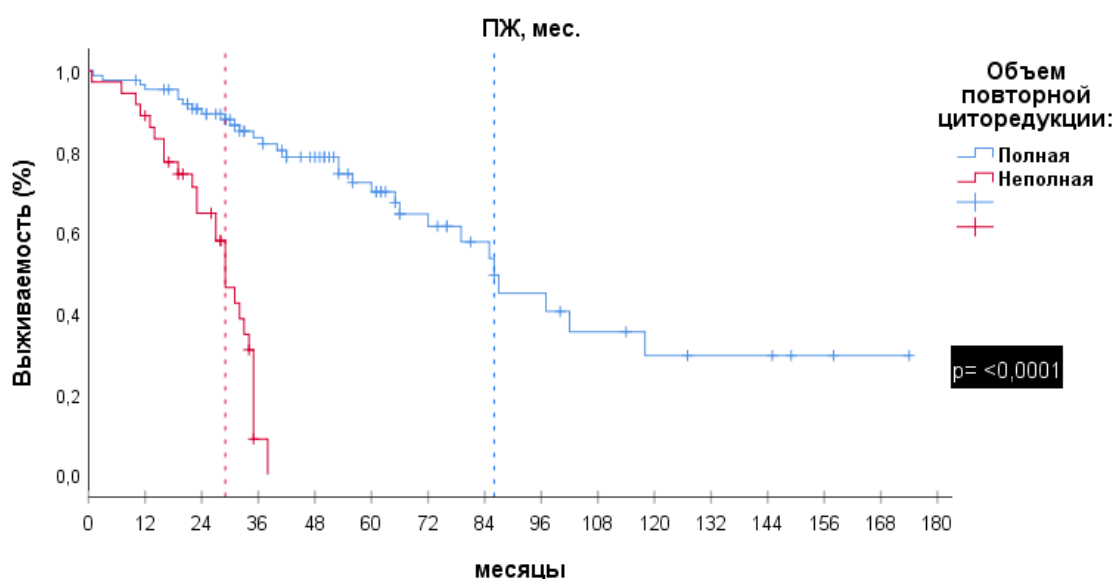
В общей популяции пациенток медиана ВБП была статистически значимо выше в группе полной повторной циторедукции: 28,0 мес. против 10,0 мес. в когорте пациенток с наличием остаточной опухоли любого диаметра, $p = <0,0001$ (Рисунок 8).



Объем повторной циторедукции	Полная циторедукция	Неполная циторедукция
Событие	55/77 (71,4%)	24/26 (92,3%)
Медиана ВБП, мес.	28,0	10,0

Рисунок 8 - Медианы ВБП в общей популяции пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ в зависимости от объема повторной циторедукции

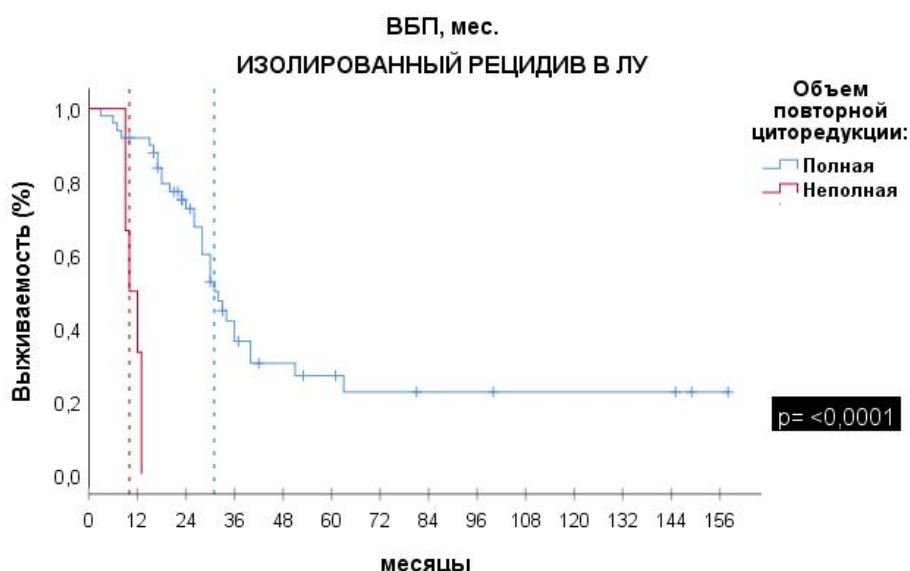
Медиана ПЖ в общей популяции пациенток была также более чем в 2 раза выше в когорте больных без макроскопически определяемой остаточной опухоли: 86,0 мес. против 29,0 мес. в группе пациенток с наличием остаточной опухоли любого диаметра, $p = <0,0001$ (Рисунок 9).



Объем повторной циторедукции	Полная циторедукция	Неполная циторедукция
Событие	30/87 (34,5%)	27/36 (75,0%)
Медиана ПЖ, мес.	86,0	29,0

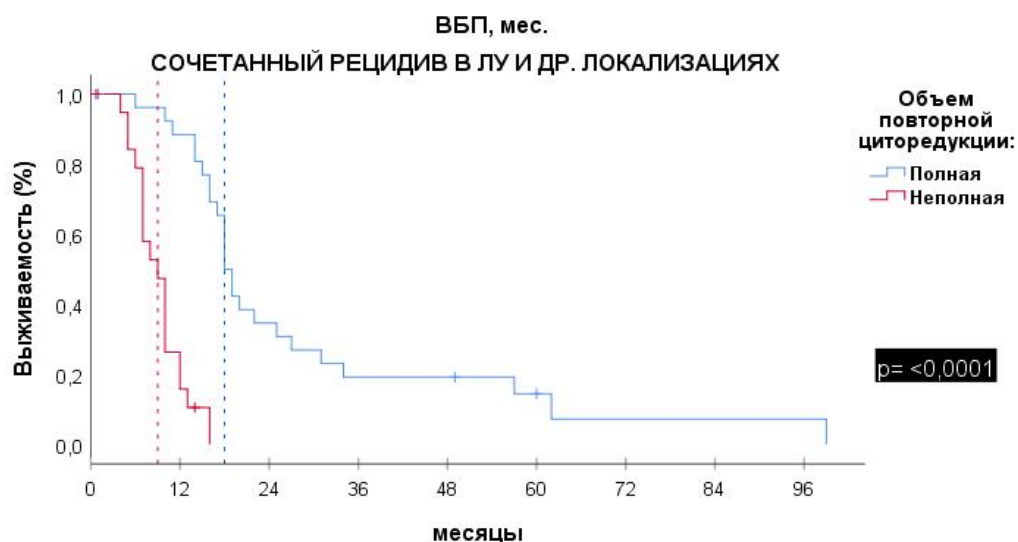
Рисунок 9 - Медианы ПЖ в общей популяции пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ в зависимости от объема повторной циторедукции

У больных с изолированным рецидивом в ЛУ и сочетанной формой рецидива РЯ медиана ВБП была достоверно в 2 раза выше при достижении полной циторедукции: 31,0 мес. и 18,0 мес. против 10,0 мес. и 9,0 мес. при неполной повторной циторедукции, $p = <0,0001$ (Рисунки 10-11).



Объем повторной циторедукции	Полная циторедукция	Неполная циторедукция
Событие	31/50 (62%)	6/6 (100%)
Медиана ВБП, мес.	31,0	10,0

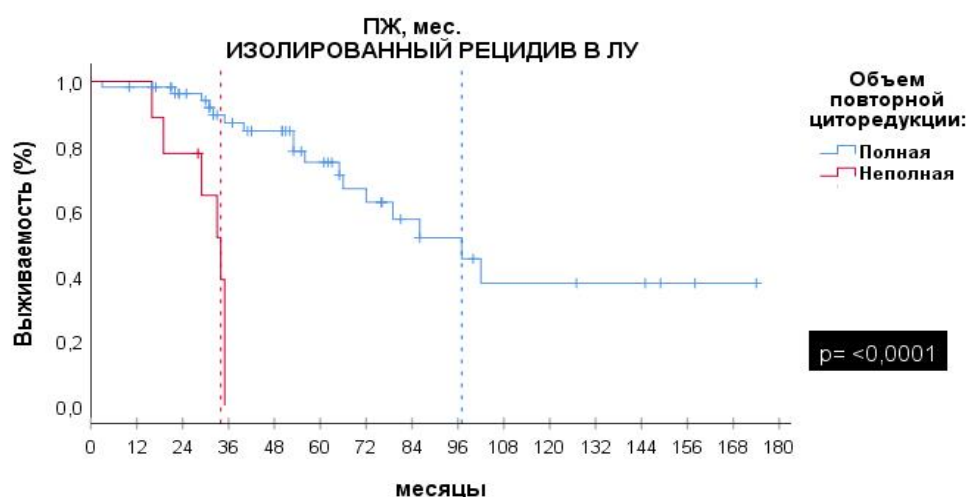
Рисунок 10 - ВБП у пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ в зависимости от объема повторной циторедукции



Объем повторной циторедукции	Полная циторедукция	Неполная циторедукция
Событие	24/27 (88,8%)	18/20 (90%)
Медиана ВБП, мес.	18,0	9,0

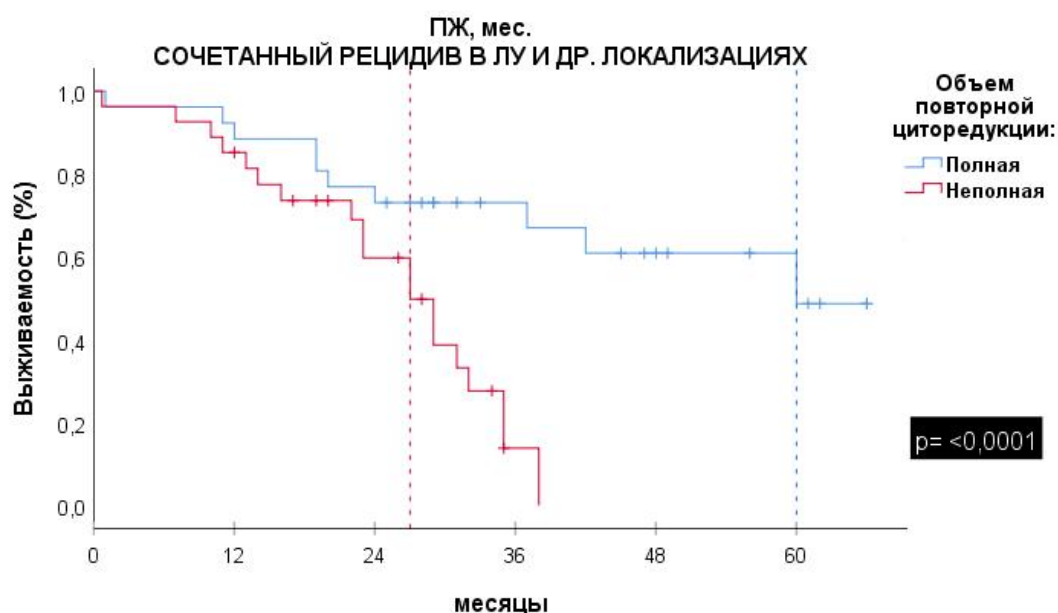
Рисунок 11 - ВБП у пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ в зависимости от объема повторной циторедукции

Идентичная тенденция отмечалась и при анализе ПЖ у пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ и сочетанной формой рецидива РЯ медиана ПЖ была значимо выше при достижении полной повторной циторедукции: 97,0 мес. и 60,0 мес. против 34,0 мес. и 27,0 мес. при неполной циторедукции, $p = <0,0001$ (Рисунки 12-13).



Объем повторной циторедукции	Полная циторедукция	Неполная циторедукция
Событие	17/56 (30,3%)	8/9 (88,8%)
Медиана ПЖ, мес.	97,0	34,0

Рисунок 12 - ПЖ у пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ в зависимости от объема повторной циторедукции

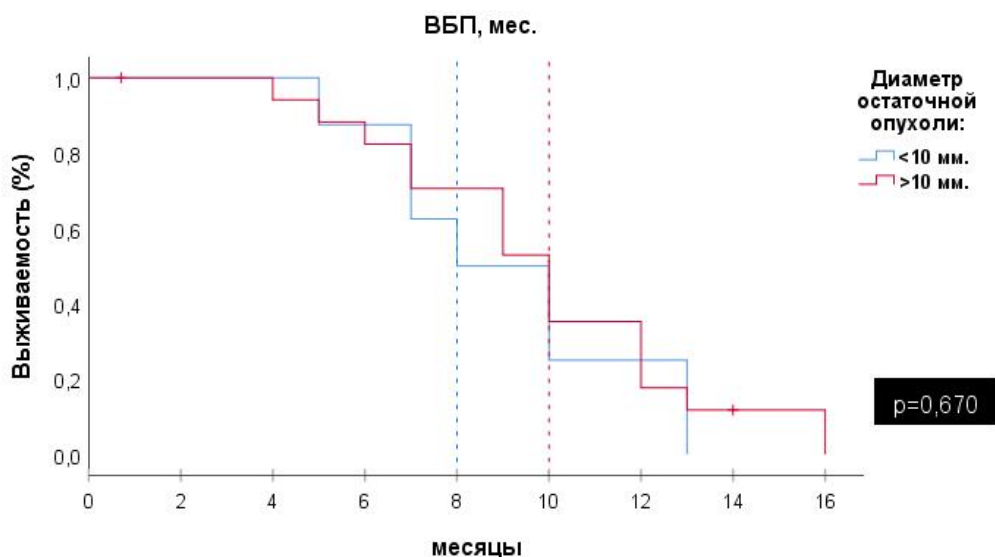


Объем повторной циторедукции	Полная циторедукция	Неполная циторедукция
Событие	13/31 (41,9%)	19/27 (70,3%)
Медиана ПЖ, мес.	60,0	27,0

Рисунок 13 - ПЖ у пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ в зависимости от объема повторной циторедукции

В группе больных, прооперированных в объеме неполной повторной циторедукции, диаметр остаточной опухоли не влиял на отдаленные результаты лечения. Медианы ВВП были практически идентичными, независимо от диаметра остаточной опухоли, и составили 8,0 мес. в

подгруппе больных с диаметром остаточной опухоли до 10 мм. в диаметре, и 10,0 мес. - в подгруппе пациенток с диаметром остаточной опухоли более 10 мм. в диаметре, $p=0,670$ (Рисунок 14).

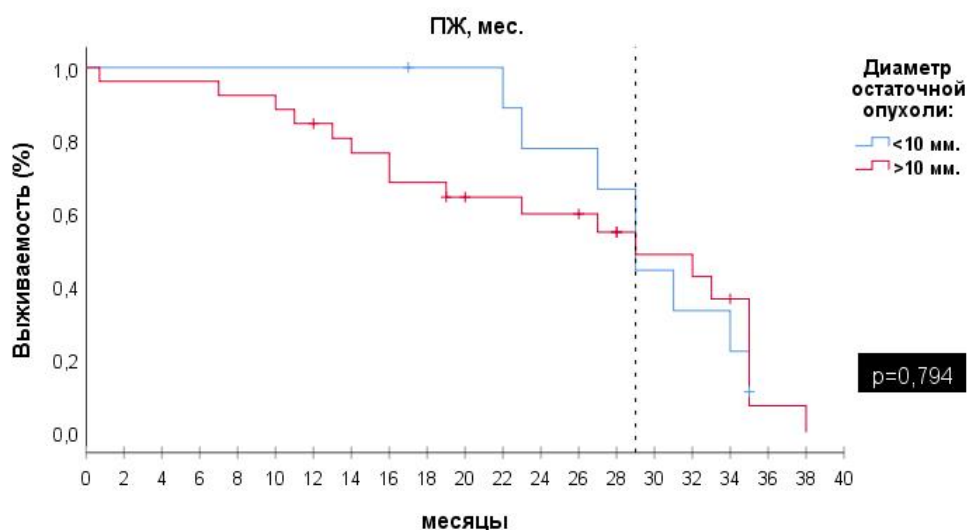


Диаметр остаточной опухоли	<10 мм. в диаметре	>10 мм в диаметре
Событие	8/8 (100%)	16/18 (88,8%)
Медиана ВВП, мес.	8,0	10,0

Рисунок 14 - ВВП у пациенток с неполной повторной циторедукцией в зависимости от диаметра остаточной опухоли

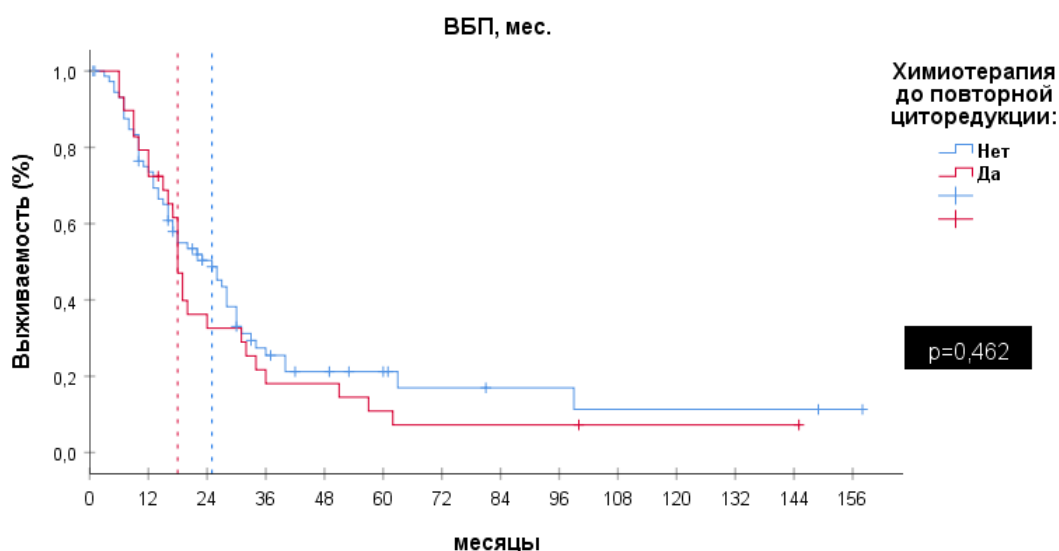
То же самое отмечено и при анализе ПЖ, медианы ПЖ были совершенно одинаковыми в обеих подгруппах больных с неполной повторной циторедукцией и равнялись 29 мес., $p=0,794$ (Рисунок 15).

Отдаленные результаты лечения в общей популяции больных, получивших ХТ до повторной циторедукции, были хуже, чем у пациенток, получивших ХТ только в послеоперационном режиме: медиана ВВП 18,0 мес. против 25,0 мес., $p=0,462$; медиана ПЖ 42,0 мес. против 72,0 мес., $p=0,460$, однако, полученные различия не имеют статистической значимости (Рисунки 16-17).



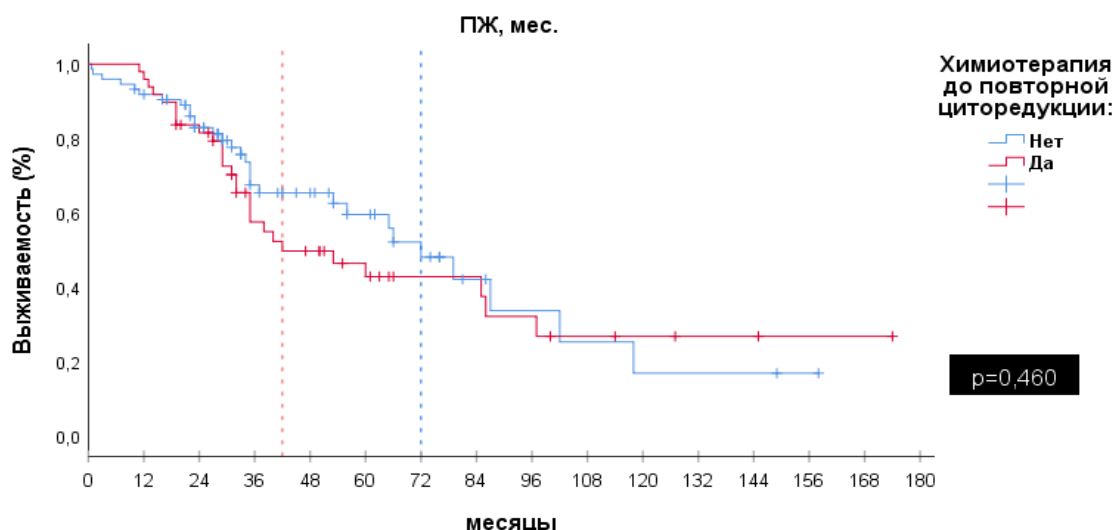
Диаметр остаточной опухоли	<10 мм. в диаметре	>10 мм в диаметре
Событие	8/10 (80%)	19/26 (73,07%)
Медиана ПЖ, мес.	29,0	29,0

Рисунок 15 - ПЖ у пациенток с неполной повторной циторедукцией в зависимости от диаметра остаточной опухоли



Химиотерапия до повторной циторедукции	нет	Да
Событие	53/74 (%)	26/29 (%)
Медиана ВБП, мес.	25,0	18,0

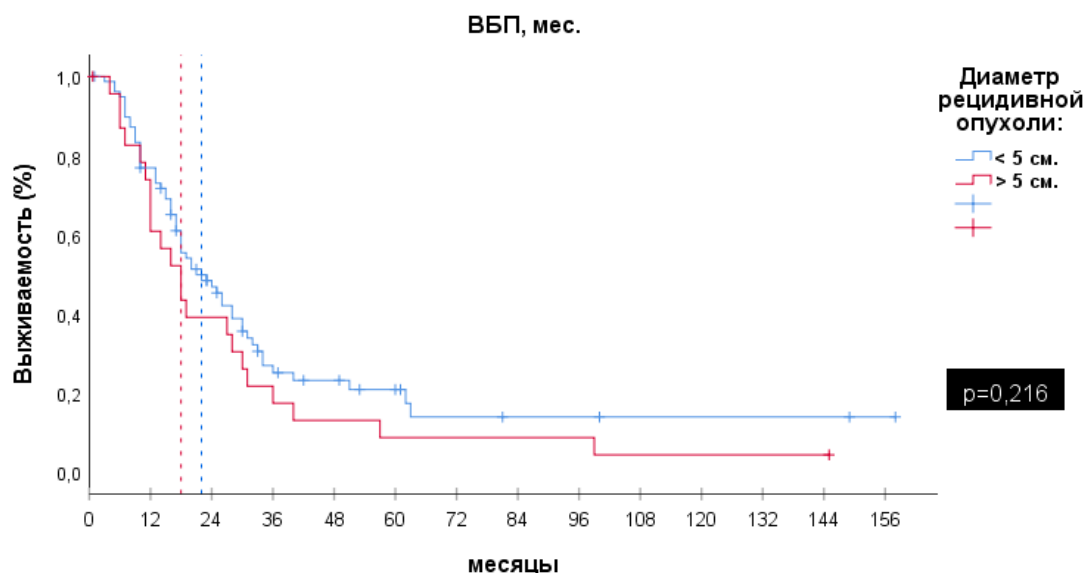
Рисунок 16 - Медианы ВБП в общей популяции больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ получивших ХТ до или после повторной циторедукции



Химиотерапия до повторной циторедукции	Нет	Да
Событие	30/74 (40,5%)	27/49 (55,1%)
Медиана ПЖ, мес.	72,0	42,0

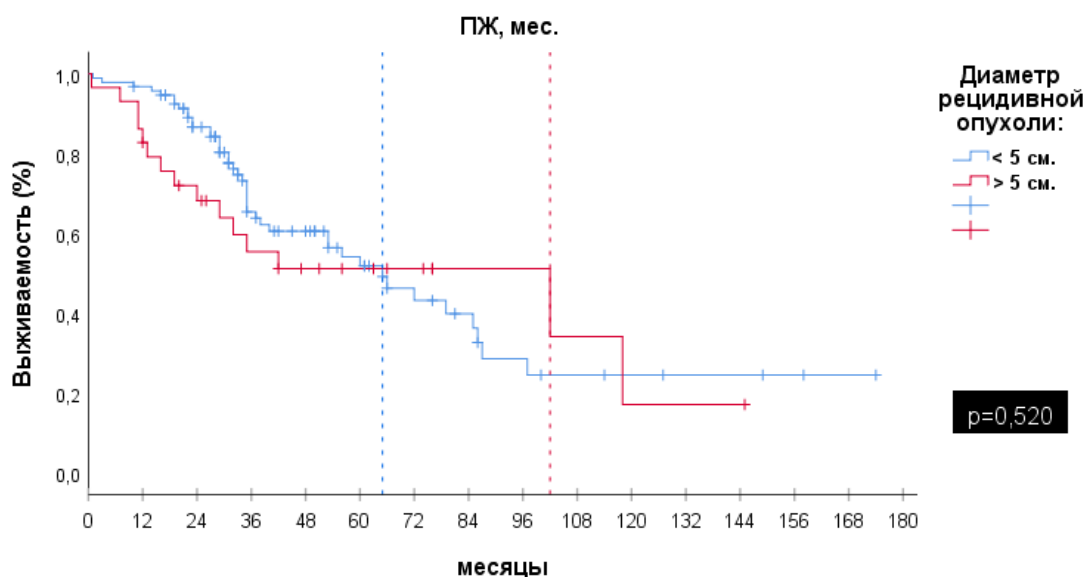
Рисунок 17 - Медианы ПЖ в общей популяции больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ получивших ХТ до или после повторной циторедукции

Диаметр рецидивной опухоли не влиял на отдаленные результаты лечения. Медиана ВБП у пациенток с диаметром рецидивной опухоли менее 5 см. составила 22,0 мес. против 18,0 мес. при диаметре рецидивной опухоли более 5 см., $p=0,216$ (Рисунок 18). Медиана ПЖ у пациенток с диаметром рецидивной опухоли менее 5 см. составила 65,0 мес. против 102,0 мес. при диаметре рецидивной опухоли более 5 см., $p=0,520$ (Рисунок 19).



Диаметр рецидивной опухоли	менее 5 см.	более 5 см.
Событие	57/79 (72,1%)	22/24 (91,7%)
Медиана ВБП, мес.	22,0	18,0

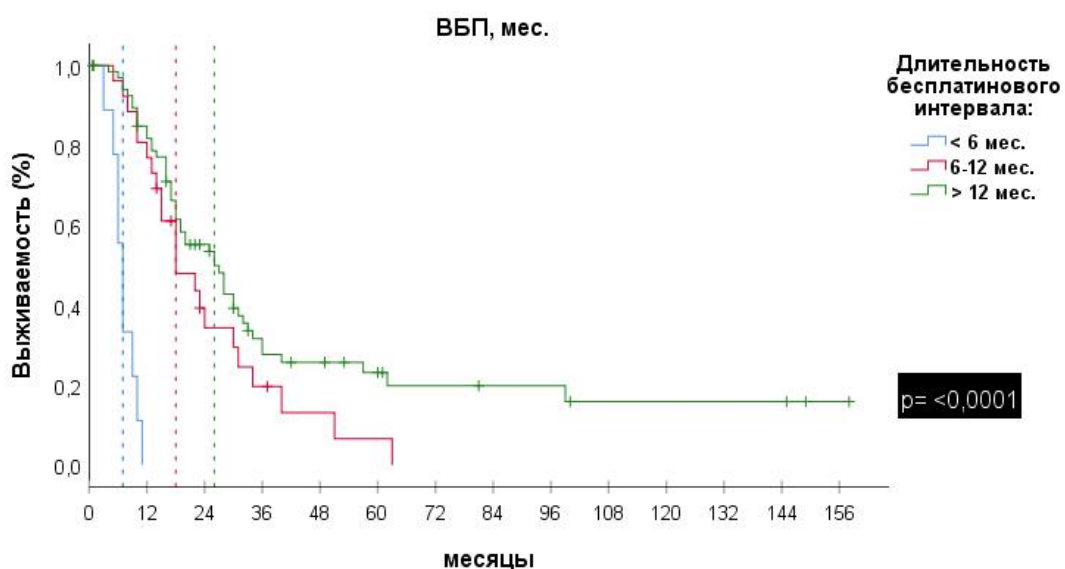
Рисунок 18 - ВБП в общей популяции больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ в зависимости от диаметра опухоли



Диаметр рецидивной опухоли	менее 5 см.	более 5 см.
Событие	42/94 (44,7%)	15/29 (51,7%)
Медиана ПЖ, мес.	65,0	102,0

Рисунок 19 - ПЖ в общей популяции больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ в зависимости от диаметра опухоли

Далее мы провели анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от времени до возникновения рецидива. При развитии платинорезистентного рецидива медиана ВБП была статистически значимо хуже, чем при возникновении платиночувствительного рецидива РЯ: медианы ВБП составили 7,0 мес. при платинорезистентном рецидиве, 18,0 и 26,0 мес. при длительности бесплатинового интервала - 6-12 мес. и более 12 мес. соответственно, $p = < 0,0001$ (Рисунок 20).

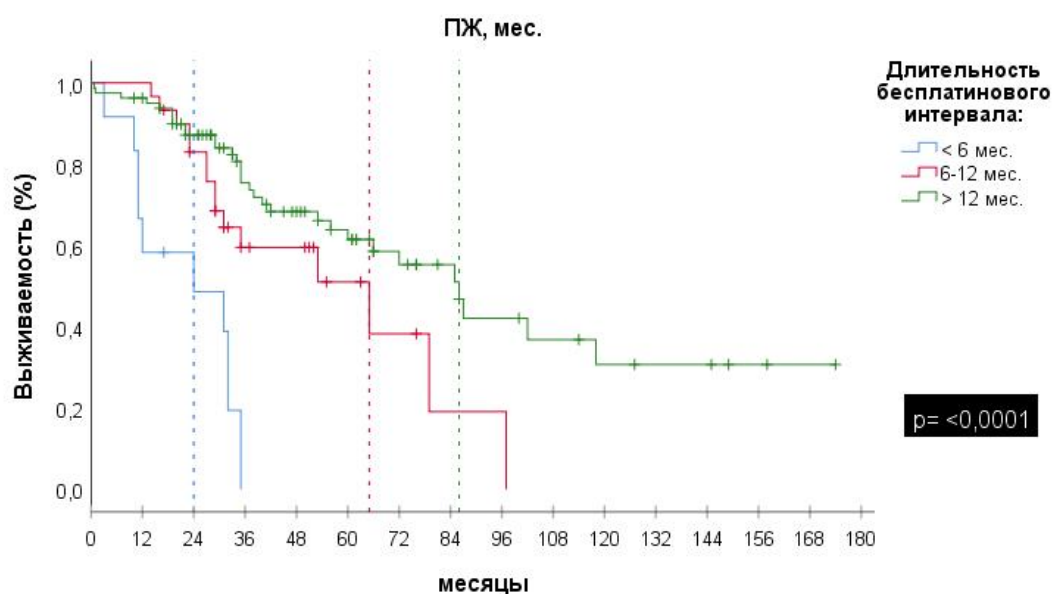


Длительность бесплатинового интервала	p= <0,0001		
	<6 мес.	6-12 мес.	>12 мес.
Событие	9/9 (100%)	22/26 (84,6%)	48/68 (70,5%)
Медиана ВБП, мес.	7,0	18,0	26,0

p= <0,0001 p=0,097

Рисунок 20 - ВБП в зависимости от длительности бесплатинового интервала в общей популяции пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Медиана ПЖ также была достоверно хуже при возникновении платинорезистентного рецидива и составила 24,0 мес. против 65,0 мес. и 86,0 мес. при длительности бесплатинового интервала 6-12 мес. и более 12 мес. соответственно, p= <0,0001 (Рисунок 21).

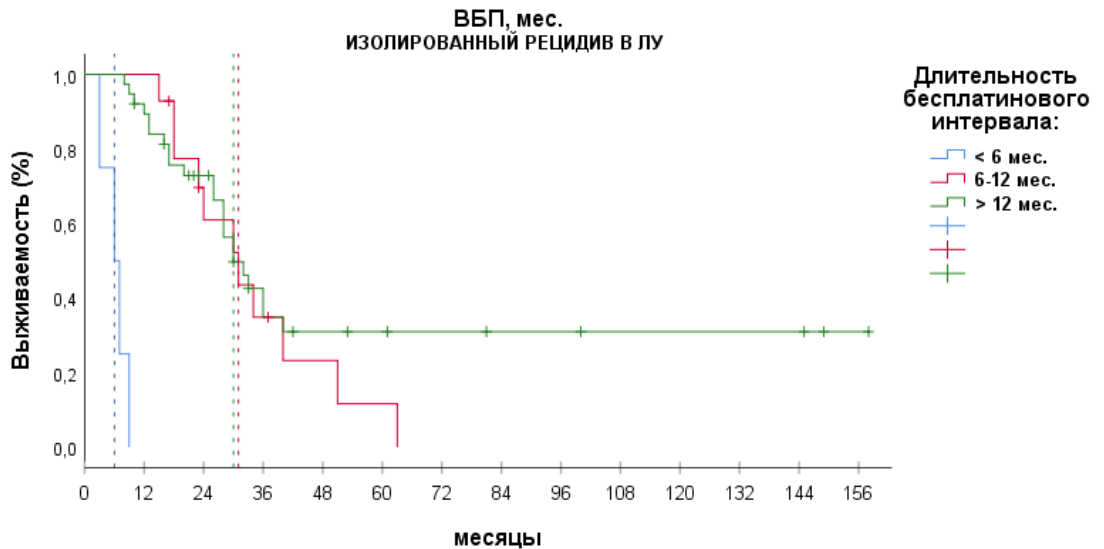


Длительность бесплатинового интервала	p= <0,0001		
	<6 мес.	6-12 мес.	>12 мес.
Событие	11/12 (91,6%)	15/30 (50%)	31/81 (38,2%)
Медиана ПЖ, мес.	24,0	65,0	86,0

p= <0,0001 p= <0,052

Рисунок 21 – ПЖ в зависимости от длительности бесплатинового интервала в общей популяции пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

При проведении анализа ВБП и ПЖ, в зависимости от времени до возникновения рецидива у пациенток в когорте изолированного рецидива РЯ в ЛУ, получены идентичные данные. При развитии платинорезистентного рецидива медиана ВБП была статистически значимо хуже, чем при возникновении платиночувствительного рецидива: медианы ВБП составили 6,0 мес. при платинорезистентном рецидиве, 31,0 и 30,0 мес. при длительности бесплатинового интервала 6-12 мес. и более 12 мес. соответственно, p= <0,0001 (Рисунок 22).



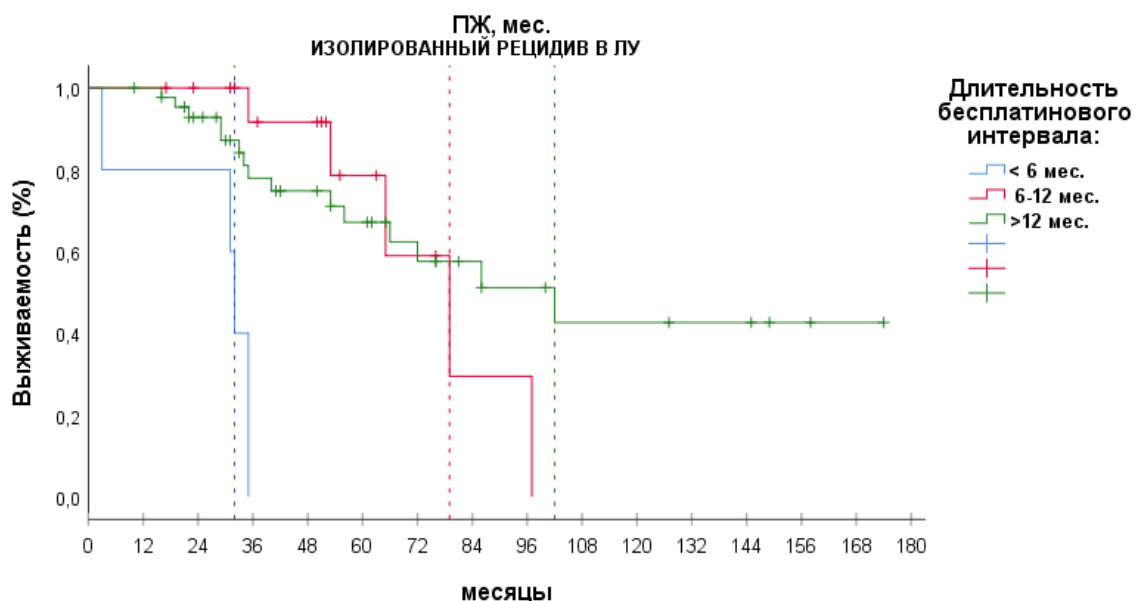
Длительность бесплатинового интервала	$p = < 0,0001$		
	<6 мес.	6-12 мес.	>12 мес.
Событие	4/4 (100%)	11/14 (78,6%)	22/38 (57,9%)
Медиана ВВП, мес.	6,0	31,0	30,0

$p = < 0,0001$ $p = 0,447$

Рисунок 22 - ВВП в зависимости от длительности бесплатинового интервала у пациенток с изолированным рецидивом РЯ в ЛУ

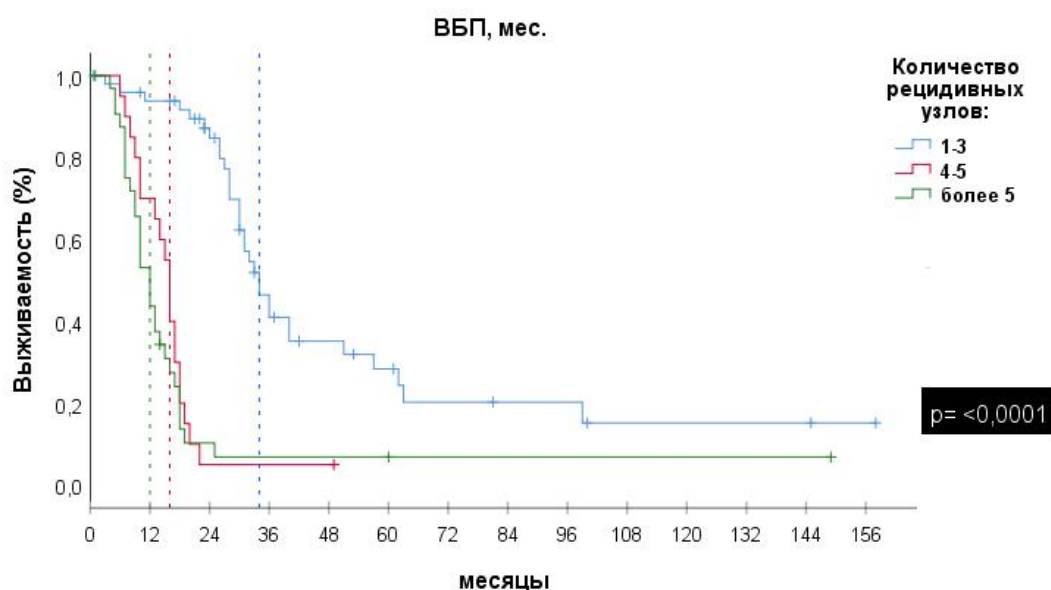
Медиана ПЖ также была достоверно хуже при возникновении платинопорезистентного рецидива и составила 32,0 мес. против 79,0 мес. и 102,0 мес. при длительности бесплатинового интервала 6-12 мес. и более 12 мес. соответственно, $p = < 0,0001$ (Рисунок 23).

Кроме того, мы также проанализировали отдаленные результаты лечения в зависимости от количества рецидивных опухолевых узлов. Медиана ВВП была значимо лучше у пациенток с 1-3 рецидивными опухолевыми узлами: 34,0 мес. против 16,0 мес. и 12,0 мес. при наличии у больных 4-5 и более 5 рецидивных опухолевых узлов соответственно, $p = < 0,0001$ (Рисунок 24).



Длительность бесплатинового интервала	p= <0,0001		
	<6 мес.	6-12 мес.	>12 мес.
Событие	5/5 (100%)	5/16 (31,3%)	15/44 (34,1%)
Медиана ПЖ, мес.	32,0	79,0	102,0

Рисунок 23 - ПЖ в зависимости от длительности бесплатинового интервала у пациенток с изолированным рецидивом РЯ в ЛУ

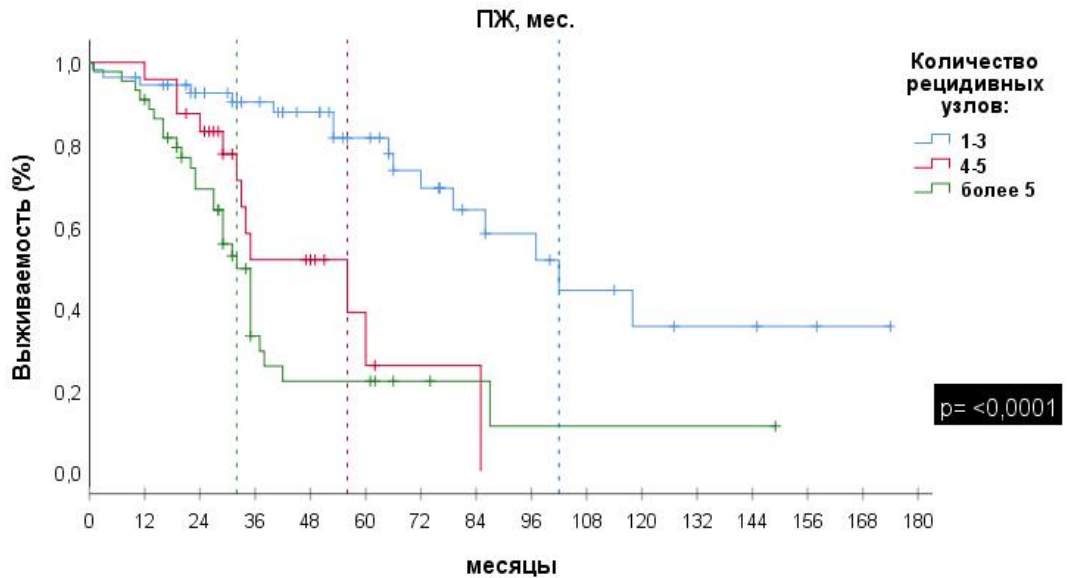


Количество рецидивных узлов	p= <0,0001		
	1-3	4-5	более 5
Событие	31/50 (62%)	19/20 (95%)	29/33 (87,8%)
Медиана ВБП, мес.	34,0	16,0	12,0

p= <0,0001 p=0,374

Рисунок 24 - ВБП в зависимости от количества опухолевых узлов у пациенток с рецидивом РЯ

На рисунке 25 продемонстрирован анализ продолжительности жизни больных в зависимости от количества рецидивных опухолевых узлов при рецидиве РЯ. У пациенток с 1-3 рецидивными опухолевыми узлами медиана ПЖ была достоверно выше и составила 102,0 мес. против 56,0 мес. и 32,0 мес. при наличии у больных 4-5 и более 5 рецидивных опухолевых узлов соответственно, $p= <0,0001$.



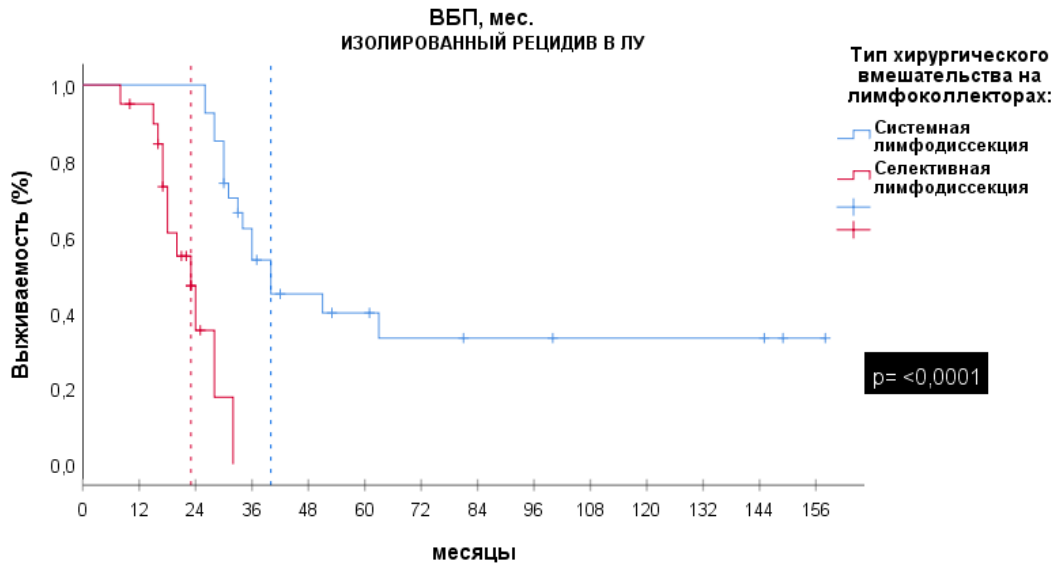
$p = < 0,0001$

Количество рецидивных узлов	1-3	4-5	более 5
Событие	16/55 (29%)	12/24 (50%)	29/44 (65,9%)
Медиана ПЖ, мес.	102,0	56,0	32,0

$p = < 0,0001$ $p = 0,209$

Рисунок 25 - ПЖ в зависимости от количества опухолевых узлов у пациенток с рецидивом РЯ

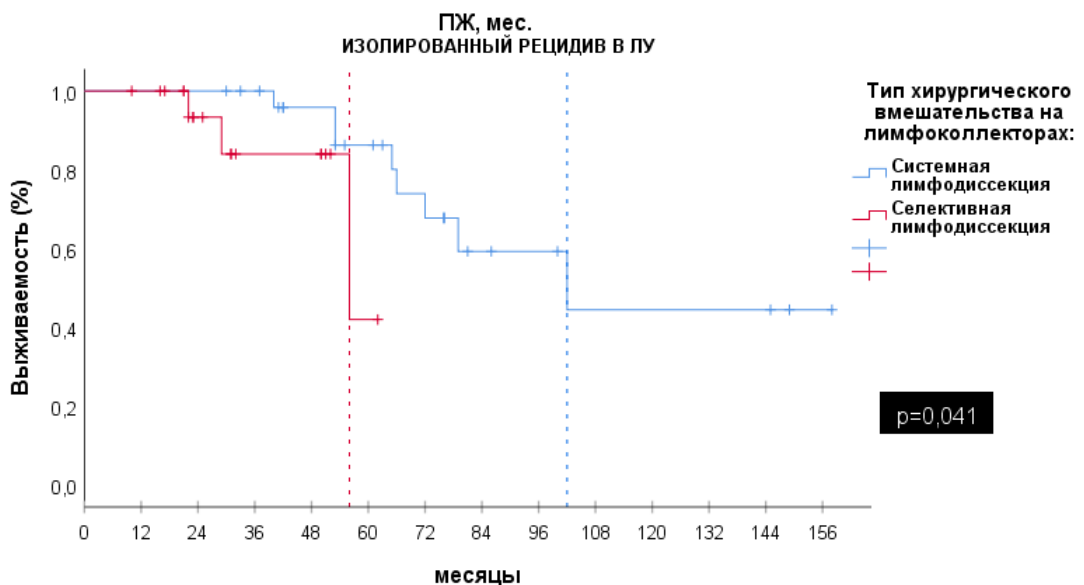
В дальнейшем нами проведен еще один интересный анализ отдаленных результатов лечения пациенток с изолированным поражением ЛУ в зависимости от типа хирургического вмешательства на лимфоколлекторах. Группу больных с 1-ым платиночувствительным рецидивом РЯ, прооперированных в объеме полной повторной циторедукции (n=47), мы разделили на 2 подгруппы: системной лимфодиссекции (n=27) и селективной лимфодиссекции (n=20). Наибольший выигрыш в отдаленных результатах лечения наблюдался у пациенток в подгруппе системной лимфодиссекции, полученные данные имеют статистическую значимость. Медиана ВВП в подгруппе системной лимфодиссекции составила 40,0 мес. против 23,0 мес. в подгруппе селективной лимфодиссекции, $p = < 0,0001$ (Рисунок 26).



Тип хирургического вмешательства на лимфоколлекторах	Системная лимфодиссекция	Селективная лимфодиссекция
Событие	16/27 (59,3%)	12/20 (60%)
Медиана ВВП, мес.	40,0	23,0

Рисунок 26 - ВВП в зависимости от типа хирургического вмешательства на лимфоколлекторах у пациенток с 1-ым платиночувствительным изолированным рецидивом РЯ в лимфатических узлах

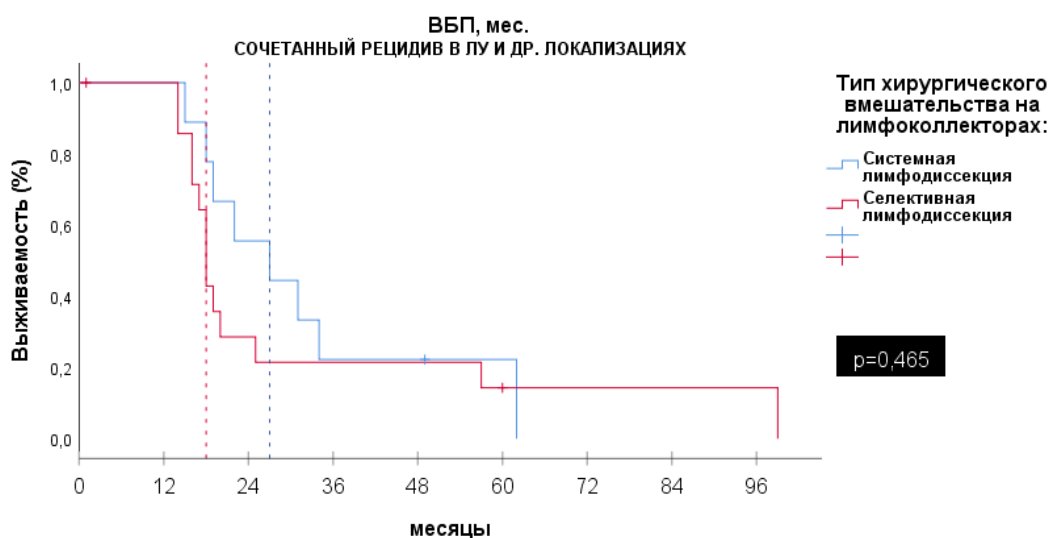
Та же самая тенденция отмечена и при анализе продолжительности жизни. У пациенток, которым выполнялась системная лимфодиссекция, медиана ПЖ была достоверно выше и составила 102,0 мес. против 56,0 мес. в подгруппе селективной лимфодиссекции, $p=0,041$ (Рисунок 27).



Тип хирургического вмешательства на лимфоколлекторах	Системная лимфодиссекция	Селективная лимфодиссекция
Событие	8/27 (29,6%)	3/20 (15%)
Медиана ПЖ, мес.	102,0	56,0

Рисунок 27 - ПЖ в зависимости от типа хирургического вмешательства на лимфоколлекторах у пациенток с 1-ым платиночувствительным изолированным рецидивом РЯ в лимфатических узлах

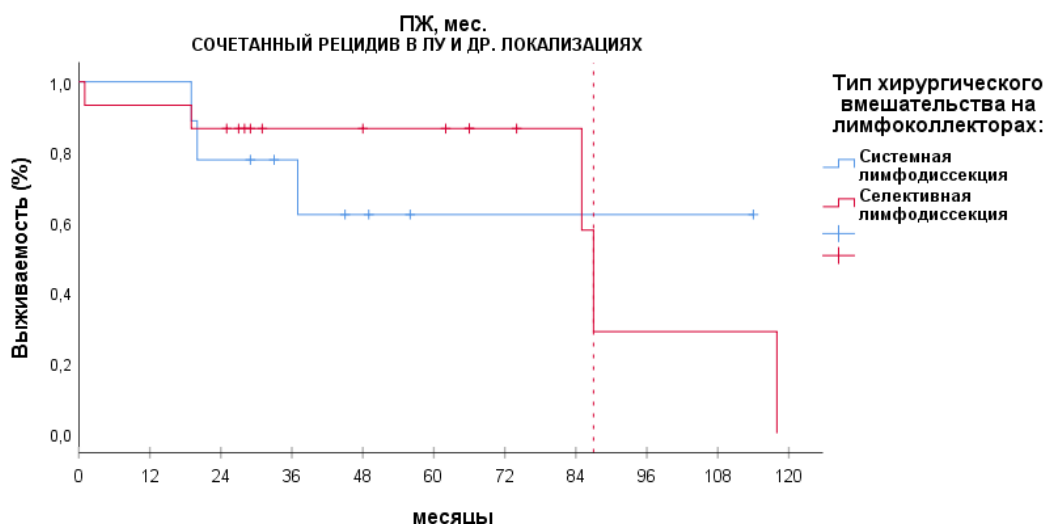
Аналогичный анализ проведен в группе больных с сочетанной формой 1-го платиночувствительного рецидива РЯ, прооперированных в объеме полной повторной циторедукции (n=24). Медиана ВБП в подгруппе системной лимфодиссекции (n=9) была выше и составила 27,0 мес. против 18,0 мес. в подгруппе селективной лимфодиссекции (n=15), $p=0,465$ (Рисунок 28). Полученные данные не имели статистической значимости, вероятно, из-за небольшого числа больных в сравниваемых подгруппах.



Тип хирургического вмешательства на лимфоколлекторах	Системная лимфодиссекция	Селективная лимфодиссекция
Событие	8/9 (88,9%)	13/15 (86,7%)
Медиана ВБП, мес.	27,0	18,0

Рисунок 28 - ВБП в зависимости от типа хирургического вмешательства на лимфоколлекторах у пациенток с сочетанной формой 1-го платиночувствительного рецидива РЯ

Медиана ПЖ в подгруппе системной лимфодиссекции на данный момент не достигнута, тогда как в подгруппе селективной лимфодиссекции медиана ПЖ равнялась 87,0 мес. (Рисунок 29).



Тип хирургического вмешательства на лимфоколлекторах	Системная лимфодиссекция	Селективная лимфодиссекция
Событие	3/9 (33,3%)	5/15 (33,3%)
Медиана ПЖ, мес.	Не достигнута	87,0

Рисунок 29 - ПЖ в зависимости от типа хирургического вмешательства на лимфоколлекторах у пациенток с сочетанной формой 1-го платиночувствительного рецидива РЯ

3.6 Факторы, влияющие на время без прогрессирования и продолжительность жизни больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников

С целью выявления параметров, ассоциированных с отдаленными результатами лечения, нами проведены одно- и многофакторный анализы. Сначала мы провели одно- и многофакторный анализы параметров, которые, вероятно, могли оказать влияние на ВБП у 103 больных, прооперированных при 1-ом рецидиве РЯ с поражением ЛУ. Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Однофакторный анализ прогностических параметров ВБП у больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Параметр	N (%)	P	HR (95% CI)
Возраст на момент рецидива (полных лет)	103 (100)	0,831	1,00 (0,97-1,02)
Стадия по FIGO:			
- I-IIIВ	40/103 (38,3)	0,061	0,64 (0,41-1,02)
- IIIС- IV	63/103 (61,2)		1

Объем первичной или интервальной циторедукции:			
-полная	63/103 (61,1)	0,010*	0,55 (0,35-0,87)
-неполная	40/103 (38,8)		1
Гистологический тип:			
-серозная аденокарцинома	89/103 (86,4)	0,245	0,68 (0,36-1,30)
-другие гистотипы	14/103 (13,6)		1
Степень злокачественности:			
-low grade	20/103 (19,4)	0,033*	0,54 (0,31-0,95)
-high grade	83/103 (80,6)		1
Тип рецидива:			
-платиночувствительный	94/103 (91,3)	<0,0001*	0,08 (0,03-0,18)
-платинорезистентный	9/103 (8,7)		1
ЕСОГ на момент рецидива:			
- 0-1	96/103 (93,2)	0,002*	0,24 (0,10-0,59)
- 2	7/103 (6,8)		1
Характер прогрессирования:			
-локорегинарное	77/103 (74,8)	0,450	0,83 (0,51-1,34)
-отдаленное	26/103 (25,2)		1
Тип прогрессирования:			
- опухолевый	23/103 (22,3)	0,002*	0,36 (0,19-0,68)
- опухолевый+маркерный	80/103 (77,7)		1
Асцит:			
-нет	93/103 (90,3)	0,002*	0,31 (0,16-0,65)
-да	10/103 (9,7)		1
ХТ перед повторной циторедукцией:			
-нет	74/103 (71,8)	0,470	0,84 (0,53-1,35)
-да	29/103 (28,2)		1
Локализация рецидива:			
-изолированное поражение ЛУ	56/103 (54,4)	<0,0001*	0,40 (0,26-0,63)
-сочетанный рецидив в ЛУ и др. локализациях	47/103 (45,6)		1

Объем повторной циторедукции:			
-полная	77/103 (74,8)	<0,0001*	0,07 (0,03-0,14)
-неполная	26/103 (25,2)		1
Диаметр остаточной опухоли, мм.			
-1-10 мм.	8/26 (30,8)	0,708	1,18 (0,50-2,79)
- более 10 мм.	18/26 (69,2)		1
Тип хирургического вмешательства на лимфоколлекторах:			
-системная лимфодиссекция	45/103 (43,7)	<0,0001*	0,31 (0,19-0,51)
-селективная лимфодиссекция	58/103 (56,3)		1
Количество рецидивных опухолевых узлов:			
- 1-5	70/103 (68,0)	<0,0001*	0,32 (0,20-0,51)
- более 5 узлов	33/103 (32,0)		1
Диаметр рецидивной опухоли:			
- до 5 см.	94/123 (76,4)	0,226	0,74 (0,45-1,21)
- более 5 см.	29/123 (23,6)		1
BRCA статус:			
-BRCA 1/2 мутация	19/48 (39,6)	0,239	0,66 (0,34-1,31)
-Дикий тип	29/48 (60,4)		1

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$); HR – hazard ratio; 95% CI – 95% confidence interval

Статистически значимым благоприятным влиянием на ВБП при однофакторном анализе обладали следующие параметры: полная первичная или интервальная циторедукция, низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный тип рецидива, удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0-1 баллов) на момент рецидива, отсутствие маркерного рецидива РЯ, отсутствие асцита, изолированный рецидив в ЛУ, полная повторная циторедукция, выполнение системной лимфодиссекции и количество рецидивных узлов равное менее 5. Далее, в рамках многофакторного анализа, изучено предиктивное значение продемонстрировавших значимость в однофакторном анализе параметров (Таблица 17).

Таблица 17 - Результаты многофакторного анализа параметров, влияющих на ВБП у больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Параметр	N (%)	P	HR (95% CI)
Степень злокачественности:			
-low grade	20/103 (19,4)	0,025*	0,45 (0,23-0,91)
-high grade	83/103 (80,6)		1
Тип рецидива:			
-платиночувствительный	94/103 (91,3)	<0,0001*	0,10 (0,04-0,23)
-платинорезистентный	9/103 (8,7)		1
Тип прогрессирования:			
- опухолевый	23/103 (22,3)	0,032*	0,48 (0,24-0,94)
- опухолевый+маркерный	80/103 (77,7)		1
Локализация рецидива:			
-изолированное поражение ЛУ	56/103 (54,4)	0,013*	0,51 (0,30-0,87)
-сочетанный рецидив в ЛУ и др. локализациях	47/103 (45,6)		1
Объем повторной циторедукции:			
-полная	77/103 (74,8)	<0,0001*	0,14 (0,07-0,31)
-неполная	26/103 (25,2)		1
Тип хирургического вмешательства на лимфоколлекторах:			
-системная лимфодиссекция	45/103 (43,7)	0,005*	0,41 (0,22-0,77)
-селективная лимфодиссекция	58/103 (56,3)		1

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$); HR – hazard ratio; 95% CI – 95% confidence interval

Регрессионная модель, полученная в результате выполнения многофакторного анализа, имела статистическую значимость ($\chi^2=143,786$; $p < 0,0001$). Самостоятельное благоприятное влияние на ВБП при многофакторном анализе оказали такие параметры как: низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный тип рецидива, отсутствие маркерного рецидива РЯ, изолированный рецидив в ЛУ, полная повторная циторедукция и выполнение системной лимфодиссекции (Рисунок 30).

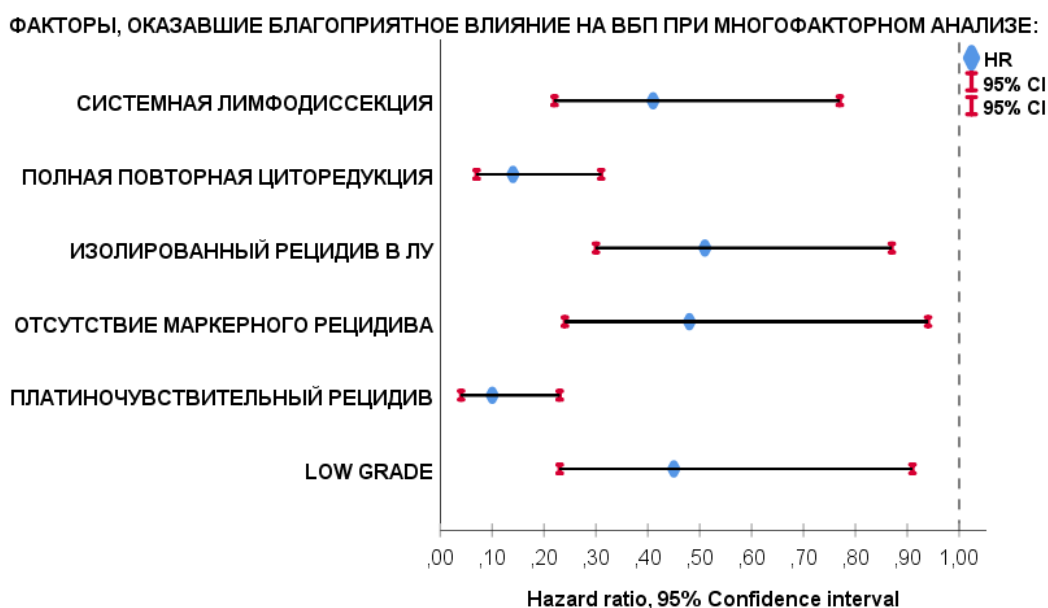


Рисунок 30 - Факторы, оказавшие благоприятное влияние на ВБП при многофакторном анализе у больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Вторым этапом мы провели одно- и многофакторный анализы параметров, которые также, вероятно, могли оказать влияние на ПЖ всех включенных в исследование 123-х больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ. Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 18.

Таблица 18 - Однофакторный анализ прогностических параметров ПЖ у больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Параметр	N (%)	P	HR (95% CI)
Возраст на момент рецидива (полных лет)	123 (100)	0,449	0,99 (0,96-1,02)
Стадия по FIGO:			
- I-IIIВ	49/123 (39,8)	0,013*	0,49 (0,28-0,86)
- IIIС- IV	74/123 (60,2)		1
При каком рецидиве выполнена операция:			
-1-ый рецидив	103/123 (83,7)	0,578	0,84 (0,45-1,56)
-2-3-ий рецидив	20/103 (16,3)		1
Объем первичной или интервальной циторедукции:			
-полная	76/123 (61,8)	0,002*	0,43 (0,25-0,73)
-неполная	47/123 (38,2)		1

Гистологический тип:			
-серозная аденокарцинома	108/123 (87,8)	0,133	0,56 (0,27-1,19)
-другие гистотипы	15/123 (12,2)		1
Степень злокачественности:			
-low grade	21/123 (17,1)	0,010*	0,34 (0,15-0,77)
-high grade	102/123 (82,9)		1
Тип рецидива:			
-платиночувствительный	111/123 (90,2)	<0,0001*	0,16 (0,08-0,33)
-платинорезистентный	12/123 (9,8)		1
ЕСОГ на момент рецидива:			
- 0-1	115/123 (93,5)	<0,0001*	0,07 (0,03-0,18)
- 2	8/123 (6,5)		1
Характер прогрессирования:			
-локорегинарное	92/123 (74,8)	0,292	1,40 (0,75-2,60)
-отдаленное	31/123 (25,2)		1
Тип прогрессирования:			
- опухолевый	24/123 (19,5)	0,079	0,49 (0,22-1,09)
- опухолевый+маркерный	99/123 (80,5)		1
Асцит:			
-нет	109/123 (88,6)	0,001*	0,32 (0,16-0,64)
-да	14/123 (11,4)		1
ХТ перед повторной циторедукцией:			
-нет	74/123 (60,2)	0,464	0,82 (0,49-1,39)
-да	49/123 (39,8)		1
Локализация рецидива:			
-изолированное поражение ЛУ	65/123 (52,8)	0,002*	0,44 (0,26-0,74)
-сочетанный рецидив в ЛУ и др. локализациях	58/123 (47,2)		1
Объем повторной циторедукции:			
-полная	87/123 (70,7)	<0,0001*	0,12 (0,06-0,23)
-неполная	36/123 (29,3)		1

Диаметр остаточной опухоли, мм.			
-1-10	10/36 (27,8)	0,810	0,90 (0,39-2,08)
- более 10	26/36 (72,2)		1
Тип хирургического вмешательства на лимфоколлекторах:			
-системная лимфодиссекция	48/123 (39,0)	0,001*	0,36 (0,20-0,65)
-селективная лимфодиссекция	75/123 (61,0)		1
Количество рецидивных опухолевых узлов:			
- 1-5	79/123 (64,2)	<0,0001*	0,31 (0,18-0,53)
- более 5 узлов	44/123 (35,8)		1
Диаметр рецидивной опухоли:			
- до 5 см.	94/123 (76,4)	0,524	0,83 (0,46-1,49)
- более 5 см.	29/123 (23,6)		1
BRCA статус:			
-BRCA 1/2 мутация	21/54 (38,9)	0,996	1,00 (0,39-2,59)
-Дикий тип	33/54 (61,1)		1

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$); HR – hazard ratio; 95% CI – 95% confidence interval

Прогностическими факторами, оказавшими достоверное благоприятное влияние на ПЖ при однофакторном анализе, являлись: I-IIIВ стадия РЯ по FIGO, полная первичная или интервальная циторедукция, низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный тип рецидива, удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0-1 баллов) на момент рецидива, отсутствие асцита, изолированный рецидив в ЛУ, полная повторная циторедукция, выполнение системной лимфодиссекции и количество рецидивных узлов равное менее 5. Затем, с целью определения прямого благоприятного влияния на ПЖ, перечисленные выше значимые параметры включены в многофакторный анализ (Таблица 19).

Таблица 19 - Результаты многофакторного анализа параметров, влияющих на ПЖ у больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Параметр	N (%)	P	HR (95% CI)
Степень злокачественности:			
-low grade	21/123 (17,1)	0,037*	0,45 (0,18-0,99)
-high grade	102/123 (82,9)		1

Тип рецидива:			
-платиночувствительный	111/123 (90,2)	<0,0001*	0,27 (0,13-0,56)
-платинорезистентный	12/123 (9,8)		1
ECOG на момент рецидива:			
- 0-1	115/123 (93,5)	<0,0001*	0,12 (0,04-0,34)
- 2	8/123 (6,5)		1
Локализация рецидива:			
-изолированное поражение ЛУ	65/123 (52,8)	0,046*	0,55 (0,31-0,99)
-сочетанный рецидив в ЛУ и др. локализациях	58/123 (47,2)		1
Объем повторной циторедукции:			
-полная	87/123 (70,7)	<0,0001*	0,19 (0,10-0,40)
-неполная	36/123 (29,3)		1

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$); HR – hazard ratio; 95% CI – 95% confidence interval

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($\chi^2=122,059$; $p < 0,0001$). Самостоятельное благоприятное влияние на ПЖ при многофакторном анализе оказали следующие параметры: низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный тип рецидива, удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0-1 баллов) на момент выявления рецидива, изолированный рецидив в ЛУ и полная повторная циторедукция (Рисунок 31).

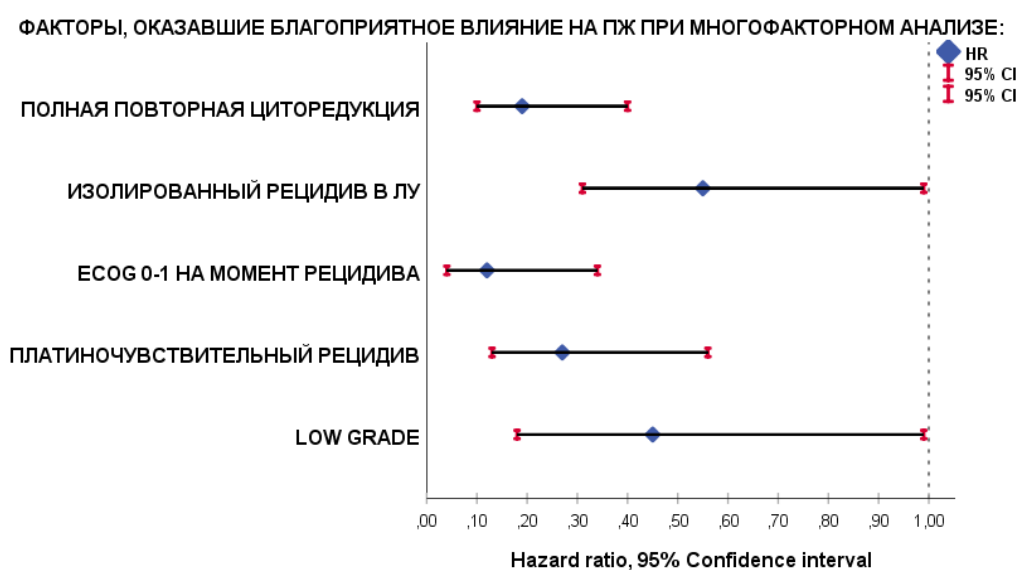


Рисунок 31 - Факторы, оказавшие благоприятное влияние на ПЖ при многофакторном анализе у больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

3.7 Характер последующего прогрессирования после повторной циторедуктивной операции по поводу рецидива РЯ с поражением лимфатических узлов

В таблице 20 представлены результаты последующего наблюдения 121 (98,4%) из 123 пациенток после хирургического вмешательства по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ. 2 (1,6%) из 123 пациенток исключены из анализа, так как умерли от осложнения хирургического вмешательства.

Таблица 20 - Результаты последующего наблюдения 121 пациентки после хирургического вмешательства по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ

Результат наблюдения	Все больные N=121	Пациентки, прооперированные по поводу изолированного рецидива в ЛУ N=65	Пациентки, прооперированные по поводу сочетанной формы рецидива РЯ N=56	р
Живы:				
- без признаков прогрессирования заболевания	24/121 (19,8%)	22/65 (33,8%)	2/56 (3,6%)	<0,0001*
-с признаками прогрессирования заболевания	42/121 (34,7%)	18/65 (27,7%)	24/56 (42,9%)	
Умерли от прогрессирования заболевания	55/121 (45,5%)	25/65 (38,5%)	30/56 (53,6%)	0,799

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

Как показано в таблице 20, на сегодняшний день, 22 (33,8%) из 65 пациенток, прооперированных по поводу изолированного рецидива в ЛУ, и 2 (3,6%) из 56 больных, прооперированных в связи с сочетанным рецидивом в ЛУ и др. областях, живы без признаков прогрессирования заболевания ($p = < 0,0001$), а 42 (34,7%) из 121 живы с признаками прогрессирования болезни. От прогрессирования заболевания умерло 55 (45,5%) из 121 больного.

В анализ последующего прогрессирования после повторной циторедуктивной операции по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ включены 79 (65,3%) из 121 больного, у которых развился последующий рецидив РЯ, и была доступна информация о распространенности прогрессирования заболевания для проведения анализа (Таблица 21). Как упоминалось выше,

24 (57,1%) из 42, исключенных из анализа пациенток, находились в состоянии полной ремиссии, у оставшихся 18 (42,9%) из 42, исключенных из анализа пациенток, отсутствовали данные о распространенности последующего прогрессирования заболевания, за исключением наличия даты прогрессирования, последнего наблюдения или смерти.

Таблица 21 - Характер последующего прогрессирования после хирургического вмешательства по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ

Характер последующего прогрессирования	Все больные N=79	Пациентки, прооперирован- ные по поводу изолированного рецидива в ЛУ N=35	Пациентки, прооперирован- ные по поводу сочетанной фор- мы рецидива РЯ N=44	P
Локорегионарный рецидив -в зоне предыдущей операции:	45/79 (57,0%)	22/35 (62,9%)	23/44 (52,3%)	0,345
изолированный рецидив в регионарных ЛУ	14/79 (17,7%)	8/35 (22,9%)	6/44 (13,6%)	0,376
симультанное поражение регионарных ЛУ и брюшины	20/79 (25,3%)	6/35 (17,1%)	14/44 (31,8%)	0,193
- изолированное поражение брюшине	11/79 (13,9%)	8/35 (22,9%)	3/44 (6,8%)	0,041*
Отдаленное прогрессирование:	34/79 (43,0%)	13/35 (37,1%)	21/44 (47,7%)	0,578
-в не регионарные ЛУ	12/79 (15,2%)	6/35 (17,1%)	6/44 (13,6%)	0,757
-метастаз в легком	8/79 (10,1%)	3/35 (8,6%)	5/44 (11,4%)	1,000
-метастаз в головной мозг	5/79 (6,3%)	2/35 (5,7%)	3/44 (6,8%)	1,000
-метастаз в кости	2/79 (2,5%)	-	2/44 (4,5%)	-
-метастаз в паренхиму печени	7/79 (8,9%)	2/35 (5,7%)	5/44 (11,4%)	0,454

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

Как продемонстрировано в таблице 21, локорегионарный рецидив в зоне предыдущей операции развился у 43,0% (34/79) больных: в 17,7% (14/79) случаев зарегистрирован изолированный рецидив в регионарных (парааортальных/тазовых) ЛУ, а у 25,3% (20/79)

больных отмечено симультанное поражение регионарных ЛУ и брюшины. Изолированное поражение брюшины наблюдалось у 13,9% (11/79) больных. Отдаленное прогрессирование в висцеральные органы и в виде сочетанного поражения не регионарных ЛУ (вдоль гепатодуоденальной связки, ножек диафрагмы, средостенных, надключичных, ЛУ ворот селезенки и паховых ЛУ) и брюшины наблюдалось у 43,0% (34/79) больных.

Хирургическое вмешательство в связи с развившимся локорегионарным рецидивом РЯ после повторной циторедуктивной операции выполнено 22,8% (18/79) больным: 22,2% (4/18) пациенток подверглись оперативному вмешательству по поводу изолированного перитонеального рецидива, 38,9% (7/18) больным циторедукция выполнена из-за изолированного рецидива в регионарных ЛУ, и еще 38,9% (7/18) пациенток подверглись повторной циторедукции в связи с развившимся сочетанным рецидивом по брюшине и в регионарных ЛУ. Остальные 77,2% (61/79) больных получили только ХТ. Краткая характеристика больных, прооперированных по поводу последующего рецидива после повторной циторедуктивной операции, представлена в таблице 22.

Таблица 22 - Краткая характеристика больных, прооперированных по поводу последующего рецидива РЯ после повторной циторедуктивной операции

Признак	Все больные N=18
Объем повторной циторедукции:	
-полная	12/18 (66,7%)
-неполная	6/18 (33,3%)
Количество рецидивных узлов, медиана	3
Резекции смежных органов	11/18 (61,1%)
Продолжительность операции, мин., медиана (диапазон)	175 (70-440)
Кровопотеря, мл., медиана (диапазон)	180 (60-1000)
Гемотрансфузия	3/18 (16,7%)
Интраоперационные осложнения	-
Послеоперационные осложнения:	
- Clavien-Dindo I (лимфоцеле)	4/18 (22,2%)
Койко-день, медиана (диапазон)	10 (6-23)

Хирургическое вмешательство без макроскопически определяемой остаточной опухоли в связи с развившимся последующим рецидивом после повторной циторедукции выполнена 66,7% (12/18) больным. Медиана количества рецидивных узлов равнялась 3. Резекции смежных органов выполнены 61,1% (11/18) больных. Медиана продолжительности операции составила 175 мин. Медиана кровопотери равнялась 180 мл. Гемотрансфузии произведены 16,7% (3/18)

пациенткам. Ни у одной пациентки не отмечено интраоперационного осложнения. У 22,2% (4/18) больных послеоперационный период осложнился развитием бессимптомного лимфоцеле. Медиана койко-дней равнялась 10.

3.8. Обсуждение

В данной работе мы провели сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения больных с изолированным рецидивом в ЛУ и пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ с целью определения целесообразности и безопасности хирургического лечения при рецидиве РЯ, а также выявили прогностические факторы, оказавшие благоприятное влияние на отдаленные результаты лечения. При проведении анализа было установлено, что наиболее частой локализацией при изолированном рецидиве РЯ являются парааортальные ЛУ - у 49% (32/65) больных. Идентичные данные представлены в ретроспективных исследованиях, опубликованных Legge и соавт. [46] и Ferrero и соавт. [31], где частота изолированного метастатического поражения парааортальных ЛУ составила 44% и 51% соответственно.

T. Al Rawahi и соавт в обзоре Cochrane отметили, что преимущество в выживаемости у пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ достигается только при полной повторной циторедукции [9]. Частота полных циторедукций у пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ в нашей работе была высокой и равнялась 86,62%, данный показатель сопоставим с результатами других ретроспективных исследований, где частота полных циторедукций варьирует от 81% до 100% (Таблица 24) [31,32,34,71]. Однако, напротив, у пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ, частота полных циторедукций составила всего лишь 53,4%, что может быть объяснено в первую очередь отсутствием четких критериев отбора больных с высоким шансом достижения полной циторедукции при рецидиве РЯ. В рандомизированных исследованиях III фазы DESKTOP III [28] и SOC1/SGOG [80], посредством использования таких прогностических моделей как AGO score и Tian для отбора пациенток на повторную циторедукцию, показатель полной циторедукции достиг 74,2% и 76,7% соответственно. Еще одним немало важным фактором, ассоциированным с выполнением полной повторной циторедукции, на наш взгляд, несомненно является фактор хирурга, то есть необходимость участия мультидисциплинарной бригады хирургов-онкологов в выполнении оперативного вмешательства в зависимости от распространенности опухолевого процесса при рецидиве РЯ.

Согласно результатам проведенного нами исследования, выполнение полной повторной циторедукции в комбинации с послеоперационной системной платиносодержащей ХТ приводят к улучшению отдаленных результатов лечения. Наибольший выигрыш в отдаленных результатах лечения имели пациентки с изолированным рецидивом в ЛУ, медианы ВВП и ПЖ составили 31,0 мес. и 97,0 мес. против 18,0 мес. и 60,0 мес. соответственно у больных с

сочетанным поражением ЛУ и др. областей. Отдаленные результаты лечения пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ соизмеримы с данными рандомизированных работ DESKTOP III и SOC1/SGOG, где медианы ВБП и ПЖ пациенток с полной повторной циторедукцией составили 21,2 мес. и 60,7 мес.; и 19,2 мес. и 58,1 мес. соответственно (Таблица 23).

Таблица 23 - Сравнение рандомизированных исследований с результатами НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по изучению роли хирургического лечения при рецидиве РЯ

Исследования	НМИЦО им. Н.Н. Блохина Изолированный рецидив в ЛУ	НМИЦО им. Н.Н. Блохина Сочетанная форма рецидива РЯ	DESKTOPE III²⁸	SOC1/SGOG⁸⁰
Число больных	65	58	407	357
Критерии селекции	Мнение хирурга	Мнение хирурга	AGO	iMODEL+ ПЭТ/КТ
Полная циторедукция (%)	86,62%	53,4%	74,2	76,7
Медиана наблюдения, мес.	42,0	29,0	н/д	36,0
ВБП R0 циторедукция (мес.)	31,0	18,0	21,2	19,2
ВБП R>0 циторедукция (мес.)	10,0	9,0	13,7	12,9
ВБП химиотерапия (мес.)	-	-	14,0	11,9
ПЖ R0 циторедукция (мес.)	97,0	60,0	60,7	58,1
ПЖ R>0 циторедукция (мес.)	34,0	27,0	28,8	н/д
ПЖ химиотерапия (мес.)	-	-	46,0	53,9
Продолжительность операции, медиана (диапазон)	180 (60-360)	245 (70-540)	220(150-300)	н/д
Кровопотеря, мл., медиана (диапазон)	200 (30-5000)	300 (70-5000)	250 (50-500)	н/д
Койко-день, медиана (диапазон)	8 (8-12)	14 (8-30)	н/д	15,5
Clavien-Dindo III-IV	4,6%	6,8%	4,3%	5%
Послеоперационная летальность (%)	-	3,4%	0,5%	-

*R0 циторедукция – полная повторная циторедукция; R>0 циторедукция – неполная повторная циторедукция; мл. – миллилитров; мес. – месяцев; ВБП – время без прогрессирования; ПЖ – продолжительность жизни; Clavien-Dindo III-IV – классификация послеоперационных осложнений в зависимости от степени тяжести; н/д – нет данных

К сожалению, в нашем исследовании не было контрольной группы пациенток, получавших только системное лекарственное лечение для проведения сравнительного анализа отдаленных результатов и определения целесообразности хирургического вмешательства при рецидиве РЯ. Тем не менее, анализируя и сопоставляя отдаленные результаты работ, посвященных только системному и комбинированному лечению (повторная циторедукция + ХТ), явно заметно преимущество в показателях выживаемости у пациенток, подвергнутых полной повторной циторедукции и послеоперационной системной ХТ, в сравнении только с консервативным лечением рецидива РЯ.

Полная повторная циторедукция достижима не во всех случаях, как следует из таблицы 23, пациентки с неполной циторедукцией демонстрируют значимо худшие результаты по сравнению с группой ХТ, неполная повторная циторедукция не только ухудшает прогноз, но и отсрочивает начало системного лечения, что еще раз подчеркивает важность тщательной селекции пациенток и принятия взвешенных и обдуманных решений при планировании хирургического лечения. Исходя из анализа полученных в нашей работе данных, мы считаем, что следует отказаться от оперативного вмешательства при явной или сомнительной резектабельности рецидивной опухоли без макроскопически определяемой остаточной опухоли, так как медиана ВВП пациенток с неполной циторедукцией составила 9,0 мес. против 14,0 мес. и 11,9 мес., а медиана ПЖ – 27,0 мес. против 46,0 мес. и 53,9 мес. у пациенток, получивших только системное лекарственное лечение по поводу рецидива РЯ в рандомизированных работах DESKTOP III и SOC1/SGOG.

Как продемонстрировано в таблицах 23 и 24, хирургия при изолированном рецидиве в ЛУ является безопасной, с минимальной кровопотерей, продолжительностью операции и коротким сроком госпитализации в сравнении с сочетанной формой рецидива РЯ. Непосредственные результаты хирургического лечения пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ соизмеримы с данными, представленными в рандомизированных исследованиях DESKTOP III, SOC1/SGOG и других работах, посвященных хирургическому лечению рецидива РЯ.

Таблица 24 - Сравнение зарубежных исследований с результатами НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по изучению роли хирургического лечения при изолированном рецидиве РЯ в лимфатических узлах

Исследование	НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина	Ferrero и соавт.³¹	V. Gallotta и соавт.³⁴	Fotiou и соавт.³²	Uzan и соавт.⁷¹
Число больных	65	73	71	21	12
Полная циторедукция (%)	86,62%	98,6%	100%	81%	100%

Продолжение таблицы 24

Продолжительность операции, медиана (диапазон)	180 (60-360)	171 (90-450)	275 (85-1290)	н/д	н/д
Кровопотеря, мл., медиана (диапазон)	200 (30-5000)	н/д	150 (40-1400)	200	н/д
Койко-день, медиана (диапазон)	8 (8-12)	9 (5-10)	н/д	5 (2-11)	н/д
Clavien-Dindo III-IV	4,6%	1,4%	4,2%	4,7%	-
Послеоперационная летальность (%)	-	-	-	-	-
Медиана наблюдения, мес.	42,0	50,0	30,0	45,0	50,0
ВБП, медиана (мес.)	30,0	46,0	27,0	21,0	44,0
ПЖ, медиана (мес.)	79,0	84,0	не достигнута	47,0	не достигнута
5-летняя ОВ, (%)	63,5%	64%	3-летняя ОВ 81,9%	68%	71%

*мл. – миллилитров; мес. – месяцев; ВБП – время без прогрессирования; ПЖ – продолжительность жизни; ОВ – общая выживаемость; Clavien-Dindo III-IV – классификация послеоперационных осложнений в зависимости от степени тяжести; н/д – нет данных

В соответствии с данными проведенного нами анализа, выполнение оперативного вмешательства при изолированном рецидиве в ЛУ осуществимо с высоким шансом достижения полной циторедукции и низкой частотой серьезных послеоперационных осложнений. Ни одна пациентка не умерла от осложнения хирургического вмешательства по поводу изолированного рецидива РЯ в ЛУ. Полученные нами непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных с изолированным рецидивом в ЛУ также сопоставимы с результатами ретроспективных исследований, представленных в таблице 24, по изучению роли хирургического лечения при изолированном рецидиве РЯ в ЛУ. В нашем исследовании показатель 5-летней ОВ в общей популяции пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ составил 63,5%.

Отсутствие выигрыша в выживаемости при хирургическом лечении платинорезистентного рецидива РЯ также продемонстрировано в нашей работе. Медиана ПЖ больных с платинорезистентным рецидивом РЯ составила 24,0 мес. против 65,0 мес. и 86,0 мес. при длительности бесплатинового интервала 6-12 мес. и более 12 мес. соответственно. К тому

же, худшие результаты ПЖ больных, прооперированных в связи с платинорефрактерным и платинорезистентным рецидивами РЯ, представлены Morris M и соавт. [51] и Petrillo и соавт.[55], медиана ПЖ составила 7,3 мес. и 11,0 мес. соответственно.

Одним из интересных наблюдений, полученных при проведении подгруппового анализа пациенток, подвергнутых полной циторедукции по поводу 1-го изолированного платиночувствительного рецидива РЯ в ЛУ, является влияние типа хирургического вмешательства на лимфоколлекторах на отдаленные результаты лечения.

Медианы ВБП и ПЖ были статистически значимо выше у пациенток, подвергнутых системной лимфодиссекции, и составили 40,0 мес. и 102,0 мес. против 23,0 мес. и 56,0 мес. в подгруппе селективной лимфодиссекции. Voganì и соавт, в единственном ретроспективном со схожим дизайном исследовании сообщили, что медиана ВБП пациенток, подвергнутых тотальной парааортальной и тазовой лимфодиссекции, была достоверно выше и составила 21,0 мес. против 12,0 мес. в подгруппе селективной лимфодиссекции, $p=0,019$ [18]. Voganì и соавт. также отметили тенденцию к пролонгации ПЖ в подгруппе системной лимфодиссекции, однако данные не достигли статистической значимости.

Несоблюдение установленных анатомических границ диссекции при оперативных вмешательствах на лимфоколлекторах как при первичных, так и при повторных циторедуктивных операциях является одной из основных клинических проблем на сегодняшний день. В нашей работе лимфодиссекция во время первичной циторедукции выполнена только 25-ти из 33-х больных с радиологическими признаками метастатического поражения ЛУ. У всех 25-ти пациенток из-за неадекватного объема диссекции при первичной циторедукции возник рецидив заболевания в исходно пораженных группах ЛУ. Несмотря на полный эффект ХТ 1-ой линии, у 8-ми из 33-х больных, с клинически пораженными ЛУ, и не подвергнутых системной лимфодиссекции во время первичной циторедукции, также наблюдался рецидив в исходно пораженных группах ЛУ. Влияние типа хирургического вмешательства на лимфоколлекторах на характер последующего прогрессирования отмечено и при рецидиве РЯ. Ни у одной пациентки, подвергнутой системной лимфодиссекции, не развился повторный рецидив в зоне предыдущей операции, тогда как в подгруппе селективной лимфодиссекции, у 12 (15,2%) больных, отмечен изолированный повторный рецидив в ЛУ, и у 18 (22,8%) пациенток наблюдалось сочетанное поражение ЛУ в зоне предыдущей операции и др. локализаций. Данное наблюдение показывает высокий риск прогрессирования в зоне предыдущей операции при неадекватном объеме диссекции как при первичных, так и при повторных циторедуктивных вмешательствах; а также в случае невыполнения диссекции ЛУ у пациенток с первичным РЯ и наличием радиологических признаков метастатического поражения ЛУ.

Несомненно, ограничением нашего исследования является его ретроспективный дизайн, отсутствие более строгих критериев включения и исключения, а также отсутствие контрольной группы пациенток, получивших только системное лекарственное лечение по поводу рецидива РЯ для проведения сравнительного анализа отдаленных результатов. Но у него есть и некоторые сильные стороны, по сравнению с предыдущими исследованиями: относительно большой размер выборки и длительная медиана наблюдения в группе изолированного рецидива в ЛУ, сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения больных с изолированным рецидивом в ЛУ и больных с сочетанным поражением ЛУ и др. локализаций при рецидиве РЯ.

Таким образом, повторная циторедуктивная операция в комбинации с послеоперационной системной платиносодержащей ХТ при платиночувствительном рецидиве РЯ оправдана только при условии достижения полной циторедукции. Наличие остаточной опухоли любого диаметра ухудшает прогноз и нивелирует преимущество в выживаемости хирургического лечения, что еще раз подчеркивает важность тщательной селекции больных на этапе планирования оперативного вмешательства при рецидиве РЯ. Хирургическое лечение платинорефрактерных и платинорезистентных рецидивов РЯ ухудшает прогноз и не приводит к пролонгации показателей выживаемости. Профилактическое удаление лимфатических сосудов и узлов с окружающей жировой клетчаткой с соблюдением установленных анатомических границ парааортальной и/или тазовой диссекции является предпочтительным в сравнении с только селективным удалением макроскопически пораженных ЛУ. Низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный тип рецидива, отсутствие маркерного рецидива РЯ, изолированный рецидив в ЛУ, полная повторная циторедукция и выполнение системной лимфодиссекции были определены как предикторы ВБП при многофакторном анализе. Самостоятельное благоприятное влияние на ПЖ при многофакторном анализе оказали следующие факторы: низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный тип рецидива, удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0-1 баллов) на момент выявления рецидива, изолированный рецидив в ЛУ и полная повторная циторедукция.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ПОРАЖЕНИЕМ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РЕЦИДИВЕ РАКА ЯИЧНИКОВ, ПОЛУЧИВШИХ КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ (ХИРУРГИЯ+ХИМИОТЕРАПИЯ) ИЛИ ТОЛЬКО ХИМИОТЕРАПИЮ 2-ОЙ ЛИНИИ

4.1. Характеристики общей популяции больных при первичном лечении

Вторая часть диссертационной работы посвящена ретроспективному сравнительному анализу отдаленных результатов лечения больных, подвергнутых комбинированному лечению (повторная циторедуктивная операция+системная ХТ), с контрольной когортой пациенток, получивших только ХТ 2-ой линии без хирургического лечения по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России с 2005 по 2020 г. Критерии включения: возраст до 75 лет, выполнение хирургического вмешательства по поводу изолированного рецидива в ЛУ или сочетанной формы рецидива РЯ (симультанное поражение ЛУ и других анатомических локализаций при рецидиве РЯ), проведение только лекарственного лечения без повторной циторедукции в связи с изолированным рецидивом в ЛУ или сочетанной формой рецидива РЯ. Критерии исключения: возраст старше 75 лет, рецидивы неэпителиальных опухолей яичников, отсутствие поражения ЛУ при рецидиве РЯ, наличие сопутствующей патологии в фазе декомпенсации, первично-множественные злокачественные опухоли, отсутствие информации о полученном лечении по поводу рецидива РЯ и даты последующего прогрессирования, смерти или последнего наблюдения.

Всего в окончательный анализ включены 214 больных и поделены на 2 основные группы: в исследуемую группу включены пациентки (n=123 (57,5%)), которые были подвергнуты комбинированному лечению (хирургия+системная ХТ), а контрольную группу составили больные (n=91 (42,5%)), получившие только ХТ 2-ой линии без повторной циторедуктивной операции. Характеристики больных, подвергнутых повторной циторедуктивной операции, подробно охарактеризованы в 3-ей главе. В таблице 25 представлены характеристики общей популяции больных при первичном лечении.

Таблица 25 - Характеристики общей популяции пациенток при первичном лечении

Признак	Все больные N=214	Исследуемая группа N=123	Контрольная группа N=91	P
Стадия по FIGO:				
- I-IIIВ	79/214 (36,9%)	49/123 (39,8%)	30/91 (33%)	0,303
- IIIС- IV	135/214 (63,1%)	74/123 (60,2%)	61/91 (67%)	

Отдаленное метастазирование:	24/214 (11,2%)	11/123 (8,9%)	13/91 (14,3%)	0,157
Метастатический плеврит	15/214 (7%)	8/123 (6,5%)	7/91 (7,7%)	0,737
Метастазы в паренхиме печени	2/214 (0,9%)	1/123 (0,8%)	1/91 (1,1%)	0,670
Метастазы в нерегионарные ЛУ	7/214 (3,3%)	2/123 (1,6%)	5/91 (5,5%)	0,118
Асцит	32/214 (15%)	17/123 (13,8%)	15/91 (16,4%)	0,362
Гистологический тип:				
- Серозная аденокарцинома	194/214 (90,7%)	108/123 (87,8%)	86/91 (94,5%)	0,095
- Муцинозная аденокарцинома	1/214 (0,5%)	1/123 (0,8%)	-	-
- Эндометриоидная аденокарцинома	13/214 (6,1%)	10/123 (8,1%)	3/91 (3,3%)	0,118
- Светлоклеточная аденокарцинома	4/214 (1,9%)	2/123 (1,6%)	2/91 (2,2%)	0,569
-Смешанный гистотип	2/214 (0,9%)	2/123 (1,6%)	-	-
Степень злокачественности:				
-low grade	29/214 (13,6%)	21/123 (17,1%)	8/91 (8,8%)	
-high grade	185/214 (86,4%)	102/123 (82,9%)	83/91 (91,2%)	<0,0001*
Объем циторедукции:				
-Полная	127/214 (53,7%)	76/123 (61,7%)	51/91 (56%)	0,397
-Оптимальная	32/214 (16,4%)	20/123 (16,2%)	12/91 (13,2%)	0,336
-Неоптимальная	55/214 (29,9%)	27/123 (21,9%)	28/91 (30,8%)	0,144
Лимфодиссекция	34/214 (15,9%)	25/123 (20,3%)	9/91 (9,9%)	0,028*
Метастатическое поражение ЛУ при патоморфологическом исследовании	30/214 (14%)	21/25 (84%)	9/9 (100%)	0,272
СА 125 до циторедукции, (Ед/мл), медиана (диапазон)	275 (6-35000,0)	272 (6-20724,0)	322 (13-35000,0)	0,492
СА 125 после циторедукции, (Ед/мл), медиана (диапазон)	78 (5-7660,0)	90 (5-7660,0)	66 (7-5400,0)	0,651

ХТ 1-ой линии:				
-предоперационная	43/214 (20,1%)	20/123 (16,3%)	23/91 (25,3%)	0,104
-послеоперационная	163/214 (76,1%)	95/123 (77,2%)	68/91 (74,7%)	0,670
-не проводилась	8/214 (3,8%)	8/123 (6,5%)	-	0,010*
Схема ХТ 1-ой линии:				
-платиносодержащая	205/214 (95,8%)	115/123 (93,4%)	90/91 (98,9%)	0,051
-другие схемы	1/214 (0,5%)	-	1/91 (1,1%)	-
-не проводилась	8/214 (3,7%)	8/123 (6,6%)	-	0,014*
Количество курсов ХТ 1-ой линии, медиана (диапазон)	6 (1-9)	6 (1-8)	6 (1-9)	0,890
СА 125 до начала ХТ 1-ой линии, (Ед/мл), медиана (диапазон)	164 (7-7660,0)	155 (7-7660,0)	178 (8-5400,0)	0,640
СА 125 после окончания ХТ 1-ой линии, (Ед/мл), медиана (диапазон)	12 (2-920,0)	12 (4-920,0)	13 (2-550,0)	0,450
BRCA статус:				
BRCA мутация	39/214 (18,2%)	21/54 (38,8%)	18/40 (45%)	0,350
-BRCA 1 мутация	37/39 (94,9%)	19/21 (90,4%)	18/18 (100%)	0,283
-BRCA 2 мутация	2/39 (5,1%)	2/21 (9,5%)	-	-
Дикий тип	55/214 (25,7%)	33/54 (61,1%)	22/40 (55%)	0,350
Неизвестно	120/214 (56,1%)	69/123 (56%)	51/91 (56%)	0,552

*- различия статистически значимы ($p < 0,05$); ЛУ – лимфатические узлы; ХТ – химиотерапия; Ед/мл – единиц на миллилитров

У 79 (36,9%) из 214 пациенток зарегистрирована I-IIIВ стадии РЯ. В подавляющем большинстве случаев наблюдалась IIIС-IV стадии РЯ – у 135 (63,1%) из 214 больных, аденокарцинома серозного гистологического типа - у 194 (90,7%) из 214 больных, и высокая степень злокачественности опухоли – у 185 (86,4%) из 214 пациенток. У 29 (13,6%) из 214 больных отмечены высокодифференцированные опухоли (низкой степени злокачественности). В исследуемой группе, больных с опухолью низкой степени злокачественности было значимо больше: 17,1% (21/123) против 8,8% (8/91) пациенток в контрольной группе, $p < 0,0001$.

Отдаленное метастазирование выявлено у 24 (11,2%) из 214 больных. Асцитная форма РЯ установлена 32 (15%) из 214 пациенток.

Первичное хирургическое вмешательство без макроскопически определяемой остаточной опухоли выполнено 127 (53,7%) из 214 больных, а частота оптимальных и неоптимальных циторедукций составила 16,4% (32/214) и 29,9% (55/214) соответственно. Радиологические признаки метастатического поражения ЛУ на предоперационном этапе были обнаружены у 33-х (26,8%) из 123 пациенток в исследуемой группе и у 21 (23,1%) из 91 пациентки в контрольной группе. Лимфодиссекция при первичном хирургическом вмешательстве статистически значимо чаще выполнялась в исследуемой группе: 20,3% (25/123) против 9,9% (9/91) больных в контрольной группе, $p=0,028$. При патоморфологическом исследовании удаленных ЛУ, метастазы в ЛУ верифицированы у 21 (84%) из 25 пациенток в исследуемой группе и у всех 9 (100%) из 9, подвергнутых лимфодиссекции больных, в контрольной группе, $p=0,272$. Медиана маркера СА125 до циторедуктивной операции в общей популяции больных составила 275 Ед/мл, после циторедукции – 78 Ед/мл.

Платиносодержащая ХТ 1-ой линии проведена 95,8% (205/214) больным, в 0,5% (1/214) случаев ХТ 1-ой линии проводили препаратами, не содержащими платину. 91 (100%) пациентка в контрольной группе получила ХТ 1-ой линии, тогда как 6,6% (8/123) больным в исследуемой группе ХТ 1-ой линии не проводилась, $p=0,014$. Других значимых различий между исследуемой и контрольной группами пациенток при первичном лечении не отмечено. Медиана суммарного количества курсов ХТ 1-ой линии равнялась 6 в обеих группах. В общей популяции больных, медиана маркера СА125 до начала ХТ 1-ой линии равнялась 164 Ед/мл, после окончания ХТ 1-ой линии – 12 Ед/мл.

BRCA1/2 мутация идентифицирована у 18,2% (39/214) больных. Отсутствие мутации в генах BRCA1/2 (дикий тип) выявлено у 25,7% (55/214) пациенток. У 56%,1 (120/214) больных статус генов BRCA 1/2 был неизвестен.

4.2 Характеристики общей популяции пациенток с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников

Медиана возраста пациенток на момент рецидива в общей популяции больных равнялась 56-ти годам. Общий статус больных по шкале ECOG не превышал 2-х баллов, 91,1% (195/214) пациенток находились в удовлетворительном общем состоянии (0-1 баллов по шкале ECOG), 8,9% (19/214) больных имели относительно удовлетворительное общее состояние - ECOG 2. Медиана бесплатинового интервала равнялась 14 мес. в общей популяции пациенток. В исследуемой группе медиана бесплатинового интервала была достоверно выше: 18 мес. против 13 мес. - в контрольной группе больных, $p=0,001$. В большинстве случаев зарегистрирован платиночувствительный рецидив РЯ – у 88,3% (189/214) пациенток, платинорезистентный

рецидив РЯ отмечен у 11,7% (25/214) больных. У 16,4% (35/214) пациенток наблюдался только опухолевый рецидив, а у 83,6% (179/214) больных, в дополнение к опухолевому, зарегистрирован маркерный рецидив РЯ. В таблице 26 представлена детальная характеристика пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ.

Таблица 26 - Характеристики пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Признак	Все больные N=214	Исследуемая группа N=123	Контрольная группа N=91	p
Возраст, медиана (годы)	56 (24-75)	56 (24-75)	57 (26-73)	0,625
ECOG				
-0-1	195/214 (91,1%)	115/123 (93,5%)	80/91 (87,9%)	0,120
-2	19/214 (8,9%)	8/123 (6,5%)	11/91 (12,1%)	
Бесплатиновый интервал, мес., медиана (диапазон)	14 (1-186)	18 (1-186)	13 (2-130)	0,001*
Тип рецидива				
-платиночувствительный	189/214 (88,3%)	111/123(90,2%)	78/91 (85,7%)	0,209
-платинорезистентный	25/214 (11,7%)	12/123 (9,8%)	13/91 (14,3%)	
Тип прогрессирования				
- опухолевый	35/214 (16,4%)	24/123 (19,5%)	11/91 (12,1%)	0,102
- опухолевый+маркерный	179/214 (83,6%)	99/123 (80,5%)	80/91 (87,9%)	
Количество рецидивных опухолевых узлов, медиана	4 (1 - 6 и более)	4 (1 - 6 и более)	5 (1–6 и более)	0,490
Количество рецидивных узлов:				
- до 5 узлов	142/214 (66,4%)	79/123 (64,2%)	63/91 (69,2%)	0,268
- более 5 узлов	72/214 (33,6%)	44/123 (35,8%)	28/91 (30,8%)	
Диаметр рецидивной опухоли:				
- до 5 см.	172/214 (80,4%)	94/123 (76,4 %)	78/91 (85,7%)	0,090
- более 5 см.	42/214 (19,6%)	29/123 (23,6 %)	13/91 (14,3%)	
Максимальный диаметр рецидивного узла, мм., медиана (диапазон)	30 (10-150)	32 (10-150)	28 (10-104)	

Асцит	30/214 (14%)	14/123 (11,4%)	16/91 (17,6%)	0,137
Локорегионарный рецидив:	165/214 (77,1%)	92/123 (74,8%)	73/91 (80,2%)	0,221
-изолированное поражение ЛУ	78/214 (36,4%)	51/123 (41,5%)	27/91 (29,7%)	0,051
-ЛУ+брюшина	62/214 (29%)	29/123 (23,6%)	33/91 (36,3%)	0,031*
-ЛУ+брюшина+капсула печени	16/214 (7,5%)	6/123 (4,9%)	10/91 (11%)	0,078
-ЛУ+брюшина+в культе/первично неудаленном большом сальнике	9/214 (4,2%)	6/123 (4,9%)	3/91 (3,3%)	0,417
Отдаленное прогрессирование:	49/214 (22,9%)	31/123 (25,2%)	18/91 (19,8%)	0,221
изолированное поражение нерегионарных ЛУ	18/214 (8,4%)	14/123 (11,4%)	4/91 (4,4%)	0,055
ЛУ+mts в паренхиме органа	7/214 (3,3%)	4/123 (3,3%)	3/91 (3,3%)	0,636
ЛУ+mts в паренхиму органа+брюшина	6/214 (2,8%)	5/123 (4,1%)	1/91 (1,1%)	0,192
mts в нерегионарные ЛУ + брюшина	18/214 (8,4%)	8/123 (6,5%)	10/91 (11%)	0,178
Характер прогрессирования:				
-изолированное поражение ЛУ	96/214 (44,9%)	65/123 (52,8%)	31/91 (34,1%)	0,004*
-сочетанный рецидив в ЛУ и др. локализациях	118/214 (55,1%)	58/123 (47,2%)	60/91 (65,9%)	
Тип лечения:				
-Комбинированное:	123/214 (57,5%)			
R0 циторедукция+ХТ	87/123 (70,7%)	87/123 (70,7%)	-	-
R1-2 циторедукция +ХТ	36/123 (29,3%)	36/123 (29,3%)	-	-
-Только ХТ 2-ой линии	91/214 (42,5%)	-	91/91 (100%)	

Схема ХТ 2-ой линии:				
-платиносодержащая	188/214 (87,9%)	107/123 (87,0%)	81/91 (89%)	0,655
-другие схемы	19/214 (8,9%)	9/123 (7,3%)	10/91 (11%)	0,351
-не проводилась	7/214 (3,3%)	7/123 (5,7%)	-	0,021*
Объективный ответ (оценен у 207 больных):	167/207 (80,7%)	101/116 (87,1%)	66/91 (72,5%)	0,009*
-полный ответ	93/207 (44,9%)	69/116 (59,5%)	24/91 (26,4%)	<0,0001*
-частичный ответ	74/207 (35,7%)	32/116 (27,6%)	42/91 (46,2%)	0,006*
Стабилизация	27/207 (13%)	12/116 (10,3%)	15/91 (16,5%)	0,194
Прогрессирование	13/207 (6,3%)	3/116 (2,6%)	10/91 (11%)	0,019*
Количество курсов ХТ 2-ой линии, медиана (диапазон)	6 (1-12)	6 (1-12)	6 (2-9)	0,790
СА 125 до начала ХТ 2-ой линии, (Ед/мл), медиана (диапазон)	96 (8-2800,0)	45 (9-2400,0)	145 (8-2800,0)	<0,0001*
СА 125 после окончания ХТ 2-ой линии, (Ед/мл), медиана (диапазон)	15 (4-1673)	12 (4-502)	17 (5-1673)	<0,0001*
Поддерживающая терапия:	46/214 (21,5%)	26/123 (21,1%)	20/91 (22%)	0,506
летрозол	16/46 (34,8%)	11/26 (42,3%)	5/20 (25%)	0,182
тамоксифен	5/46 (10,9%)	3/26 (11,5%)	2/20 (10%)	0,626
бевацизумаб	14/46 (30,4%)	7/26 (26,9%)	7/20 (35%)	0,393
олапариб	10/46 (21,7%)	5/26 (19,2%)	5/20 (25%)	0,452
квизинонат	1/46 (2,2%)	-	1/20 (5%)	-

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$); ЛУ – лимфатические узлы; R0 циторедукция – полная циторедукция; R1-2 циторедукция – неполная циторедукция; ХТ – химиотерапия; Ед/мл – единиц на миллилитров; мм. – миллиметров; см. – сантиметров

Значимых различий между исследуемой и контрольной группами больных по количеству рецидивных узлов, диаметру рецидивной опухоли и наличию асцита на момент рецидива не наблюдалось. Медиана количества рецидивных узлов в общей популяции пациенток равнялась 4, а медиана диаметра рецидивной опухоли - 30 мм. В 66,4% (142/214) случаев больные имели до 5 рецидивных узлов, а 33,6% (72/214) пациенток – более 5

рецидивных узлов. У 80,4% (172/214) пациенток диаметр рецидивной опухоли не превышал 5 см., 19,6% (42/214) пациенток имели рецидивную опухоль диаметром более 5 см. Асцит на момент рецидива обнаружен у 14% (30/214) больных.

Локорегионарный рецидив РЯ зарегистрирован у 77,1% (165/214) пациенток, при котором изолированное поражение регионарных (парааортальных и/или тазовых) ЛУ наблюдалось у 36,4% (78/214) больных, сочетанное поражение ЛУ и брюшины – у 29% (62/214), поражение ЛУ, брюшины и капсулы печени – у 7,5% (16/214), и симультанный рецидив в ЛУ, по брюшине и в культе/первично неудаленном большом сальнике – у 4,2% (9/214) больных. Сочетанное поражение ЛУ и брюшины достоверно чаще наблюдалось в контрольной группе: 36,3% (33/91) против 23,6% (29/123) больных в исследуемой группе, $p=0,031$.

Отдаленное прогрессирование в паренхиму висцеральных органов (легкое ($n=2$), паренхиму печени ($n=6$), поджелудочную железу ($n=1$), почку ($n=1$), надпочечник ($n=3$)) и нерегионарные ЛУ отмечено у 22,9% (49/214) пациенток. Изолированное поражение нерегионарных ЛУ при отдаленном прогрессировании зарегистрировано у 8,4% (18/214) больных, симультанное поражение ЛУ и паренхимы висцеральных органов обнаружено у 3,3% (7/214) пациенток, поражение ЛУ, паренхимы висцеральных органов и брюшины – у 2,8% (6/214), и симультанный рецидив в нерегионарных ЛУ и по брюшине – у 8,4% (18/214) больных.

В зависимости от характера прогрессирования, больные в исследуемой и контрольной группах поделены на подгруппы изолированного поражения ЛУ и сочетанного поражения ЛУ и других анатомических локализаций (сочетанная форма рецидива РЯ). Изолированное поражение ЛУ и сочетанная форма рецидива РЯ наблюдались у 44,9% (96/214) и 55,1% (118/214) пациенток соответственно. Пациенток с изолированным поражением ЛУ в исследуемой группе было значимо больше: 52,8% (65/123) против 34,1% (31/91) больных в контрольной группе, $p=0,004$. Напротив, больных с сочетанной формой рецидива РЯ в контрольной группе было достоверно больше: 65,9% (60/91) против 47,2% (58/123) пациенток в исследуемой группе, $p=0,004$.

Как упоминалось выше, исследуемую группу составили больные ($n=123$), перенесшие оперативное вмешательство по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ. Полная повторная циторедуктивная операция без макроскопически определяемой остаточной опухоли и неполная циторедукция с наличием остаточной опухоли любого диаметра выполнены 70,7% (87/123) и 29,3% (36/123) больным соответственно. Детальная характеристика произведенных расширенных и комбинированных операций при рецидиве РЯ с поражением ЛУ представлена в 3-ей главе.

Большей части больным 87,9% (188/214) проведена платиносодержащая ХТ 2-ой линии, 8,9% (19/214) пациенток получили ХТ 2-ой линии препаратами, не содержащими платину. Все больные (n=91) в контрольной группе получили ХТ 2-ой линии в запланированном объеме, тогда как 5,7% (7/123) пациенткам в исследуемой группе после повторной циторедуктивной операции ХТ 2-ой линии не проводилась, $p=0,021$. Медиана количества курсов ХТ 2-ой равнялась 6 в исследуемой и контрольной группах. Медиана уровня маркера СА 125 до начала ХТ 2-ой линии была достоверно больше в контрольной группе: 145 Ед/мл против 45 Ед/мл в исследуемой группе, $p<0,0001$. Аналогично, медиана уровня маркера СА 125 после окончания ХТ 2-ой линии была значимо больше в контрольной группе: 17 Ед/мл против 12 Ед/мл в исследуемой группе, $p<0,0001$.

Объективный ответ достоверно чаще наблюдался в исследуемой группе: 87,1% (101/116) против 72,5% (66/91) в контрольной, $p=0,009$. Частота полного объективного ответа была значимо больше в исследуемой группе: 59,5% (69/116) против 26,4% (24/91) в контрольной, $p<0,0001$. Частичный объективный ответ напротив достоверно больше встречался в контрольной группе: 46,2% (42/91) против 27,6% (32/116) в исследуемой, $p=0,006$. В исследуемой и контрольной группах стабилизация болезни достигнута у 10,3% (12/116) и 16,5% (15/91) пациенток соответственно, $p=0,194$. Прогрессирование заболевания на фоне проводимой ХТ 2-ой линии чаще отмечалось в контрольной группе: 11% (10/91) против 2,6% (3/116) в исследуемой, $p=0,019$. Поддерживающая терапия после окончания ХТ 2-ой линии назначена 21,5% (46/214) больных. Статистически значимых различий между исследуемой и контрольной группами пациенток по назначению, указанных в таблице 19 режимов поддерживающей терапии, не отмечено.

4.3 Основные характеристики контрольной группы больных

Включенную в окончательный анализ 91 пациентку с поражением ЛУ при рецидиве РЯ мы разделили на 2 основные подгруппы: изолированного рецидива в ЛУ (n=31) и сочетанного поражения ЛУ и других анатомических локализаций при рецидиве РЯ (сочетанная форма рецидива) (n=60). Медиана возраста пациенток на момент рецидива в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ равнялась 59 годам, а в подгруппе сочетанного рецидива – 55 годам ($p=0,345$). Основные характеристики контрольной группы пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ представлены в таблице 27.

Таблица 27 - Основные параметры контрольной группы больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Признак	Все больные N=91	Изолирован- ный рецидив в ЛУ N=31	Сочетанная форма рецидива РЯ N=60	P
Возраст, медиана (годы)	57 (26-75)	59 (32-75)	55 (26-75)	0,345
ECOG				
-0-1	80/91 (87,9%)	30/31 (96,8%)	50/60 (83,3%)	0,056
-2	11/91 (12,1%)	1/31 (3,2%)	10/60 (16,7%)	
Стадия по FIGO:				
- I-IIIВ	30/91 (33%)	11/31 (35,5%)	19/60 (31,7%)	0,444
- IIIС- IV	61/91 (67%)	20/31 (64,5%)	41/60 (68,3%)	
Гистологический тип:				
- Серозная аденокарцинома	86/91 (94,5%)	28/31 (90,3%)	58/60 (96,7%)	0,332
- Другие гистотипы	5/91 (5,55)	3/31 (9,7%)	2/60 (3,3%)	
Степень злокачественности:				
-low grade	8/91 (8,8%)	4/31 (12,9%)	4/60 (6,7%)	0,266
-high grade	83/91 (91,2%)	27/31 (87,1%)	56/60 (93,3%)	
Объем циторедукции при первичном вмешательстве:				
-Полная	51/91 (56%)	21/31 (67,8%)	30/60 (50%)	0,081
-Оптимальная	12/91 (13,2%)	5/31 (16,1%)	7/60 (11,7%)	0,385
-Неоптимальная	28/91 (30,8%)	5/31 (16,2%)	23/60 (38,3%)	0,024*
Тип рецидива				
-платиночувствительный	78/91 (85,7%)	27/31 (87,1%)	51/60 (85%)	0,527
-платинорезистентный	13/91 (14,3%)	4/31 (12,9%)	9/60 (15%)	
Тип прогрессирования				
- опухолевый	11/91 (12,1%)	7/31 (22,6%)	4/60 (6,7%)	0,033*
- опухолевый+маркерный	80/91 (87,9%)	24/31 (77,4%)	56/60 (93,3%)	
Количество рецидивных опухолевых узлов, медиана, (диапазон)	5 (1–6 и более)	3 (1–6 и более)	5 (1–6 и более)	<0,0001*

Количество рецидивных узлов:				
- до 5 узлов	63/91 (69,2%)	30/31 (96,8%)	33/60 (55%)	<0,0001*
- более 5 узлов	28/91 (30,8%)	1/31 (3,2%)	27/60 (45%)	
Диаметр рецидивной опухоли:				
- до 5 см.	78/91 (85,7%)	30/31 (96,8%)	48/60 (80%)	0,025*
- более 5 см.	13/91 (14,3%)	1/31 (3,2%)	12/60 (20%)	
Максимальный диаметр рецидивного узла, мм., медиана (диапазон)	28 (10-104)	22 (15-59)	30 (10-104)	0,001*
Асцит	16/91 (17,6%)	-	16/60 (26,7%)	0,001*
Прогрессирование:				
-локорегинарное	73/91 (80,2%)	27/31 (87,1%)	46/60 (76,7%)	0,183
-отдаленное	18/91 (19,8%)	4/31 (12,9%)	14/60 (23,3%)	
ХТ 2-ой линии:				
-платиносодержащая	81/91 (89%)	27/31 (87,1%)	54/60 (90%)	0,461
-другие схемы	10/91 (11%)	4/31 (12,9%)	6/60 (10%)	
Количество курсов ХТ 2-ой линии, медиана (диапазон)	6 (2-9)	6 (2-9)	6 (2-8)	0,706
Объективный ответ:	66/91 (72,5%)	22/31 (71%)	44/60 (73,3%)	0,811
-полный ответ	24/91 (26,4%)	14/31 (45,2%)	10/60 (16,7%)	0,005*
-частичный ответ	42/91 (46,2%)	8/31 (25,8%)	34/60 (56,7%)	0,007*
Стабилизация	15/91 (16,5%)	6/31 (19,4%)	9/60 (15%)	0,766
Прогрессирование	10/91 (11%)	3/31 (9,7%)	7/60 (11,7%)	1,000
Поддерживающая терапия:	20/91 (22%)	8/31 (25,8%)	12/60 (20%)	0,352
летрозол	5/20 (25%)	3/8 (37,5%)	2/12 (16,6%)	0,296
тамоксифен	2/20 (10%)	-	2/12 (16,6%)	-
бевацизумаб	7/20 (35%)	4/8 (50%)	3/12 (25%)	0,250
олапариб	5/20 (25%)	1/8 (12,5%)	4/12 (33,3%)	0,306
квизинонат	1/20 (5%)	-	1/12 (8,3%)	-

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$); ЛУ – лимфатические узлы; ХТ – химиотерапия; мм. – миллиметров; см. – сантиметров\

В обеих подгруппах не отмечено значимых различий по ECOG на момент рецидива, стадии, гистологическому типу и степени злокачественности опухоли. Первичное

хирургическое вмешательство без макроскопически определяемой остаточной опухоли выполнено 51 (56%) из 91 больной, частота оптимальных и неоптимальных циторедукций составила 13,2% (12/91) и 30,8% (28/91) соответственно. Частота неоптимальных циторедукций при первичном хирургическом вмешательстве была достоверно больше в подгруппе сочетанного рецидива: 38,3% (23/60) против 16,2% (5/31) в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ, $p=0,024$.

В большинстве случаев 85,7% (78/91) наблюдался платиночувствительный рецидив РЯ, платинорезистентный рецидив РЯ отмечен у 14,3% (13/91) пациенток. Наличие только опухолевого рецидива обнаружено у 12,1% (11/91) пациенток, у 87,9% (80/91) больных, в дополнение к опухолевому зарегистрирован маркерный рецидив РЯ. Пациенток с наличием только опухолевого рецидива РЯ было значимо больше в подгруппе изолированного поражения ЛУ: 22,6% (7/31) против 6,7% (4/60) в подгруппе больных с сочетанной формой рецидива РЯ, $p=0,033$.

Медиана количества рецидивных узлов была достоверно больше в подгруппе сочетанного рецидива: 5 рецидивных узлов против 3 опухолевых узлов в подгруппе изолированного поражения ЛУ при рецидиве РЯ, $p=<0,0001$. Пациенток с наличием рецидивных узлов в количестве 6 и более, было значимо больше в подгруппе сочетанного рецидива РЯ: 45% (27/60) против 3,2% (1/31) у пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ, $p=<0,0001$. Медиана диаметра рецидивной опухоли была достоверно больше в подгруппе сочетанного рецидива РЯ: 30 мм. против 22 мм. в подгруппе изолированного поражения ЛУ при рецидиве РЯ, $p=0,001$. Пациенток с диаметром рецидивной опухоли до 5 см. было статистически значимо больше в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ: 96,8% (30/31) против 80% (48/60) пациенток в подгруппе сочетанного рецидива РЯ, $p=0,025$.

Ни у одной пациентки в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ не обнаружен асцит на момент рецидива РЯ, тогда как в подгруппе сочетанного рецидива РЯ асцит обнаружен у 26,7% (16/60) пациенток, $p=0,001$. Локорегионарный рецидив РЯ зарегистрирован у 80,2% (73/91) больных, отдаленное прогрессирование при рецидиве РЯ развилось у 19,8% (18/91) пациенток.

Платиносодержащую ХТ 2-ой линии получили 89% (81/91) больных, остальным 11% (10/91) больным ХТ 2-ой линии проведена препаратами, не содержащими платину. Медиана количества курсов ХТ 2-ой в обеих подгруппах равнялась 6. Полный объективный ответ статистически значимо чаще наблюдался в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ: 45,2% (14/31) против 16,7% (10/60) в подгруппе сочетанного рецидива РЯ, $p=0,005$. Напротив, частичный объективный ответ значимо больше зарегистрирован в подгруппе сочетанного рецидива РЯ: 56,7% (34/60) против 25,8% (8/31) в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ,

$p=0,007$. Стабилизация болезни достигнута у 19,4% (6/31) и 15% (9/60) пациенток в подгруппах изолированного поражения ЛУ и сочетанного рецидива РЯ соответственно, $p=0,766$. Прогрессирование заболевания на фоне проводимой ХТ 2-ой линии зарегистрировано у 9,7% (3/31) и 11,7% (7/60) в подгруппах изолированного поражения ЛУ и сочетанного рецидива РЯ соответственно, $p=1,000$. Поддерживающая терапия после окончания ХТ 2-ой линии назначена 25,8% (8/31) больным в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ, и 20% (12/60) пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ, $p=0,352$. Значимых различий между подгруппами изолированного рецидива в ЛУ и сочетанного рецидива РЯ по назначению различных режимов поддерживающей терапии не отмечено.

4.4 Частота метастатического поражения лимфатических узлов в общей популяции больных с рецидивом РЯ

Как показано на рисунке 32, в общей популяции больных наиболее часто при лимфогенном прогрессировании РЯ поражались парааортальные ЛУ – у 39,3% (84/214) больных. Поражение тазовых ЛУ зарегистрировано у 21% (45/214) пациенток, а симультанный рецидив в парааортальных и тазовых ЛУ отмечен у 10,3% (22/214) больных.



Рисунок 32 - Частота метастатического поражения ЛУ в общей популяции больных с рецидивом РЯ

Метастатическое поражение паховых ЛУ, парааортальных+паховых ЛУ и тазовых+паховых ЛУ наблюдалось у 6,1% (13/214), 1,4% (3/214) и 3,3% (7/214) пациенток соответственно. У 18,6% (40/214) больных отмечалось поражение ЛУ других комбинаций и

локализаций. В таблице 28 представлена частота метастатического поражения ЛУ при рецидиве РЯ в исследуемой и контрольной группах больных.

Таблица 28 - Частота метастатического поражения ЛУ при рецидиве РЯ в исследуемой и контрольной группах больных

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

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

Значимых различий в исследуемой и контрольной группах больных по частоте метастатического поражения различных групп регионарных и нерегионарных ЛУ при рецидиве РЯ не отмечено. Наиболее часто при лимфогенном прогрессировании РЯ в обеих группах поражались парааортальные ЛУ – у 41,5% (51/123) пациенток в исследуемой, и у 36,3% (33/91) больных в контрольной группе. Вторым по частоте поражения при лимфогенном прогрессировании РЯ в обеих группах являлись тазовые ЛУ – у 22,8% (28/123) пациенток в исследуемой группе и у 18,7% (17/91) больных в контрольной. Симультанное поражение парааортальных и тазовых ЛУ при лимфогенном прогрессировании РЯ являлось третьим по частоте поражения в обеих группах и наблюдалось у 9,8% (12/123) пациенток в исследуемой группе, и у 11% (10/91) больных - в контрольной.

4.5 Анализ отдаленных результатов лечения контрольной группы пациенток

Анализ ПЖ контрольной группы пациенток (n=91) с поражением ЛУ при рецидиве РЯ, получивших ХТ 2-ой линии без повторной циторедуктивной операции в период с 2005 по 2020 г., продемонстрировал, что медиана ПЖ составляет 34,0 мес. при медиане наблюдения 31,0 (диапазон 9,0-135,0) мес. (Рисунок 33). Показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили 43,2% и 24,4%, соответственно.

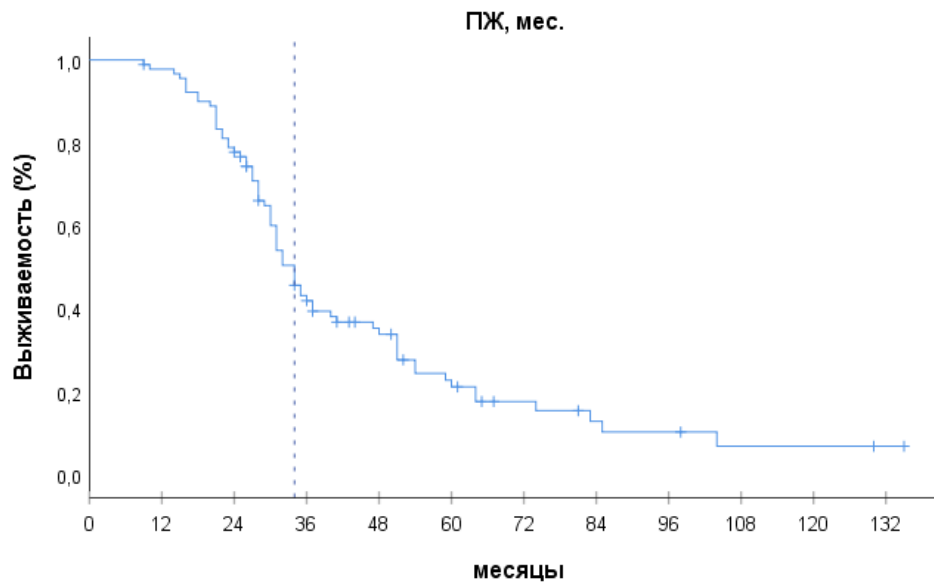


Рисунок 33 - Медиана продолжительности жизни контрольной группы пациенток поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Медиана ВБП в контрольной группе равнялась 11,0 мес. (рисунок 34), а показатели 1-летней и 3-летней ВБП – 45,8% и 5,7%, соответственно.

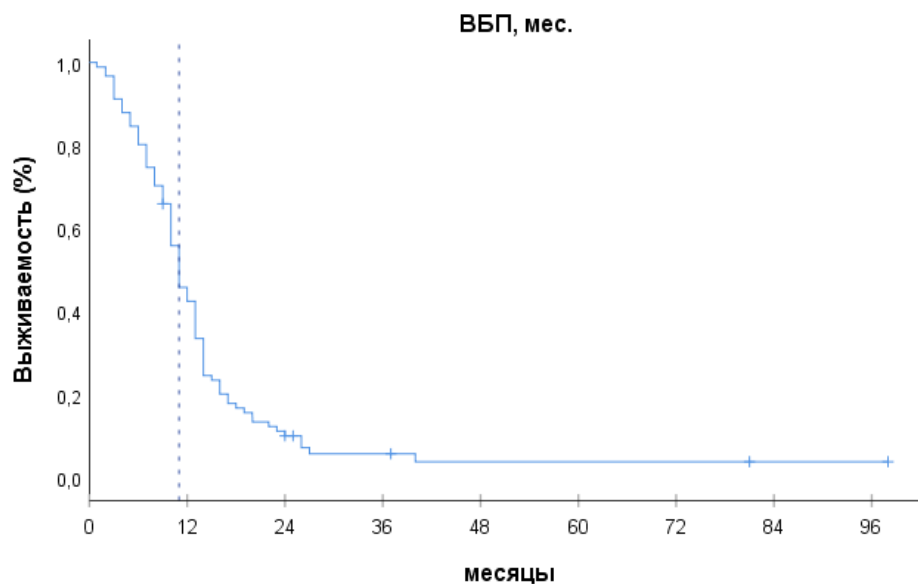
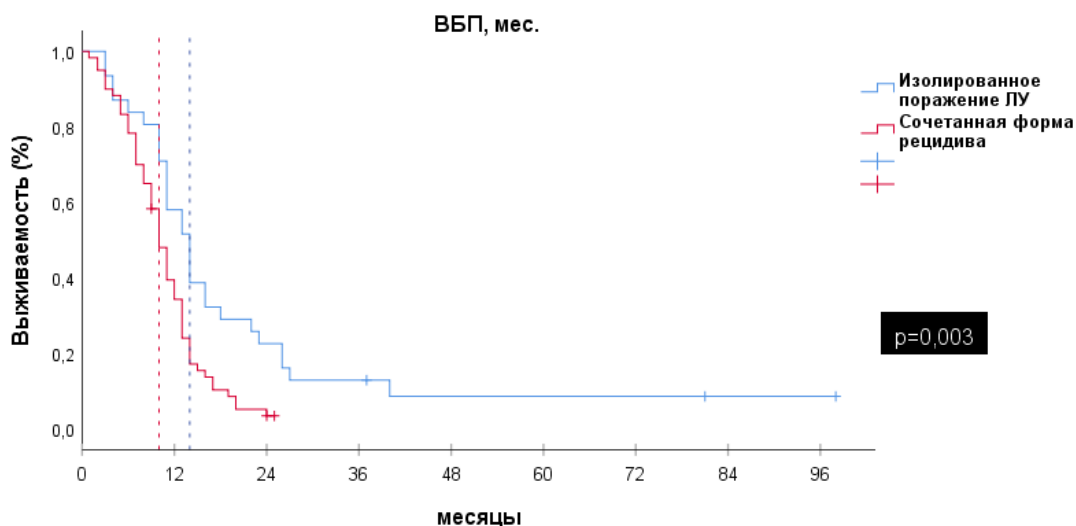


Рисунок 34 - Медиана времени без прогрессирования контрольной группы пациенток поражением ЛУ при рецидиве РЯ

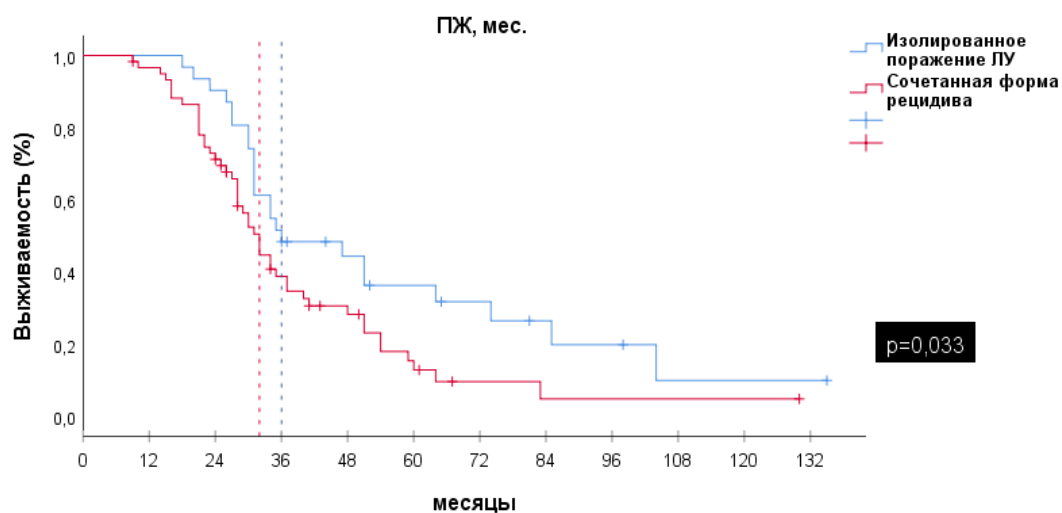
В подгруппе изолированного рецидива в ЛУ медиана ВБП была статистически значимо больше: 14,0 мес. против 10 мес. в подгруппе сочетанного рецидива РЯ, $p=0,003$ (Рисунок 35).



Подгруппа	Изолированное поражение ЛУ	Сочетанная форма рецидива РЯ
Событие	28/31 (90,3%)	57/60 (95%)
Медиана ВВП, мес.	14,0	10,0

Рисунок 35 - Медианы ВВП контрольной группы пациенток в зависимости от локализации рецидива РЯ

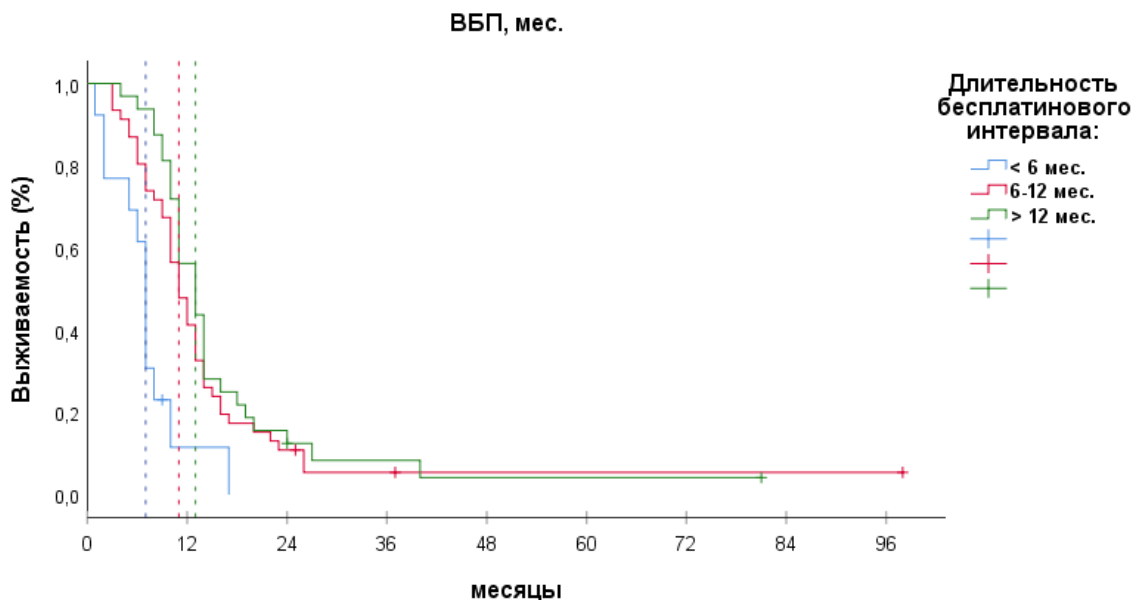
Медиана ПЖ также была достоверно выше у пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ: 36,0 мес. против 32,0 мес. у пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ, $p=0,033$ (Рисунок 36).



Группа	Изолированное поражение ЛУ	Сочетанная форма рецидива РЯ
Событие	23/31 (74,2%)	47/60 (78,3%)
Медиана ПЖ, мес.	36,0	32,0

Рисунок 36 - Медианы ПЖ контрольной группы пациенток в зависимости от локализации рецидива РЯ

На рисунке 37 представлены медианы ВБП общей популяции контрольной группы больных в зависимости от длительности бесплатинового интервала. Медиана ВБП была достоверно хуже у больных с платинорезистентным рецидивом РЯ: 7,0 мес. против 11,0 и 13,0 мес. при длительности бесплатинового интервала 6-12 мес. и более 12 мес. соответственно (Рисунок 37).



$p = <0,0001$

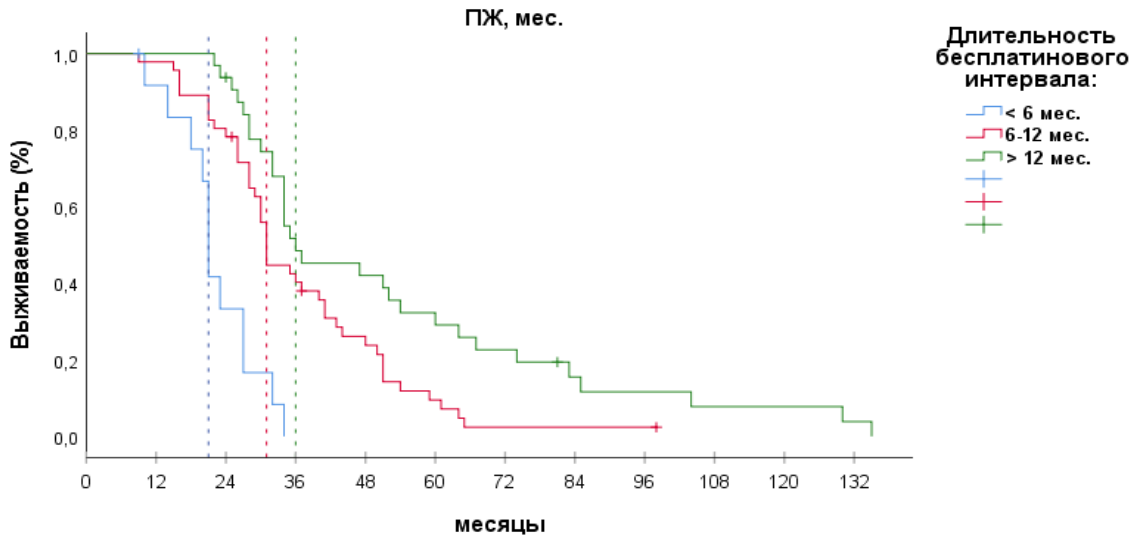
Длительность бесплатинового интервала	<6 мес.	6-12 мес.	>12 мес.
Событие	12/13 (92,3%)	43/46 (93,5%)	30/32 (93,8%)
Медиана ВБП, мес.	7,0	11,0	13,0

$p = 0,003$ $p = 0,343$

Рисунок 37 - ВБП в зависимости от длительности бесплатинового интервала в общей популяции контрольной группы пациенток

Идентично, медиана ПЖ была достоверно хуже у больных с платинорезистентным рецидивом РЯ: 21,0 мес. против 31,0 и 36,0 мес. при длительности бесплатинового интервала 6-12 мес. и более 12 мес., соответственно (Рисунок 38).

Такие же худшие отдаленные результаты лечения при платинорезистентном рецидиве РЯ наблюдались и в подгруппах изолированного рецидива в ЛУ и сочетанной формы рецидива РЯ. В подгруппе изолированного рецидива в ЛУ медиана ВБП у пациенток с платинорезистентным рецидивом РЯ составила 7,0 мес. против 16,0 и 13,0 мес., при длительности бесплатинового интервала 6-12 мес. и более 12 мес. соответственно (Рисунок 39).



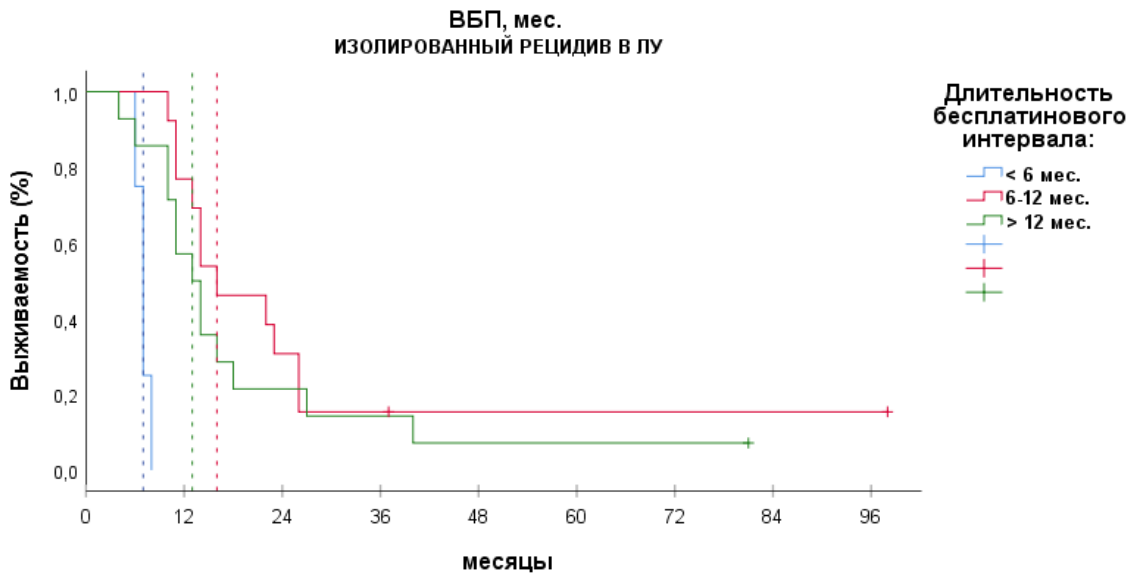
$p = <0,0001$

Длительность бесплатинового интервала	<6 мес.	6-12 мес.	>12 мес.
Событие	12/13 (92,3%)	43/46 (93,5%)	30/32 (93,8%)
Медиана ПЖ, мес.	21,0	31,0	36,0

$p = <0,0001$

$p = 0,012$

Рисунок 38 - ПЖ в зависимости от длительности бесплатинового интервала в общей популяции контрольной группы пациенток



$p = 0,003$

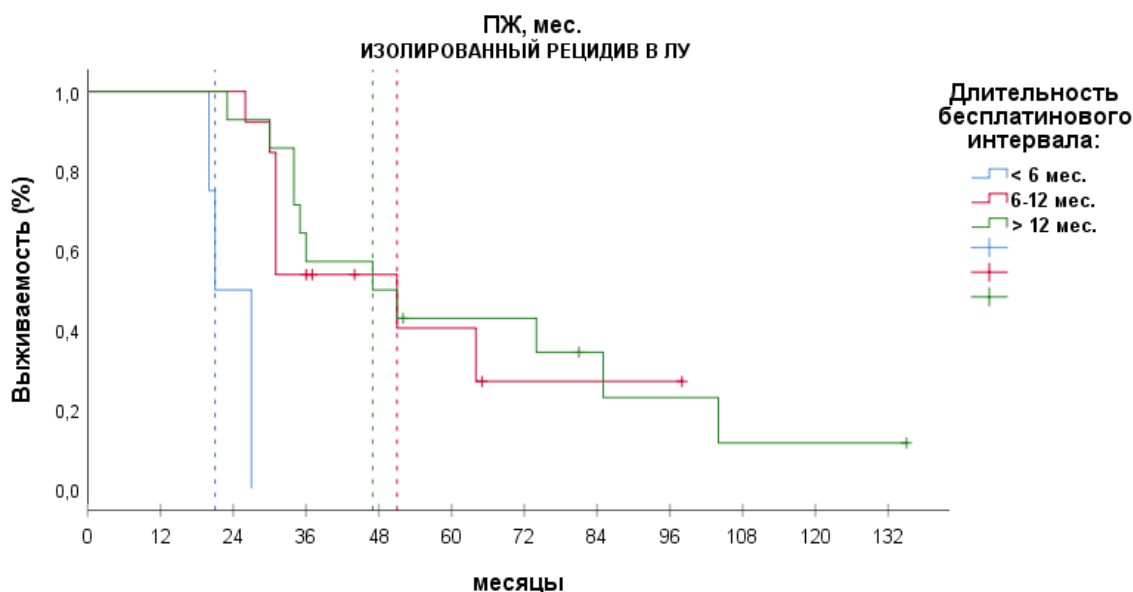
Длительность бесплатинового интервала	<6 мес.	6-12 мес.	>12 мес.
Событие	4/4 (100%)	11/13 (84,6%)	13/14 (92,9%)
Медиана ВБП, мес.	7,0	16,0	13,0

$p = <0,0001$

$p = 0,380$

Рисунок 39 - ВБП в зависимости от длительности бесплатинового интервала в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ

Медиана ПЖ в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ при платинорезистентном рецидиве РЯ равнялась 21,0 мес. против 51,0, и 47,0 мес. при длительности бесплатинового интервала 6-12 мес. и более 12 мес. соответственно (Рисунок 40).



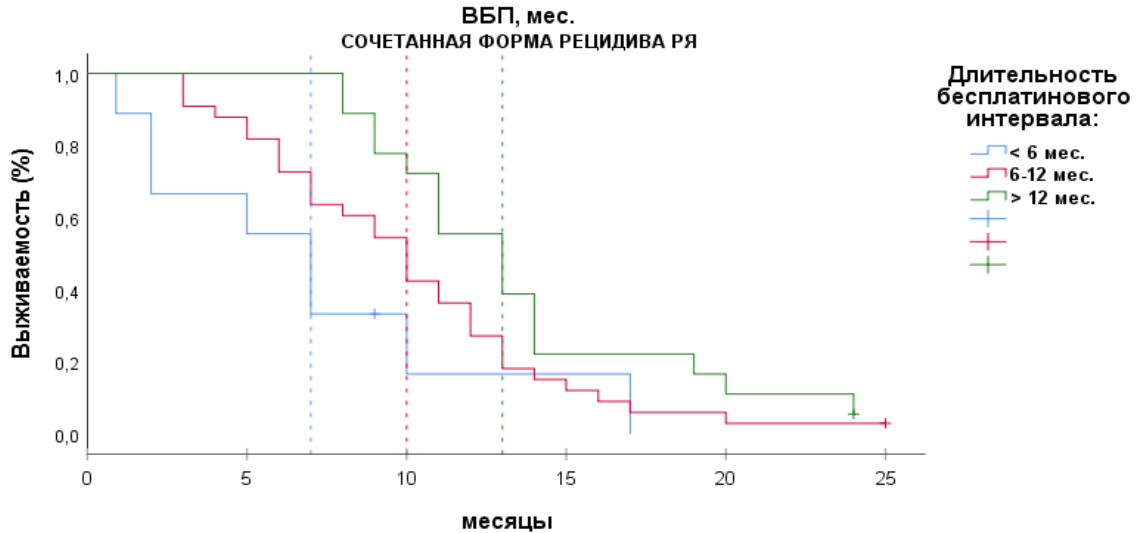
Длительность бесплатинового интервала	$p < 0,0001$		
	<6 мес.	6-12 мес.	>12 мес.
Событие	4/4 (100%)	8/13 (61,5%)	11/14 (78,6%)
Медиана ПЖ, мес.	21,0	51,0	47,0

$p < 0,0001$ (between <6 and 6-12) $p = 0,723$ (between 6-12 and >12)

Рисунок 40 - ПЖ в зависимости от длительности бесплатинового интервала в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ

В подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ медиана ВВП у больных с платинорезистентным рецидивом РЯ составила 7,0 мес. против 10,0 и 13,0 мес., при длительности бесплатинового интервала 6-12 мес. и более 12 мес. соответственно (Рисунок 41).

Медиана ПЖ в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ при платинорезистентном рецидиве РЯ составила 21,0 мес. против 31,0 и 34,0 мес. при длительности бесплатинового интервала 6-12 мес. и более 12 мес. соответственно (Рисунок 42).

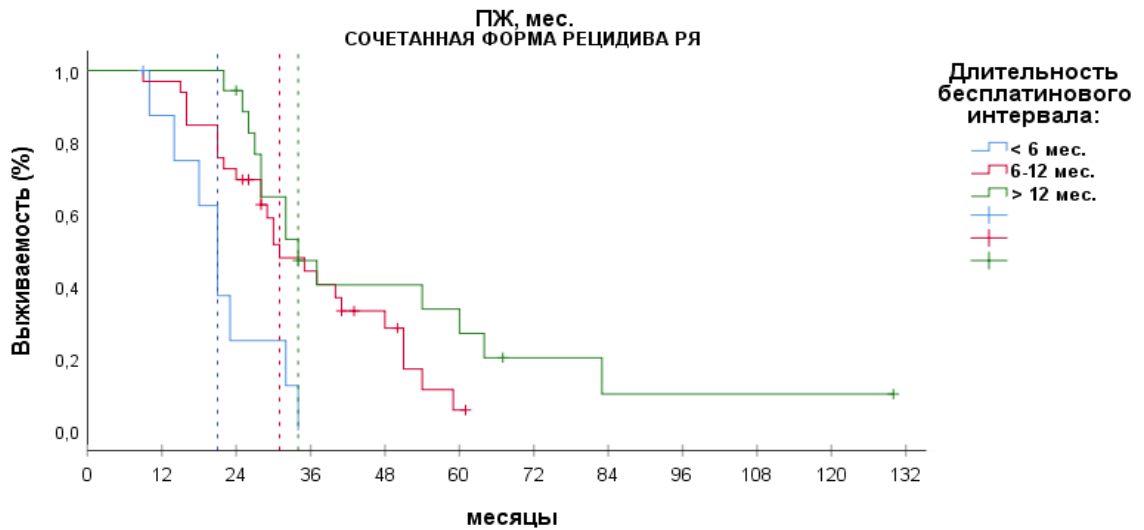


p=0,006

Длительность бесплатинового интервала	<6 мес.	6-12 мес.	>12 мес.
Событие	8/9 (88,9%)	32/33 (97%)	17/18 (94,4%)
Медиана ВВП, мес.	7,0	10,0	13,0

p=0,250 p=0,057

Рисунок 41 - ВВП в зависимости от длительности бесплатинового интервала в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ



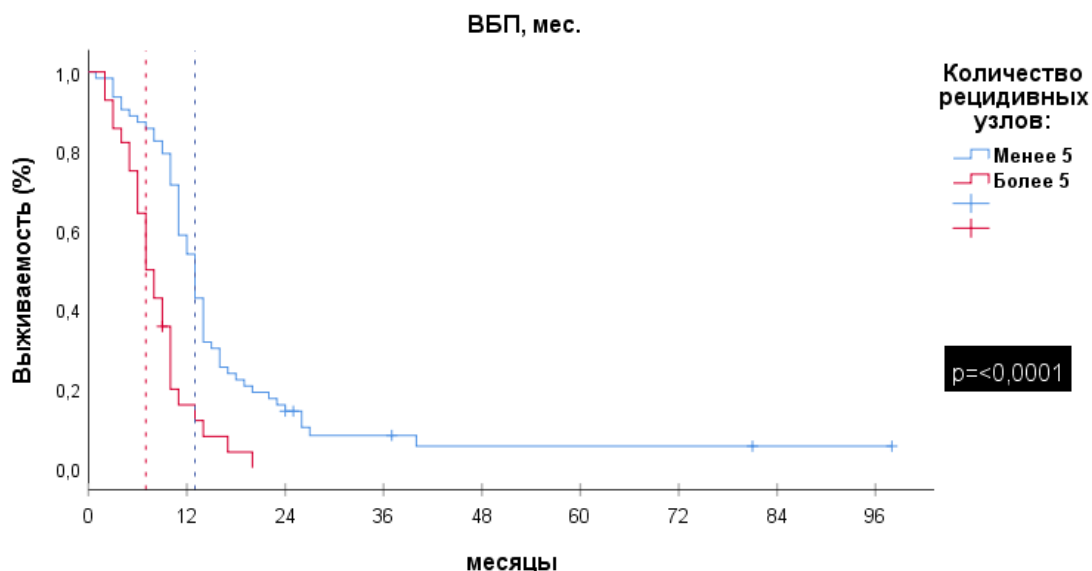
p=<0,0001

Длительность бесплатинового интервала	<6 мес.	6-12 мес.	>12 мес.
Событие	8/9 (88,9%)	25/33 (75,8%)	14/18 (77,8%)
Медиана ПЖ, мес.	21,0	31,0	34,0

p=0,004 p=0,140

Рисунок 42 - ПЖ в зависимости от длительности бесплатинового интервала в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ

При анализе отдаленных результатов лечения общей популяции контрольной группы пациенток, в зависимости от количества рецидивных узлов, худшие показатели отдаленных результатов лечения отмечены у пациенток с наличием рецидивных узлов равной 6 и более. Медиана ВБП у пациенток с 6 и более рецидивными узлами составила 7,0 мес. против 13,0 мес. при количестве рецидивных узлов равной ≤ 5 , $p < 0,0001$ (Рисунок 43).

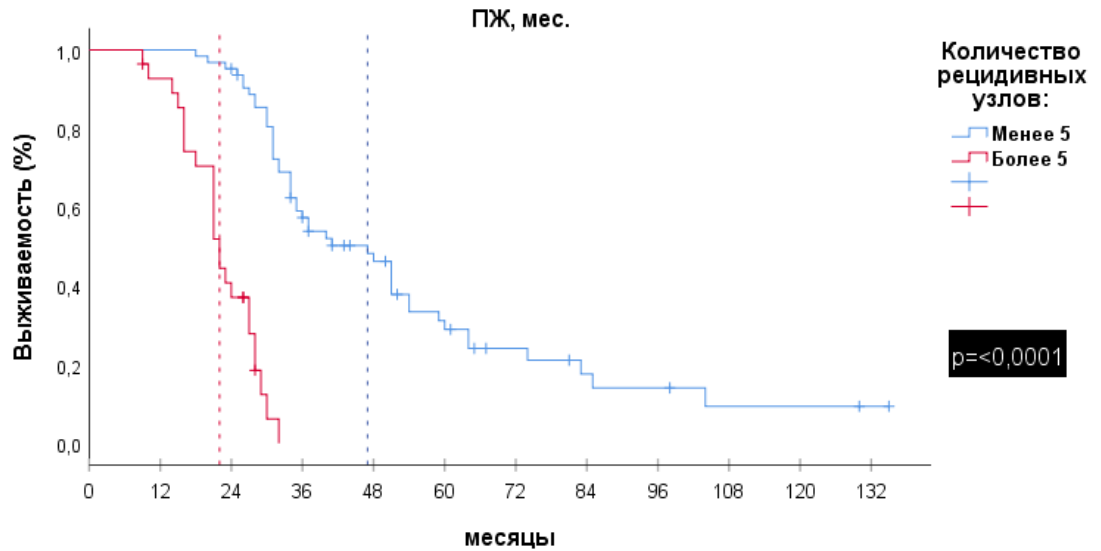


Количество рецидивных узлов	Менее 5	Более 5
Событие	58/63 (92,1%)	27/28 (96,4%)
Медиана ВБП, мес.	13,0	7,0

Рисунок 43 - ВБП в зависимости от количества опухолевых узлов в общей популяции контрольной группы пациенток

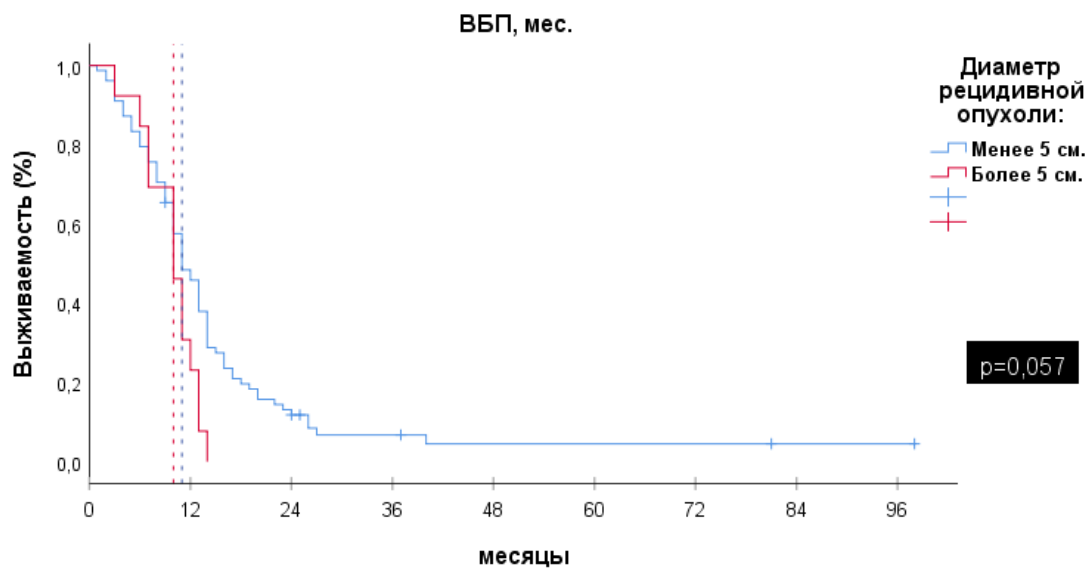
Медиана ПЖ была аналогично достоверно хуже при наличии у больных 6 и более рецидивных узлов: 22,0 мес. против 47,0 мес. при количестве рецидивных узлов ≤ 5 , $p < 0,0001$ (Рисунок 44).

Значимых различий в отдаленных результатах лечения общей популяции контрольной группы пациенток в зависимости от диаметра рецидивной опухоли не получено. Медиана ВБП у пациенток с диаметром рецидивной опухоли менее 5 см. составила 11,0 мес. против 10,0 мес. при диаметре рецидивной опухоли более 5 см., $p = 0,057$ (Рисунок 45). Медиана ПЖ у пациенток с диаметром рецидивной опухоли менее 5 см. составила 34,0 мес. против 27,0 мес. при диаметре рецидивной опухоли более 5 см., $p = 0,090$ (Рисунок 46).



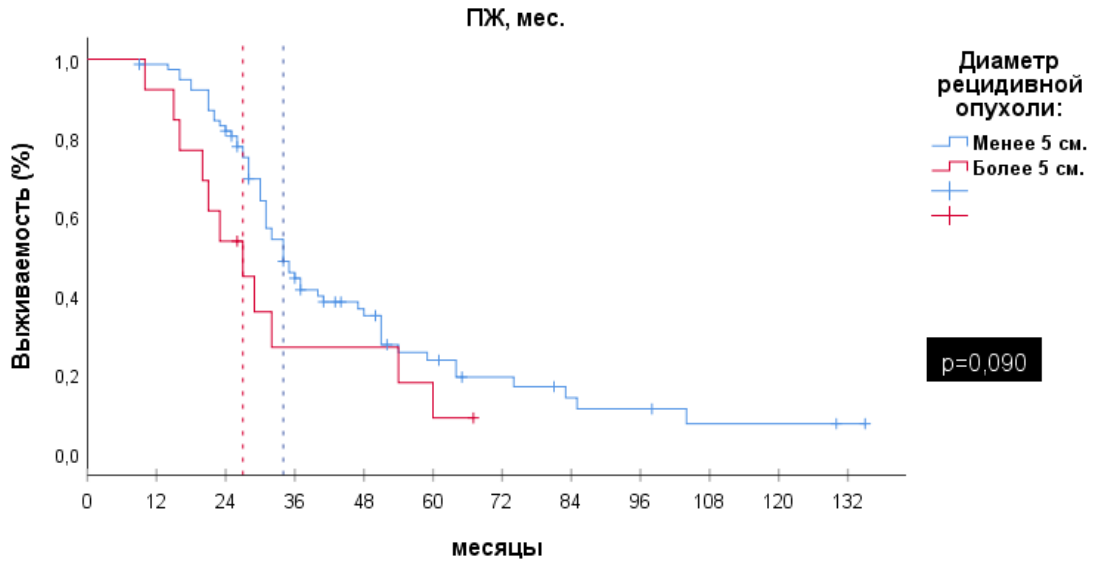
Количество рецидивных узлов	Менее 5	Более 5
Событие	46/63 (73%)	24/28 (85,7%)
Медиана ПЖ, мес.	47,0	22,0

Рисунок 44 - ПЖ в зависимости от количества опухолевых узлов в общей популяции контрольной группы пациенток.



Диаметр рецидивной опухоли	Менее 5 см.	Более 5 см.
Событие	72/78 (92,3%)	13/13 (100%)
Медиана ВБП, мес.	11,0	10,0

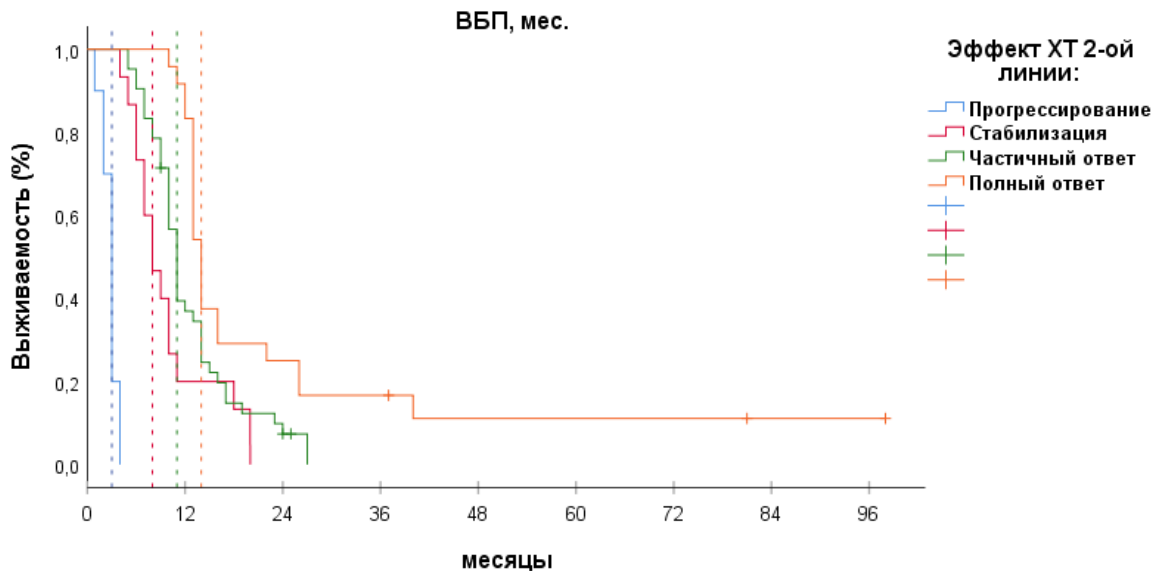
Рисунок 45 - ВБП в зависимости от диаметра рецидивной опухоли в общей популяции контрольной группы пациенток



Диаметр рецидивной опухоли	Менее 5 см.	Более 5 см.
Событие	59/78 (75,6%)	11/13 (84,6%)
Медиана ПЖ, мес.	34,0	27,0

Рисунок 46 - ПЖ в зависимости от диаметра рецидивной опухоли в общей популяции контрольной группы пациенток

Далее нами проанализированы отдаленные результаты лечения, в зависимости от ответа на ХТ 2-ой линии. Учитывая, что подавляющей части пациенток (89%) проведены практически идентичные режимы платиносодержащей ХТ 2-ой линии, за исключением 11% больных с платинорезистентным рецидивом РЯ, получивших ХТ 2-ой линии препаратами, не содержащими платину, проведение анализа отдаленных результатов лечения в зависимости от режима ХТ 2-ой линии не являлось целесообразным. В общей популяции контрольной группы пациенток медиана ВБП при достижении полного объективного ответа составила 14,0 мес., частичного ответа – 11,0 мес., стабилизации заболевания – 8,0 мес., а при регистрации прогрессирования болезни – 3,0 мес., соответственно (Рисунок 47).



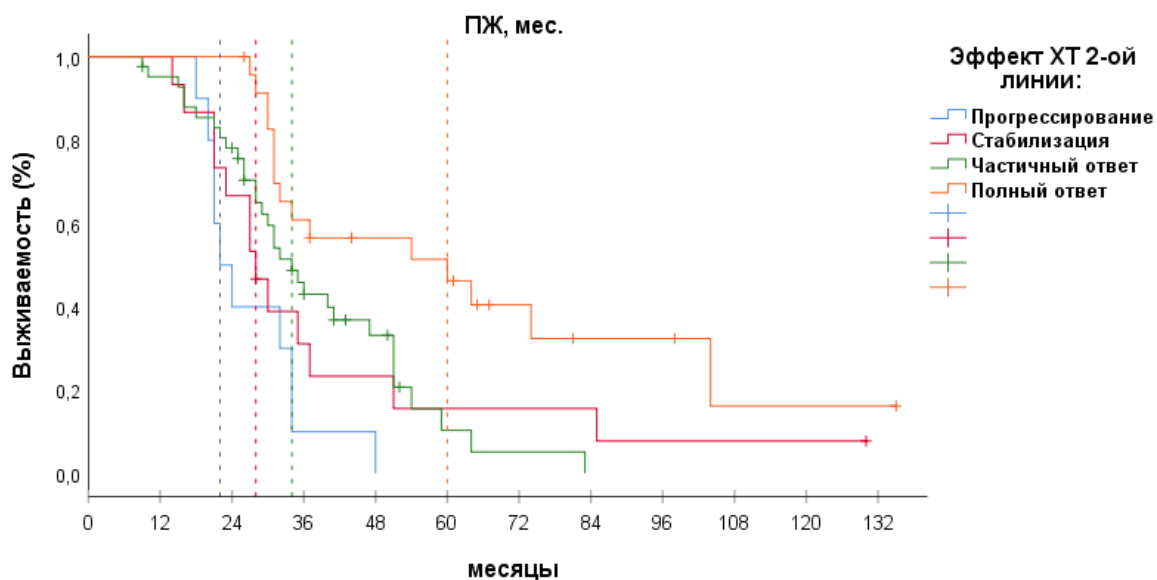
Эффект ХТ 2-ой линии	p=<0,0001		p=<0,0001	
	Полный	Частичный	Стабилизация	Прогрессирование
Событие	21/24 (87,5%)	39/42 (92,9%)	15/15 (100%)	10/10 (100%)
Медиана ВВП, мес.	14,0	11,0	8,0	3,0

p=0,006

p=<0,0001

Рисунок 47 - ВВП в зависимости от эффекта ХТ 2-ой линии в общей популяции контрольной группы пациенток

Медиана ПЖ в общей популяции контрольной группы пациенток при достижении полного объективного ответа равнялась 60,0 мес., частичного объективного ответа и стабилизации болезни – 34,0 мес. и 28,0 мес. соответственно, у пациенток с прогрессированием болезни на фоне ХТ 2-ой линии медиана ПЖ составила всего лишь 22,0 мес. (Рисунок 48).



p=<0,0001

p=0,019

Эффект ХТ 2-ой линии	p=<0,0001		p=0,019	
	Полный	Частичный	Стабилизация	Прогрессирование
Событие	15/24 (62,5%)	32/42 (76,2%)	13/15 (86,7%)	10/10 (100%)
Медиана ПЖ, мес.	60,0	34,0	28,0	22,0

p=0,003

p=0,198

Рисунок 48 - ПЖ в зависимости от эффекта ХТ 2-ой линии в общей популяции контрольной группы пациенток

В подгруппе изолированного рецидива в ЛУ медиана ВВП у больных с полным объективным ответом составила 16,0 мес., частичным объективным ответом, стабилизацией

болезни и прогрессированием заболевания – 11,0 мес., 8,0 мес., и 3,0 мес., соответственно (Рисунок 49).

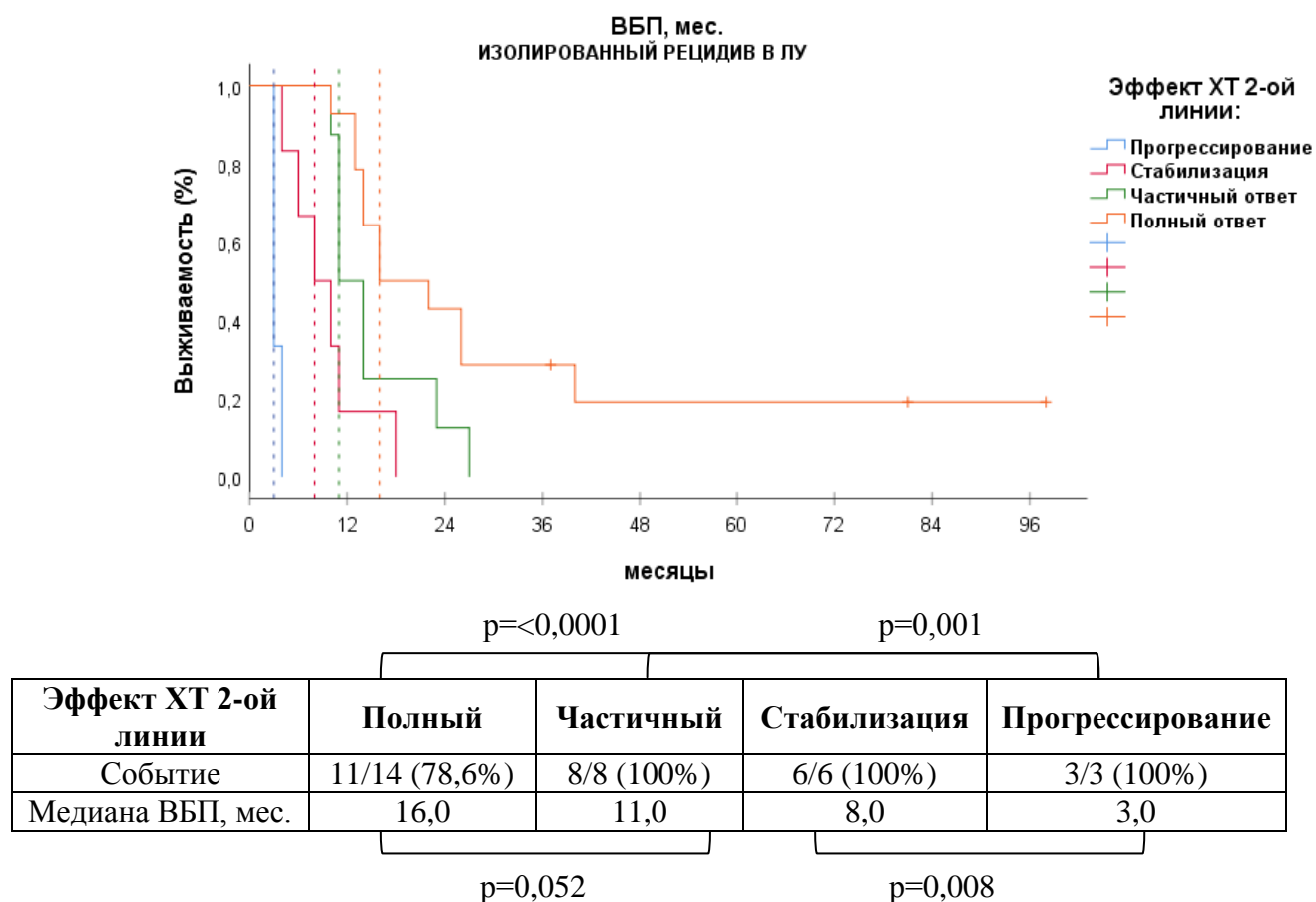
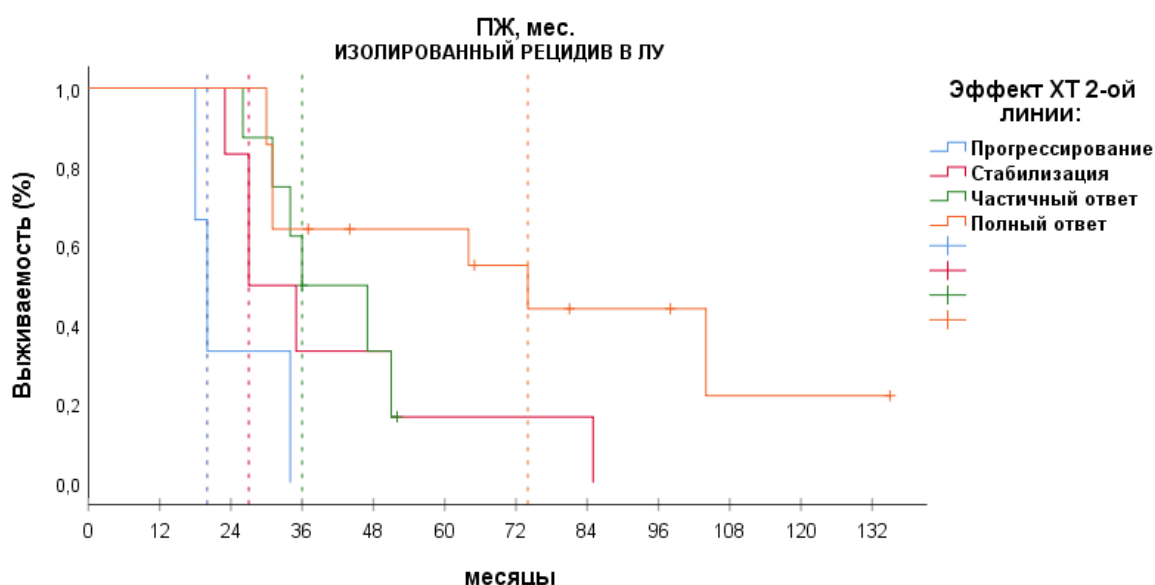


Рисунок 49 - ВБП в зависимости от эффекта ХТ 2-ой линии в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ

Медиана ПЖ в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ у пациенток с полным объективным ответом равнялась 74,0 мес., а с частичным объективным ответом, стабилизацией болезни и прогрессированием заболевания – 36,0 мес., 27,0 мес. и 20,0 мес. соответственно (Рисунок 50).

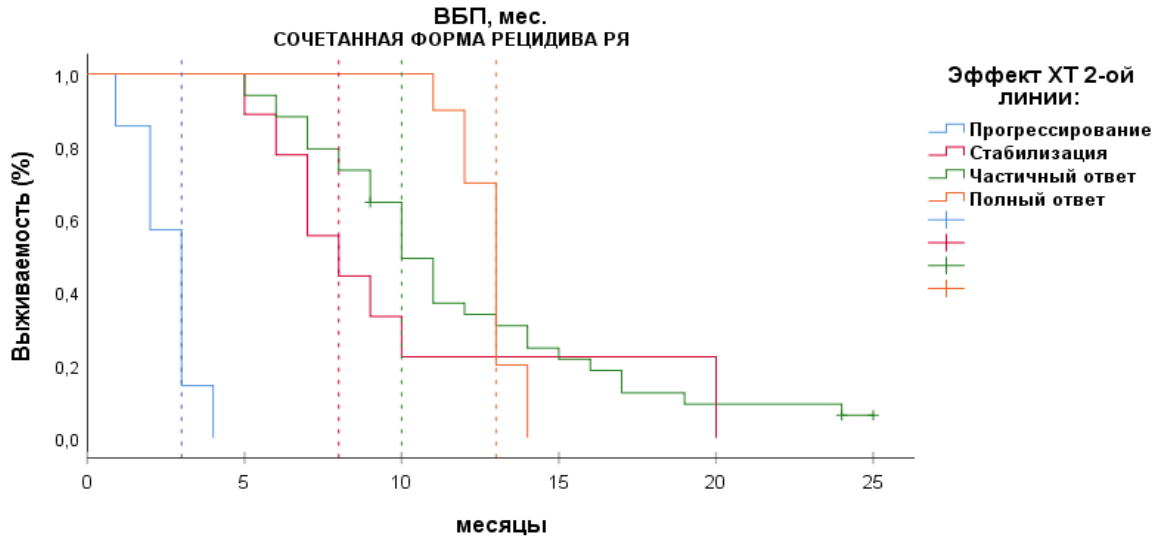


Эффект ХТ 2-ой линии	p=0,005		p=0,022	
	Полный	Частичный	Стабилизация	Прогрессирование
Событие	8/14 (57,1%)	6/8 (75%)	6/6 (100%)	3/3 (100%)
Медиана ПЖ, мес.	74,0	36,0	27,0	20,0
	p=0,142		p=0,082	

Рисунок 50 - ПЖ в зависимости от эффекта ХТ 2-ой линии в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ

В подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ медиана ВВП у больных с полным объективным ответом составила 13,0 мес., частичным объективным ответом и стабилизацией болезни – 10,0 мес. и 8,0 мес. соответственно, при регистрации прогрессирования болезни на фоне ХТ 2-ой линии медиана ВВП равнялась 3,0 мес. (Рисунок 51).

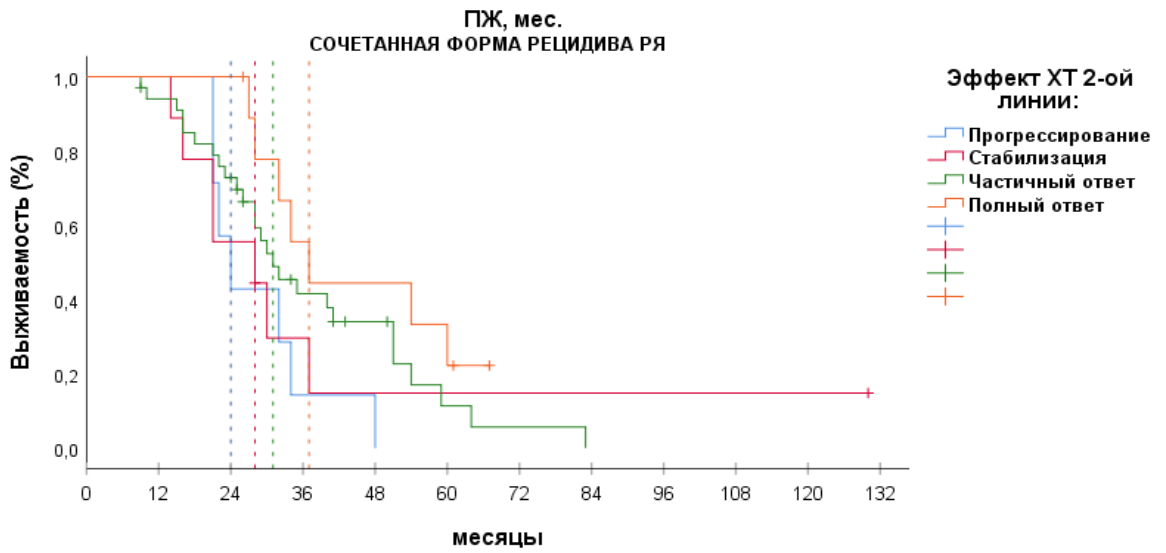
Медиана ПЖ в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ у больных с полным объективным ответом составила 37,0 мес., частичным объективным ответом и стабилизацией болезни – 31,0 мес. и 28,0 мес. соответственно, а у пациенток с прогрессированием заболевания на фоне ХТ 2-ой линии медиана ПЖ равнялась 24,0 мес. (Рисунок 52).



Эффект ХТ 2-ой линии	p=<0,0001		p=<0,0001	
	Полный	Частичный	Стабилизация	Прогрессирование
Событие	10/10 (100%)	31/34 (91,2%)	9/9 (100%)	7/7 (100%)
Медиана ВВП, мес.	13,0	10,0	8,0	3,0

p=0,718
p=<0,0001

Рисунок 51 - ВВП в зависимости от эффекта ХТ 2-ой линии в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ



Эффект ХТ 2-ой линии	p=0,018		p=0,128	
	Полный	Частичный	Стабилизация	Прогрессирование
Событие	7/10 (70%)	26/34 (76,5%)	7/9 (77,8%)	7/7 (100%)
Медиана ПЖ, мес.	37,0	31,0	28,0	24,0

p=0,181
p=0,848

Рисунок 52 - ПЖ в зависимости от эффекта ХТ 2-ой линии в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ

4.6 Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения исследуемой группы с контрольной группой пациенток

Следующим шагом, с целью определения целесообразности хирургического лечения при рецидиве РЯ, мы провели сравнительный анализ отдаленных результатов лечения исследуемой группы, получивших комбинированное лечение (повторная циторедукция+ХТ) с контрольной группой пациенток, которым по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ проводилась только ХТ 2-ой линии. В общей популяции всех включенных в исследование больных (n=214), медиана ПЖ составила 40,0 мес. при медиане наблюдения 33,0 (диапазон 0,7-174,0) мес. (Рисунок 53). Показатели 3-летней и 5-летней ОВ составили 54% и 39,1%, соответственно.

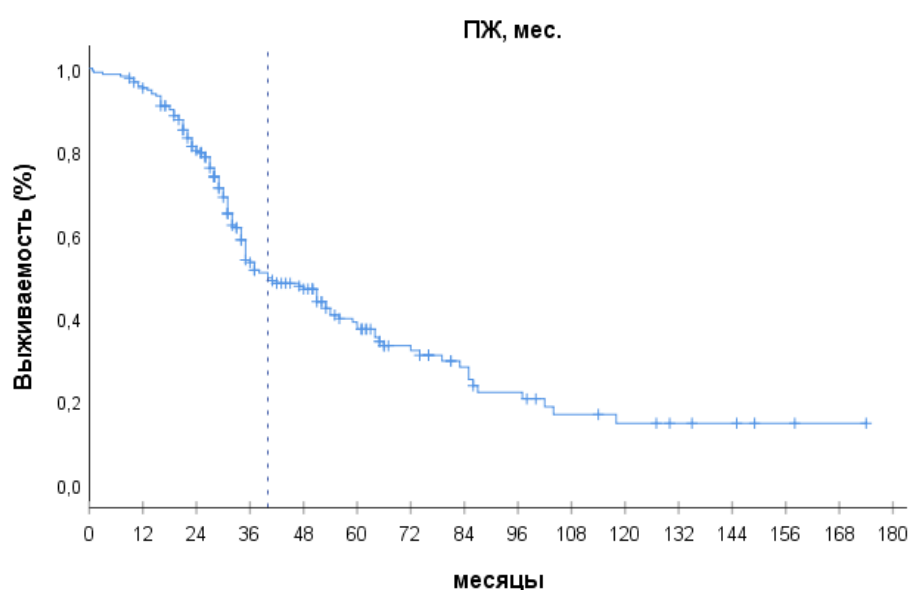


Рисунок 53 - ПЖ в общей популяции всех включенных в исследование больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Медиана ВБП в общей популяции всех включенных в исследование больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ равнялась 14,0 мес. (Рисунок 54), а показатели 1-летней и 3-летней ВБП – 61,8% и 16,3%, соответственно.

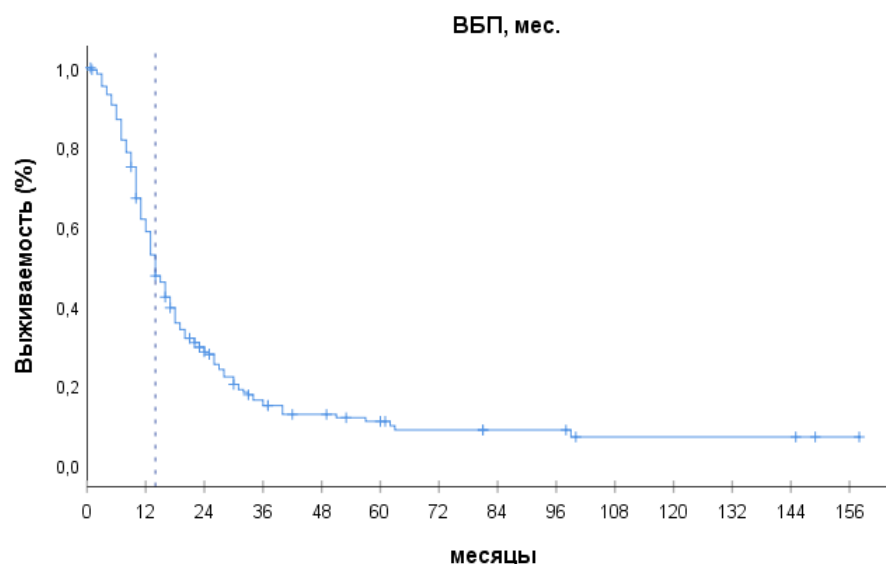
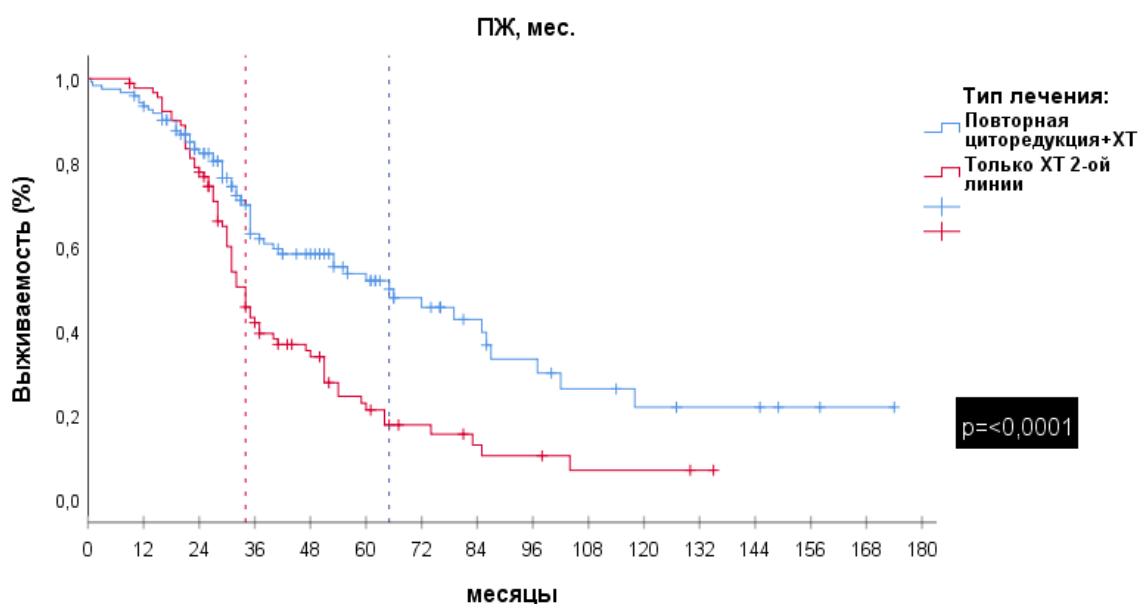


Рисунок 54 - ВБП в общей популяции всех включенных в исследование больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

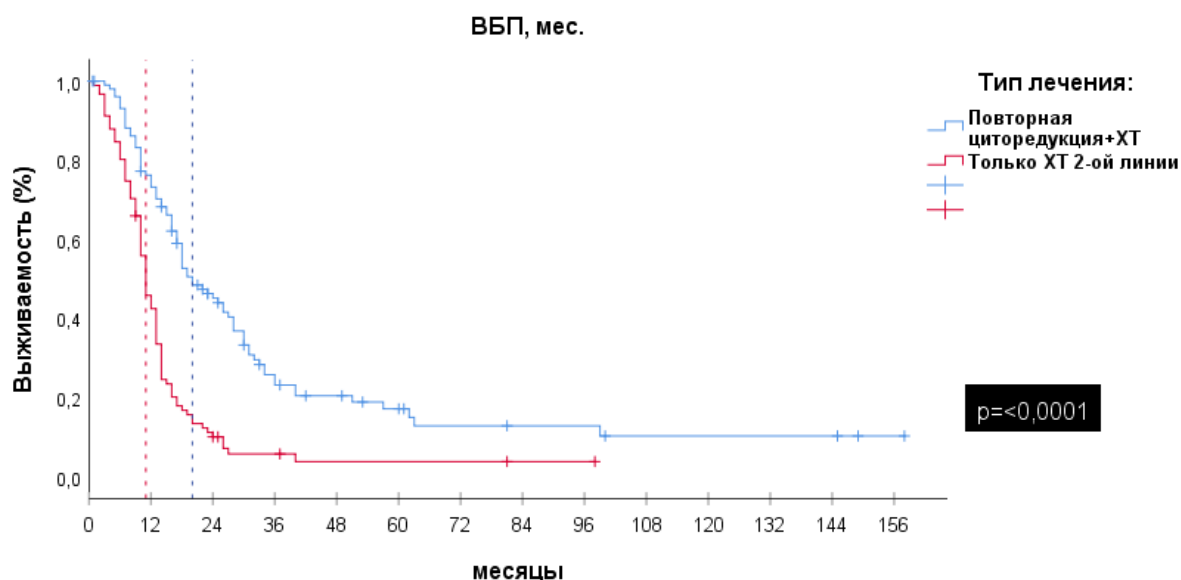
Медиана ПЖ была достоверно выше в исследуемой группе и составила 65,0 мес. против 34,0 мес. в контрольной, $p < 0,0001$ (Рисунок 55).



Тип лечения	Повторная циторедукция+ХТ	Только ХТ 2-ой линии
Событие	57/123 (46,3%)	70/91 (76,9%)
Медиана ПЖ, мес.	65,0	34,0

Рисунок 55 - Сравнительный анализ ПЖ в исследуемой и контрольной группах больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ в зависимости от типа лечения

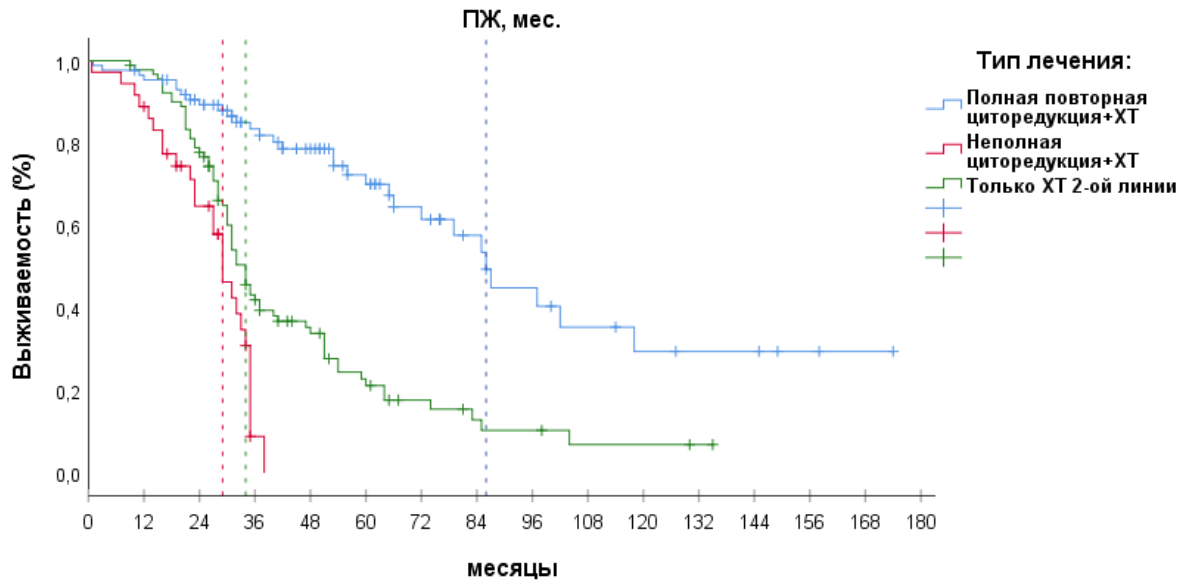
Также медиана ВБП была статистически значимо выше в исследуемой группе: 20,0 мес. против 11,0 мес. в контрольной, $p < 0,0001$ (Рисунок 56).



Тип лечения	Повторная циторедукция+ХТ	Только ХТ 2-ой линии
Событие	79/103 (76,7%)	85/91 (93,4%)
Медиана ВБП, мес.	20,0	11,0

Рисунок 56 - Сравнительный анализ ВБП в исследуемой и контрольной группах больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ в зависимости от типа лечения

На рисунке 57 продемонстрирована значимость достижения полной повторной циторедукции и преимущество комбинированного лечения (полная повторная циторедукция+системная ХТ) перед только системной ХТ 2-ой линии без оперативного вмешательства по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ. В общей популяции пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ медиана ПЖ была достоверно выше у пациенток с полной повторной циторедукцией в комбинации с системной ХТ - 86,0 мес., тогда как медиана ПЖ у пациенток, подвергнутых неполной циторедукции+системной ХТ, была значимо хуже, чем у больных, получивших только ХТ 2-ой линии без хирургического вмешательства по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ: 29,0 мес. против 34,0 мес., $p=0,002$ (Рисунок 57).



$p < 0,0001$

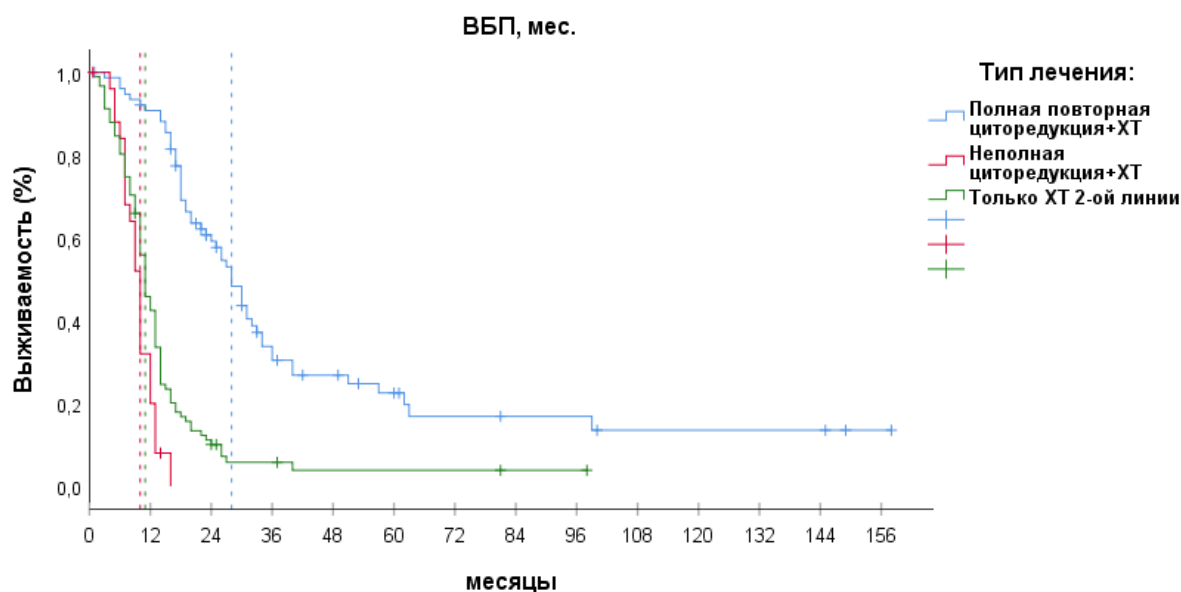
Тип лечения	Полная повторная циторедукция+ХТ	Неполная повторная циторедукция+ХТ	Только ХТ 2-ой линии
Событие	30/87 (34,5%)	27/36 (75,0%)	70/91 (76,9%)
Медиана ПЖ, мес.	86,0	29,0	34,0

$p < 0,0001$

$p = 0,002$

Рисунок 57 - ПЖ в общей популяции пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ в зависимости от типа лечения

Медиана ВБП в общей популяции пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ была достоверно выше у больных, подвергнутых оперативному вмешательству без макроскопически определяемой остаточной опухоли в комбинации с системной ХТ, и составила 28,0 мес., а медиана ВБП у больных с наличием остаточной опухоли, несмотря на комбинированное лечение (неполная циторедукция+системная ХТ), была значимо хуже, чем у пациенток, получивших только ХТ 2-ой линии: 10,0 мес. против 11,0 мес., $p = 0,021$ (Рисунок 58).



$p < 0,0001$

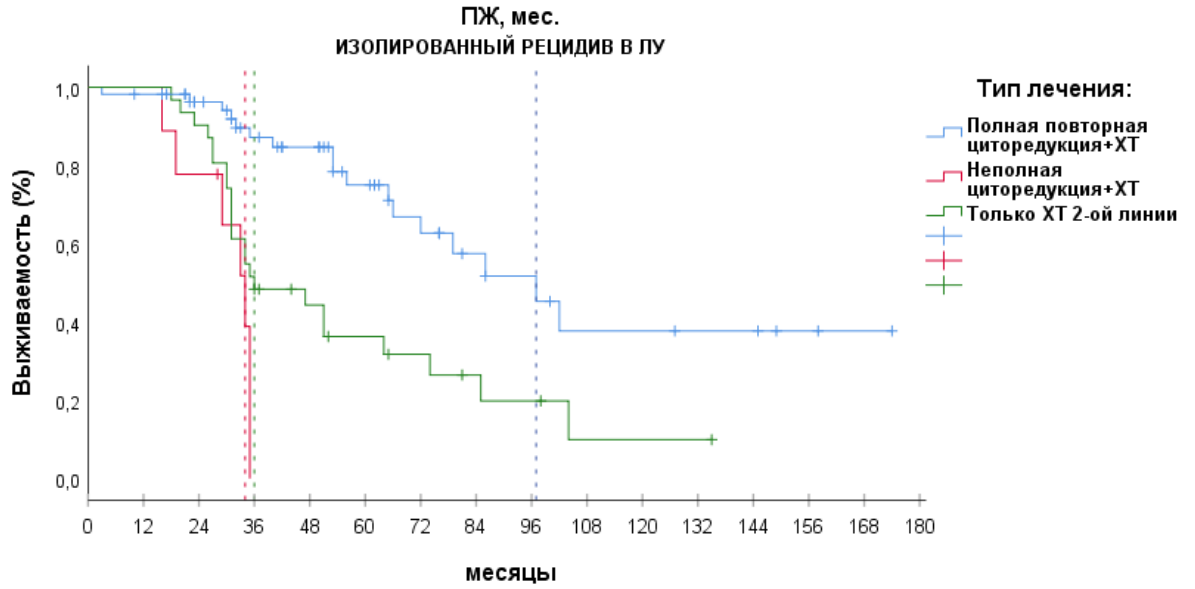
Тип лечения	Полная повторная циторедукция+ХТ	Неполная повторная циторедукция+ХТ	Только ХТ 2-ой линии
Событие	55/75 (73,3%)	24/26 (92,3%)	85/91 (93,4%)
Медиана ВБП, мес.	28,0	10,0	11,0

$p < 0,0001$

$p = 0,021$

Рисунок 58 - ВБП в общей популяции пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ в зависимости от типа лечения

При проведении подгруппового анализа значимость выполнения оперативного вмешательства без макроскопически определяемой остаточной опухоли в комбинации с системной ХТ была подтверждена как в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ, так и у больных с сочетанной формой рецидива РЯ. В подгруппе изолированного рецидива в ЛУ медиана ПЖ и ВБП была достоверно выше у пациенток, перенесших оперативное вмешательство без макроскопически определяемой остаточной опухоли – 97,0 мес. и 31,0 мес., наличие остаточной опухоли ухудшало результаты лечения, и медиана ПЖ у больных с неполной циторедукцией+ХТ была значимо хуже, и составила 34,0 мес. против 36,0 мес. в контрольной группе пациенток, получивших только ХТ 2-ой линии без оперативного вмешательства, а медиана ВБП - 10,0 мес. против 14,0 мес., соответственно (Рисунки 59-60).

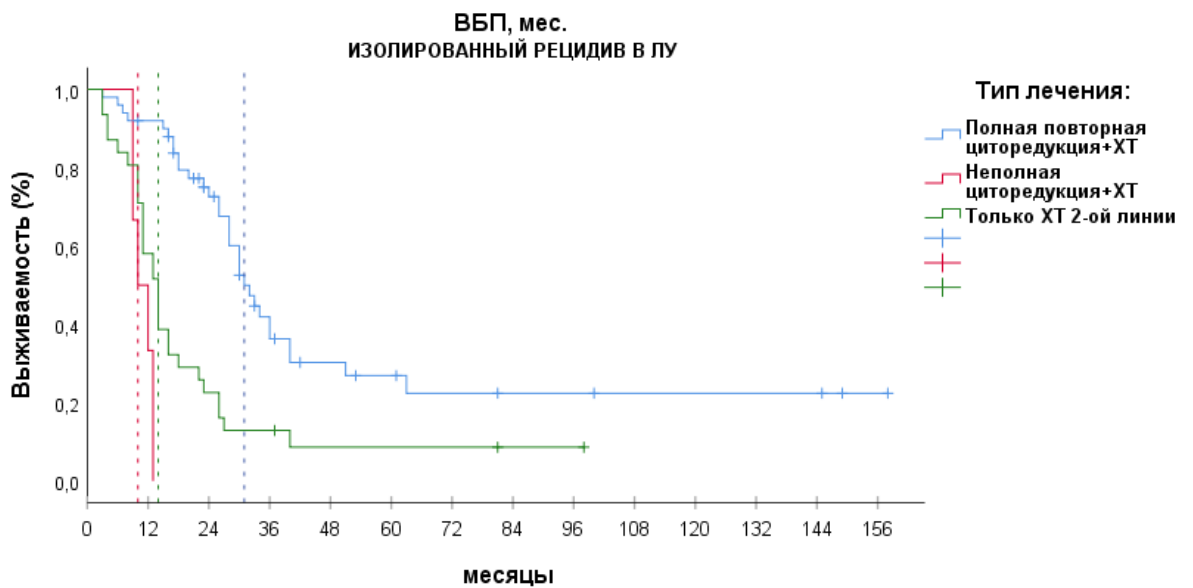


$p < 0,0001$

Тип лечения	Полная повторная циторедукция+ХТ	Неполная повторная циторедукция+ХТ	Только ХТ 2-ой линии
Событие	17/56 (30,3%)	8/9 (88,8%)	23/31 (74,2%)
Медиана ПЖ, мес.	97,0	34,0	36,0

$p < 0,0001$ $p = 0,035$

Рисунок 59 - ПЖ в подгруппе изолированного поражения ЛУ при рецидиве РЯ в зависимости от типа лечения



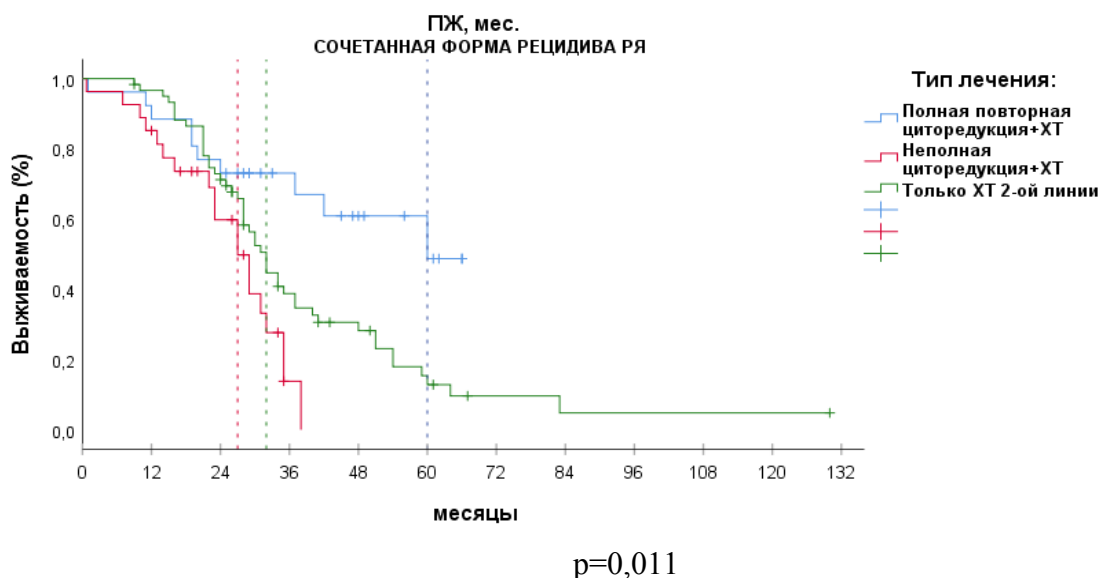
$p < 0,0001$

Тип лечения	Полная повторная циторедукция+ХТ	Неполная повторная циторедукция+ХТ	Только ХТ 2-ой линии
Событие	31/50 (62%)	6/6 (100%)	28/31 (90,3%)
Медиана ВБП, мес.	31,0	10,0	14,0

$p < 0,0001$ $p = 0,051$

Рисунок 60 - ВБП в подгруппе изолированного поражения ЛУ при рецидиве РЯ в зависимости от типа лечения

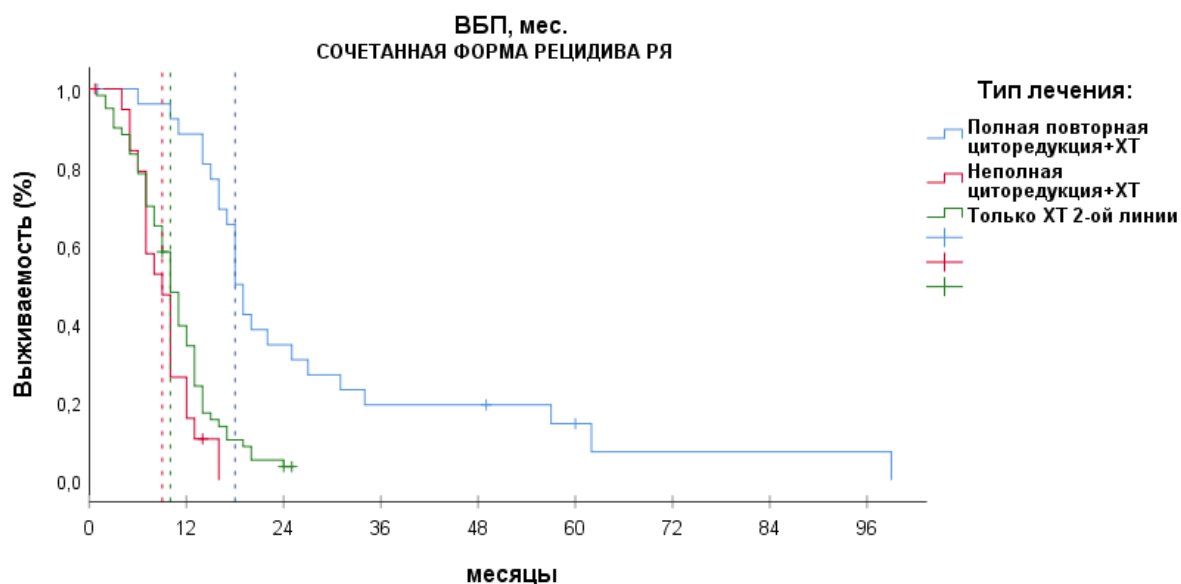
В подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ также медиана ПЖ и ВБП была достоверно выше у пациенток, перенесших полную циторедукцию – 60,0 мес. и 18,0 мес., наличие остаточной опухоли нивелировало преимущество хирургического лечения, и медиана ПЖ больных с наличием остаточной опухоли после повторной циторедукции составила 27,0 мес. против 32,0 мес. в контрольной группе пациенток, получивших только ХТ 2-ой линии без оперативного вмешательства, а медиана ВБП - 9,0 мес. против 10,0 мес. соответственно (Рисунки 61-62).



Тип лечения	Полная повторная циторедукция+ХТ	Неполная повторная циторедукция+ХТ	Только ХТ 2-ой линии
Событие	13/31 (41,9%)	19/27 (70,3%)	47/60 (78,3%)
Медиана ПЖ, мес.	60,0	27,0	32,0

$p = 0,001$ $p = 0,033$

Рисунок 61 - ПЖ в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ в зависимости от типа лечения



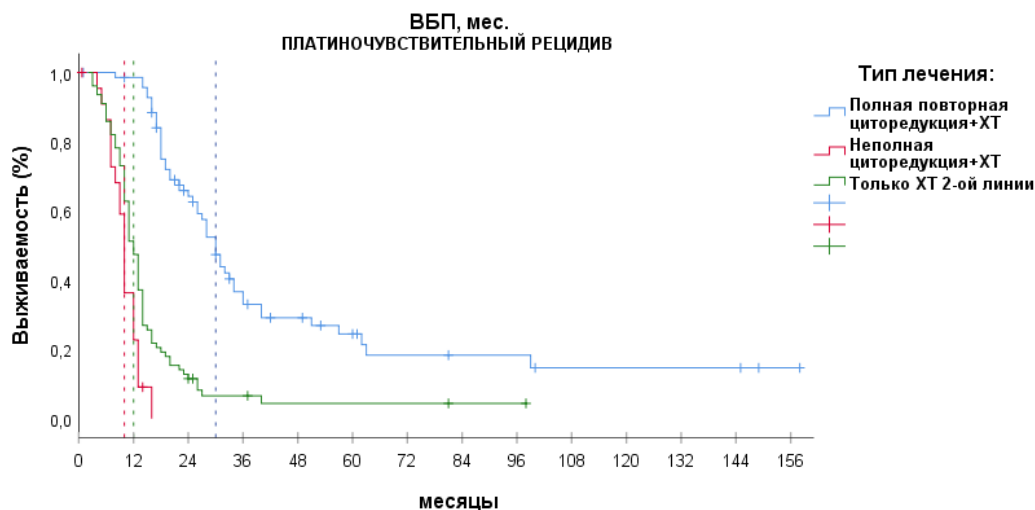
$p < 0,0001$

Тип лечения	Полная повторная циторедукция+ХТ	Неполная повторная циторедукция+ХТ	Только ХТ 2-ой линии
Событие	24/27 (88,8%)	18/20 (90%)	57/60 (95%)
Медиана ВБП, мес.	18,0	9,0	10,0

$p < 0,0001$ $p = 0,165$

Рисунок 62 - ВБП в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ в зависимости от типа лечения

Идентичный анализ проведен и в общей популяции больных с платиночувствительным рецидивом РЯ. Медиана ВБП была достоверно выше у больных, подвергнутых полной циторедукции в комбинации с системной ХТ - 30,0 мес., тогда как медиана ВБП в группе неполной циторедукции, несмотря на комбинированное лечение, была статистически значимо хуже, чем у пациенток, получивших только ХТ 2-ой линии по поводу платиночувствительного рецидива РЯ: медиана ВБП 10,0 мес. против 12,0 мес., $p = 0,011$ (Рисунок 63).



$p < 0,0001$

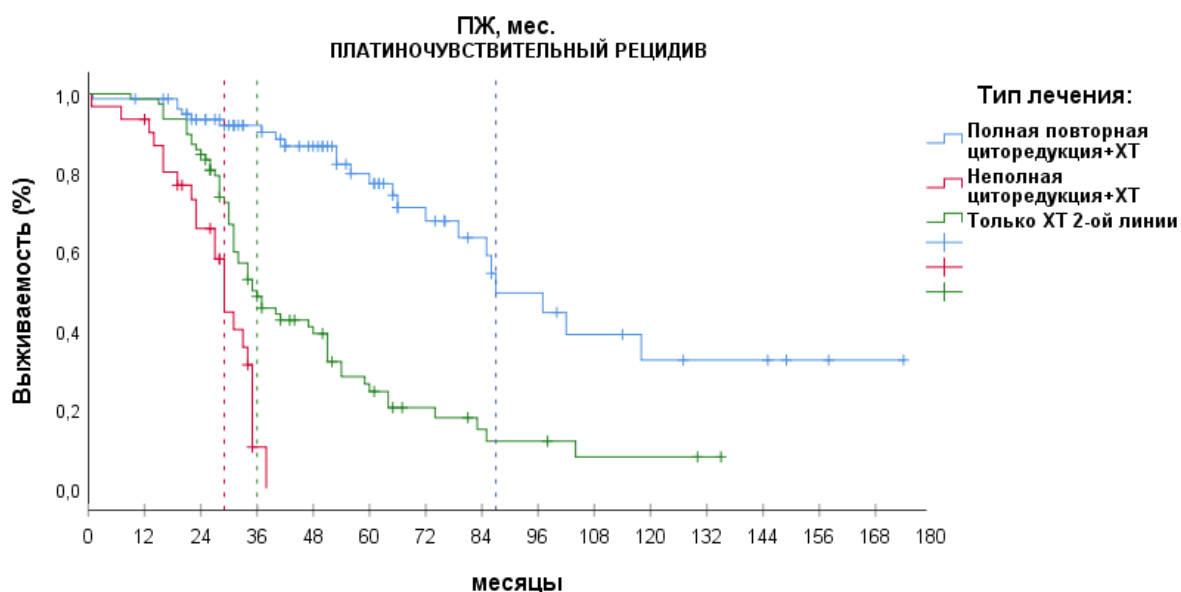
Тип лечения	Полная повторная циторедукция+ХТ	Неполная повторная циторедукция+ХТ	Только ХТ 2-ой линии
Событие	49/71 (69%)	21/23 (91,3%)	73/78 (93,6%)
Медиана ВБП, мес.	30,0	10,0	12,0

$p < 0,0001$

$p = 0,011$

Рисунок 63 - ВБП пациенток с поражением ЛУ при платиночувствительном рецидиве РЯ в зависимости от типа лечения

Также, медиана ПЖ была достоверно выше у пациенток с полной повторной циторедукцией в комбинации с системной ХТ - 87,0 мес., тогда как медиана ПЖ у пациенток, подвергнутых неполной циторедукции в комбинации с системной ХТ, была достоверно хуже, чем у больных получивших только ХТ 2-ой линии без хирургического вмешательства при платиночувствительном рецидиве РЯ: медиана ПЖ 29,0 мес. против 36,0 мес., $p < 0,0001$ (Рисунок 64).



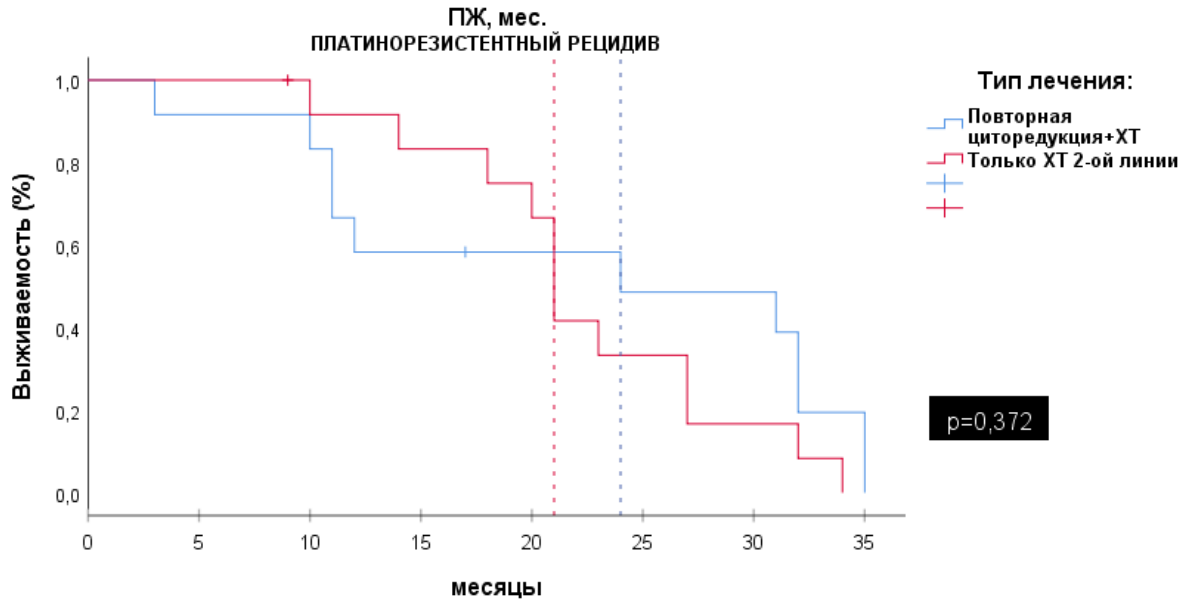
$p < 0,0001$

Тип лечения	Полная повторная циторедукция+ХТ	Неполная повторная циторедукция+ХТ	Только ХТ 2-ой линии
Событие	23/80 (28,8%)	23/31 (74,2%)	58/78 (74,4%)
Медиана ПЖ, мес.	87,0	29,0	36,0

$p < 0,0001$ $p < 0,0001$

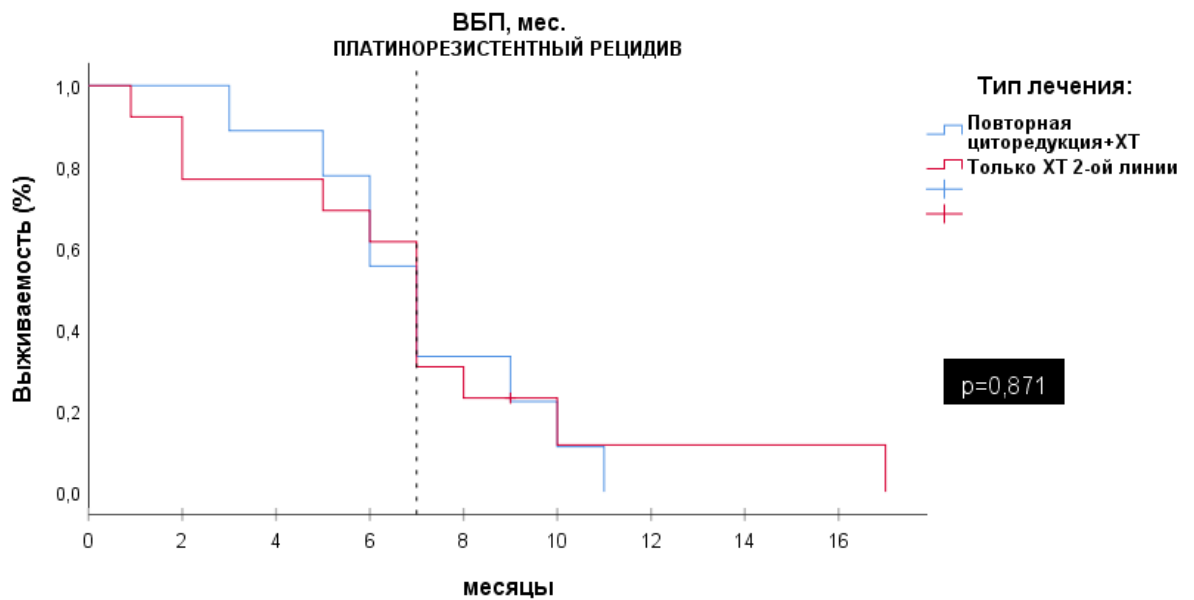
Рисунок 64 - ПЖ пациенток с поражением ЛУ при платиночувствительном рецидиве РЯ в зависимости от типа лечения

Комбинированное лечение (повторная циторедукция+ХТ) платинорезистентного рецидива РЯ с поражением ЛУ не улучшило ВБП и ПЖ этих пациенток. Отдаленные результаты лечения больных, подвергнутых хирургическому лечению в комбинации с системной ХТ, значимо не отличались и были сопоставимы с результатами лечения контрольной группы пациенток, получивших только ХТ 2-ой линии без оперативного вмешательства: медиана ПЖ составила 24,0 мес. против 21,0 мес. в контрольной группе, а медиана ВБП была одинаковой как в исследуемой, так и в контрольной группах больных с платинорезистентным рецидивом РЯ и равнялась - 7,0 мес. (Рисунки 65-66).



Платинорезистентный рецидив	Повторная циторедукция+ХТ	Только ХТ 2-ой линии
Событие	11/12 (91,6%)	12/13 (92,3%)
Медиана ПЖ, мес.	24,0	21,0

Рисунок 65 - ПЖ пациенток с поражением ЛУ при платинорезистентном рецидиве РЯ в зависимости от типа лечения



Платинорезистентный рецидив	Повторная циторедукция+ХТ	Только ХТ 2-ой линии
Событие	9/9 (100%)	12/13 (92,3%)
Медиана ВБП, мес.	7,0	7,0

Рисунок 66 - ВБП пациенток с поражением ЛУ при платинорезистентном рецидиве РЯ в зависимости от типа лечения

Несмотря на высокую частоту объективных ответов на проведенную ХТ 2-ой линии в контрольной группе больных, отдаленные результаты лечения контрольной группы пациенток с полным и частичным объективным ответом на ХТ 2-ой линии были статистически значимо хуже, чем у больных, перенесших циторедуктивную операцию без макроскопически определяемой остаточной опухоли по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ: медиана ВБП составила 14,0 мес. и 11,0 мес. против 28,0 мес. соответственно; а медиана ПЖ - 60,0 мес. и 34,0 мес. против 86,0 мес. в общей популяции пациенток, перенесших полную повторную циторедукцию в комбинации с системной ХТ (Рисунки 67-68).

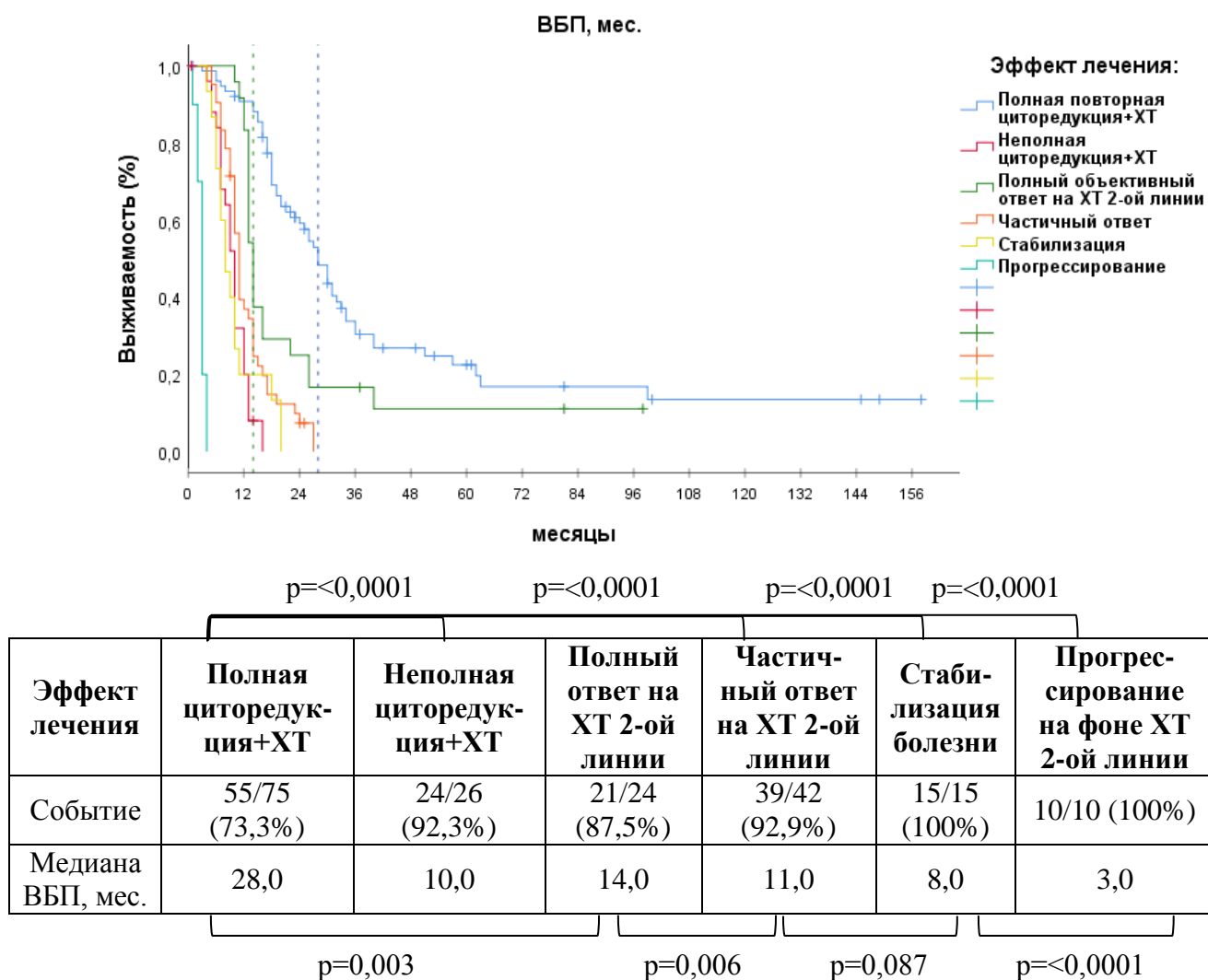
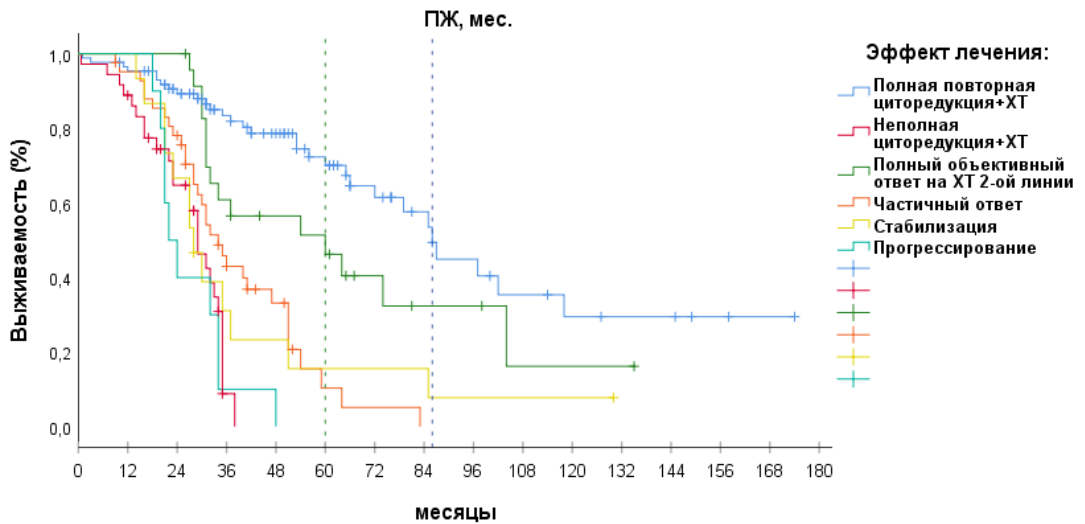


Рисунок 67 - Сравнительный анализ ВБП исследуемой группы пациенток с полной и неполной циторедукцией с ВБП в зависимости от эффекта только ХТ 2-ой линии в контрольной группе пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Медиана ВБП и ПЖ в общей популяции больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ, перенесших неполную циторедукцию в комбинации с системной ХТ, составила всего лишь 10,0 мес. и 29,0 мес. соответственно. В контрольной группе пациенток, у которых зарегистрирована

стабилизация и прогрессирование болезни на фоне ХТ 2-ой линии, медиана ВБП составила 8,0 мес. и 3,0 мес. соответственно, а медиана ПЖ - 28,0 мес. и 22,0 мес. соответственно (Рисунки 67-68).



$p < 0,0001$ $p < 0,0001$ $p < 0,0001$ $p < 0,0001$

Эффект лечения	Полная циторедукция+ХТ	Неполная циторедукция+ХТ	Полный ответ на ХТ 2-ой линии	Частичный ответ на ХТ 2-ой линии	Стабилизация болезни	Прогрессирование на фоне ХТ 2-ой линии
Событие	30/87 (34,5%)	27/36 (75,0%)	15/24 (62,5%)	32/42 (76,2%)	13/15 (86,7%)	10/10 (100%)
Медиана ПЖ, мес.	86,0	29,0	60,0	34,0	28,0	22,0

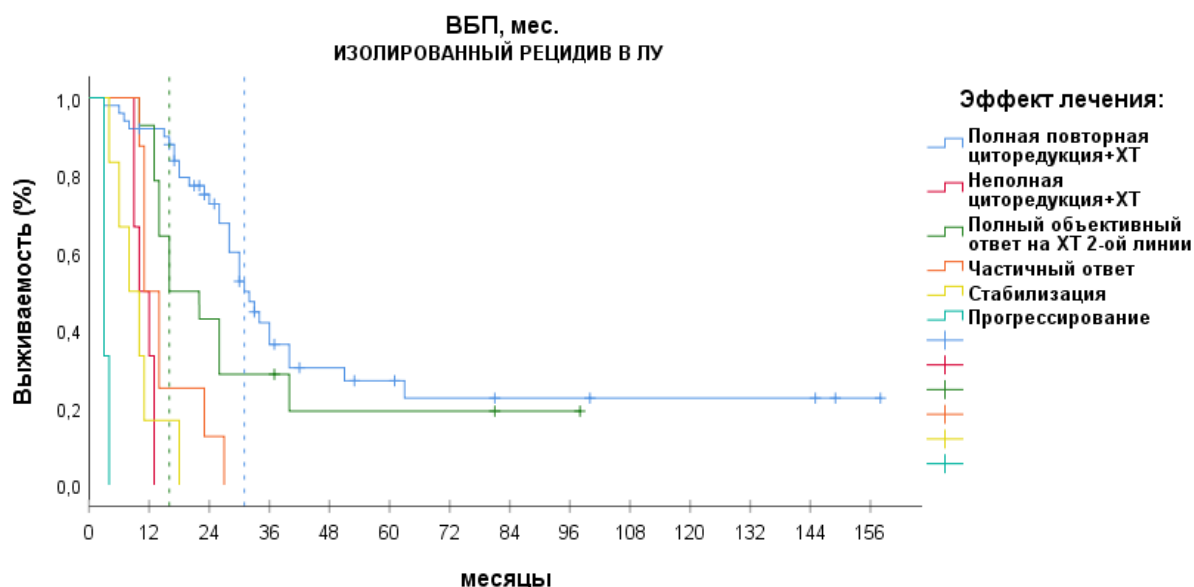
$p=0,046$

$p=0,003$

$p=0,198$

Рисунок 68 - Сравнительный анализ ПЖ исследуемой группы пациенток с полной и неполной циторедукцией с ПЖ в зависимости от эффекта только ХТ 2-ой линии в контрольной группе пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Идентичная тенденция наблюдалась и в подгруппах изолированного рецидива в ЛУ и сочетанной формы рецидива РЯ. Отдаленные результаты лечения были лучше у больных, подвергнутых полной повторной циторедукции в комбинации с системной платиносодержащей ХТ в сравнении с результатами лечения контрольной группы пациенток, у которых на ХТ 2-ой линии зарегистрирован полный или частичный объективный ответ (Рисунки 69-70). Следует обратить внимание на небольшое количество больных в сравниваемых подгруппах.

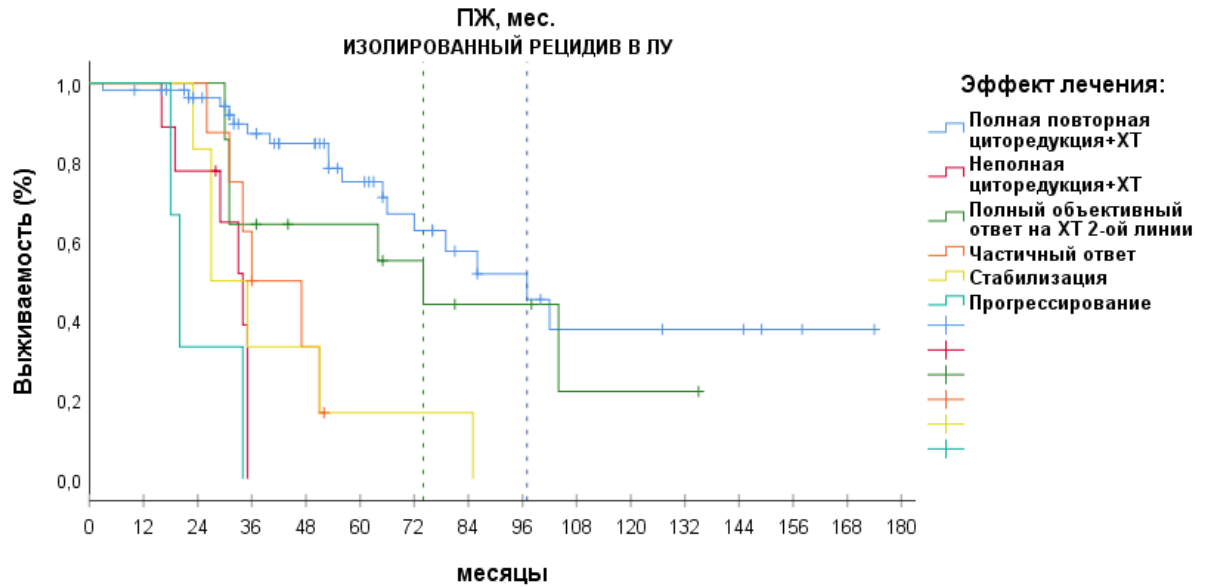


Эффект лечения	p=<0,0001					
	Полная циторедукция+ХТ	Неполная циторедукция+ХТ	Полный ответ на ХТ 2-ой линии	Частичный ответ на ХТ 2-ой линии	Стабилизация болезни	Прогрессирование на фоне ХТ 2-ой линии
Событие	31/50 (62%)	6/6 (100%)	11/14 (78,6%)	8/8 (100%)	6/6 (100%)	3/3 (100%)
Медиана ВБП, мес.	31,0	10,0	16,0	11,0	8,0	3,0
	p=0,157		p=0,052		p=0,008	
			p=0,055			

Рисунок 69 - Сравнительный анализ ВБП в подгруппе изолированного рецидива РЯ в ЛУ в зависимости от объема повторной циторедукции или эффекта только ХТ 2-ой линии

Медиана ВБП у больных, подвергнутых полной повторной циторедукции в комбинации с системной ХТ по поводу изолированного рецидива в ЛУ, составила 31,0 мес. против 16,0 мес. и 11,0 мес. в контрольной группе больных с полным и частичным объективным ответом на только ХТ 2-ой линии, а медиана ПЖ – 97,0 мес. против 74,0 мес. и 36,0 мес., соответственно.

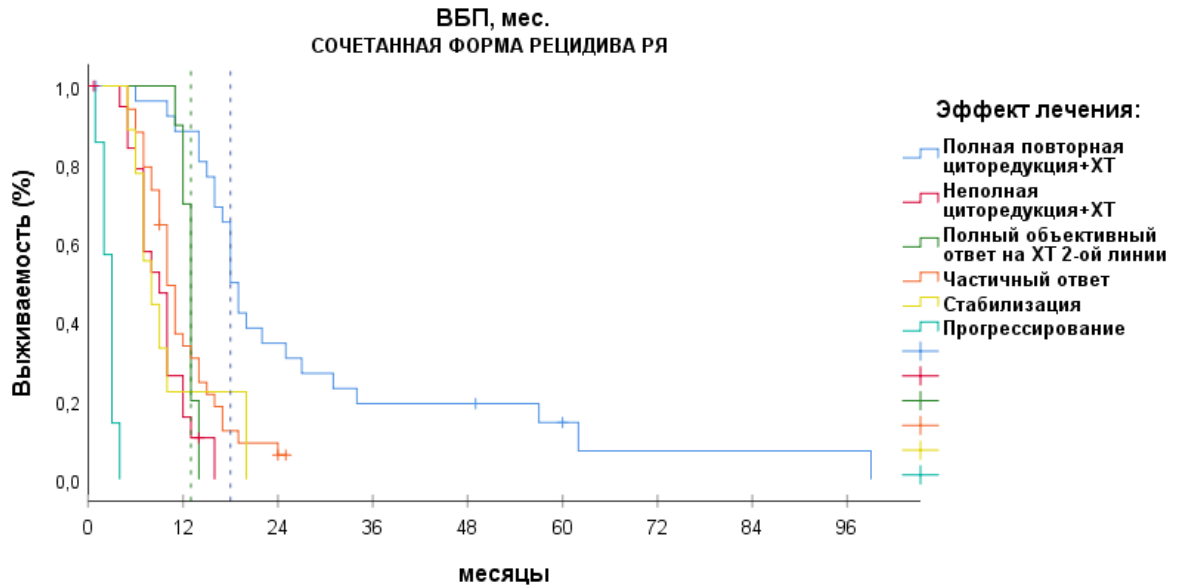
Медиана ВБП и ПЖ пациенток в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ, перенесших неполную циторедукцию в комбинации с системной ХТ, составила всего лишь 10,0 мес. и 34,0 мес., соответственно. В контрольной группе пациенток, получивших только ХТ 2-ой линии, и у которых зарегистрирована стабилизация и прогрессирование болезни на фоне ХТ 2-ой линии, медиана ВБП составила 8,0 мес. и 3,0 мес., соответственно, а медиана ПЖ - 27,0 мес. и 20,0 мес., соответственно (Рисунки 69-70).



Эффект лечения	p=<0,0001		p=<0,0001		p=<0,0001	
	Полная циторедукция+ХТ	Неполная циторедукция+ХТ	Полный ответ на ХТ 2-ой линии	Частичный ответ на ХТ 2-ой линии	Стабилизация болезни	Прогрессирование на фоне ХТ 2-ой линии
Событие	17/56 (30,3%)	8/9 (88,8%)	8/14 (57,1%)	6/8 (75%)	6/6 (100%)	3/3 (100%)
Медиана ПЖ, мес.	97,0	34,0	74,0	36,0	27,0	20,0
	p=0,278		p=0,142		p=0,082	

Рисунок 70 - Сравнительный анализ ПЖ в подгруппе изолированного рецидива РЯ в ЛУ в зависимости от объема повторной циторедукции или эффекта только ХТ 2-ой линии

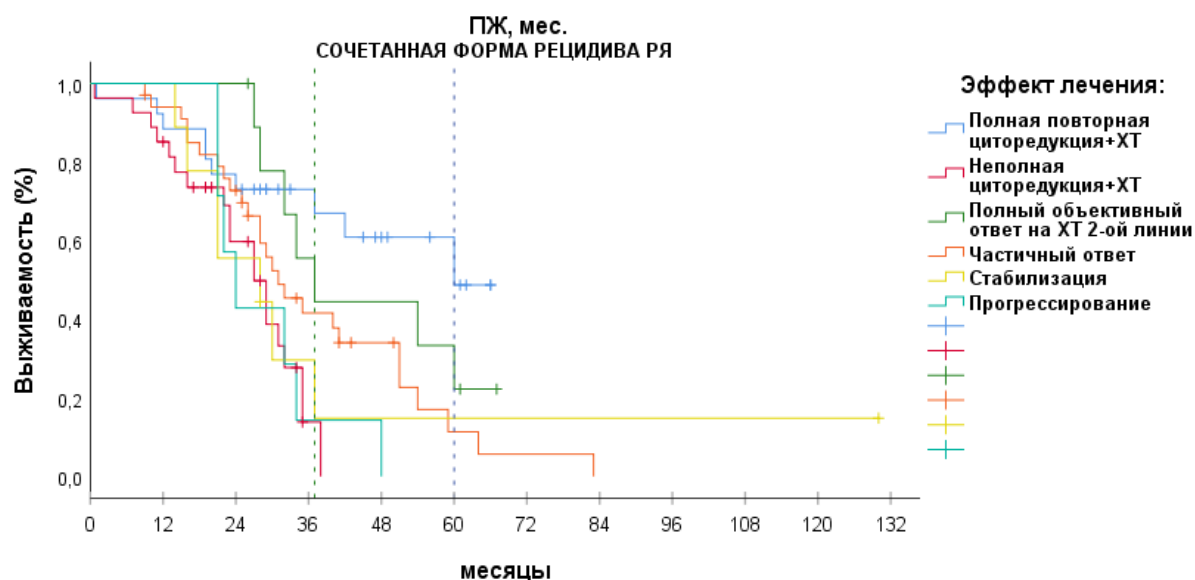
В подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ медиана ВВП больных, прооперированных без макроскопически определяемой остаточной опухоли в комбинации с системной ХТ, была достоверно выше, чем в контрольной группе пациенток с полным и частичным объективным ответом на ХТ 2-ой линии, и составила 18,0 мес. против 13,0 мес. и 10,0 мес. соответственно, а медиана ПЖ – 60,0 мес. против 37,0 мес. и 31,0 мес. соответственно (Рисунки 71-72).



Эффект лечения	p=<0,0001		p=<0,0001		p=0,001	p=<0,0001
	Полная циторедукция+ХТ	Неполная циторедукция+ХТ	Полный ответ на ХТ 2-ой линии	Частичный ответ на ХТ 2-ой линии	Стабилизация болезни	Прогрессирование на фоне ХТ 2-ой линии
Событие	24/27 (88,8%)	18/20 (90%)	10/10 (100%)	31/34 (91,2%)	9/9 (100%)	7/7 (100%)
Медиана ВБП, мес.	18,0	9,0	13,0	10,0	8,0	3,0
	p=<0,0001		p=0,718		p=0,388	p=<0,0001

Рисунок 71 - Сравнительный анализ ВБП в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ в зависимости от объема повторной циторедукции или эффекта только ХТ 2-ой линии

У пациенток с наличием остаточной опухоли после повторной циторедукции в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ медиана ВБП и ПЖ равнялась 9,0 мес. и 27,0 мес. соответственно. В контрольной группе пациенток с сочетанной формой рецидива РЯ и со стабилизацией и прогрессированием болезни на фоне ХТ 2-ой линии медиана ВБП составила 8,0 мес. и 3,0 мес. соответственно, а медиана ПЖ - 28,0 мес. и 24,0 мес., соответственно (Рисунки 71-72).



Эффект лечения	p=0,001		p=0,018		p=0,049		p=0,010
	Полная циторедукция+ХТ	Неполная циторедукция+ХТ	Полный ответ на ХТ 2-ой линии	Частичный ответ на ХТ 2-ой линии	Стабилизация болезни	Прогрессирование на фоне ХТ 2-ой линии	
Событие	13/31 (41,9%)	19/27 (70,3%)	7/10 (70%)	26/34 (76,5%)	7/9 (77,8%)	7/7 (100%)	
Медиана ПЖ, мес.	60,0	27,0	37,0	31,0	28,0	24,0	
	p=0,416		p=0,181		p=0,848		

Рисунок 72 - Сравнительный анализ ПЖ в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ в зависимости от объема повторной циторедукции или эффекта только ХТ 2-ой линии

4.7 Однофакторный и многофакторный анализы параметров, влияющих на время без прогрессирования и продолжительность жизни в общей популяции больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников

Для того, чтобы идентифицировать параметры, оказывающие самостоятельное благоприятное влияние на ВБП и ПЖ всех включенных в исследование 214 больных, нами проведены однофакторный и многофакторный анализы. В таблице 29 представлен результат однофакторного анализа параметров, оказывающих влияние на ВБП в общей популяции больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ.

Таблица 29 - Однофакторный анализ прогностических параметров ВБП в общей популяции больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Параметр	P	HR (95% CI)
Возраст на момент рецидива (полных лет)	0,696	1 (0,98-1,01)

Стадия по FIGO: - I-IIIВ - IIIС- IV	0,014*	0,67 (0,48-0,92) 1
Объем первичной или интервальной циторедукции: -полная -неполная	<0,0001*	0,51 (0,37-0,70) 1
Гистологический тип: -серозная аденокарцинома -другие гистотипы	0,924	0,98 (0,57-1,66) 1
Степень злокачественности: -low grade -high grade	0,019*	0,59 (0,38-0,92) 1
Тип рецидива: -платиночувствительный -платинорезистентный	<0,0001*	0,16 (0,10-0,27) 1
ECOG на момент рецидива: - 0-1 - 2	<0,0001*	0,27 (0,16-0,46) 1
Характер прогрессирования: -локорегионарное -отдаленное	0,403	0,86 (0,60-1,23) 1
Тип прогрессирования: - опухолевый - опухолевый+маркерный	0,001*	0,45 (0,28-0,72) 1
Асцит: -нет -да	0,002*	0,49 (0,31-0,76) 1
Локализация рецидива: -изолированное поражение ЛУ -сочетанный рецидив в ЛУ и др. локализациях	<0,0001*	0,40 (0,29-0,56) 1

Тип лечения: -Хирургия+системная ХТ -Только ХТ 2-ой линии	<0,0001*	0,41 (0,30-0,56) 1
Тип лечения: -Полная повторная циторедукция+ системная ХТ -Неполная повторная циторедукция +ХТ -Только ХТ 2-ой линии	<0,0001* 0,006*	0,27 (0,19-0,39) 1,95 (1,22-3,13) 1
Схема ХТ 2-ой линии: -платиносодержащая -другие схемы	0,002*	0,49 (0,31-0,77) 1
Объективный ответ на ХТ 2-ой линии: -нет -да	<0,0001*	0,42 (0,28-0,62) 1
Количество рецидивных опухолевых узлов: - 1-5 - более 5 узлов	<0,0001*	0,38 (0,27-0,53) 1
Диаметр рецидивной опухоли: - до 5 см. - более 5 см.	0,279	0,81 (0,56-1,18) 1
BRCA статус: -BRCA 1/2 мутация -Дикий тип	0,529	0,88 (0,59-1,31) 1
Поддерживающая терапия: -да -нет	0,908	1,02 (0,71-1,48) 1

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$); HR – hazard ratio; 95% CI – 95% confidence interval

При однофакторном анализе на ВВП статистически значимое благоприятное влияние оказали следующие параметры: I-IIIВ стадия РЯ по FIGO, полная первичная/интервальная циторедукция, низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный рецидив РЯ, удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0-1 баллов) на момент рецидива, отсутствие маркерного рецидива и асцита на момент рецидива РЯ, изолированное поражение ЛУ при рецидиве РЯ, полная повторная циторедукция в комбинации с системной ХТ, наличие

менее 5 рецидивных узлов, платиносодержащие режимы ХТ 2-ой линии и объективный ответ на ХТ 2-ой линии. Прогностическое значение параметров, продемонстрировавших достоверное благоприятное влияние на ВБП при однофакторном анализе, в дальнейшем было изучено в рамках многофакторного анализа (Таблица 30). Регрессионная модель, полученная в результате выполнения многофакторного анализа, имела статистическую значимость ($\chi^2=163,140$; $p<0,0001$).

Таблица 30 - Результаты многофакторного анализа параметров, влияющих на ВБП в общей популяции больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Параметр	P	HR (95% CI)
Объем первичной или интервальной циторедукции:		
-полная	0,011*	0,63 (0,44-0,90)
-неполная		1
Тип рецидива:		
-платиночувствительный	<0,0001*	0,30 (0,18-0,52)
-платинорезистентный		1
Локализация рецидива:		
-изолированное поражение ЛУ	0,001*	0,55 (0,39-0,77)
-сочетанный рецидив в ЛУ и др. локализациях		1
Тип лечения:		
-Полная повторная циторедукция+системная ХТ	<0,0001*	0,29 (0,20-0,42)
-Неполная повторная циторедукция +ХТ	0,038*	1,66 (1,03-2,67)
-Только ХТ 2-ой линии		1
Объективный ответ на ХТ 2-ой линии:		
-нет	0,013*	0,60 (0,40-0,90)
-да		1

* - различия статистически значимы ($p<0,05$); HR – hazard ratio; 95% CI – 95% confidence interval

Полная первичная/интервальная циторедукция, платиночувствительный рецидив РЯ, изолированное поражение ЛУ при рецидиве РЯ, полная повторная циторедукция в комбинации с системной платиносодержащей ХТ, а также объективный ответ на ХТ 2-ой линии были определены как предикторы самостоятельного благоприятного влияния на ВБП при многофакторном анализе (Рисунок 73).

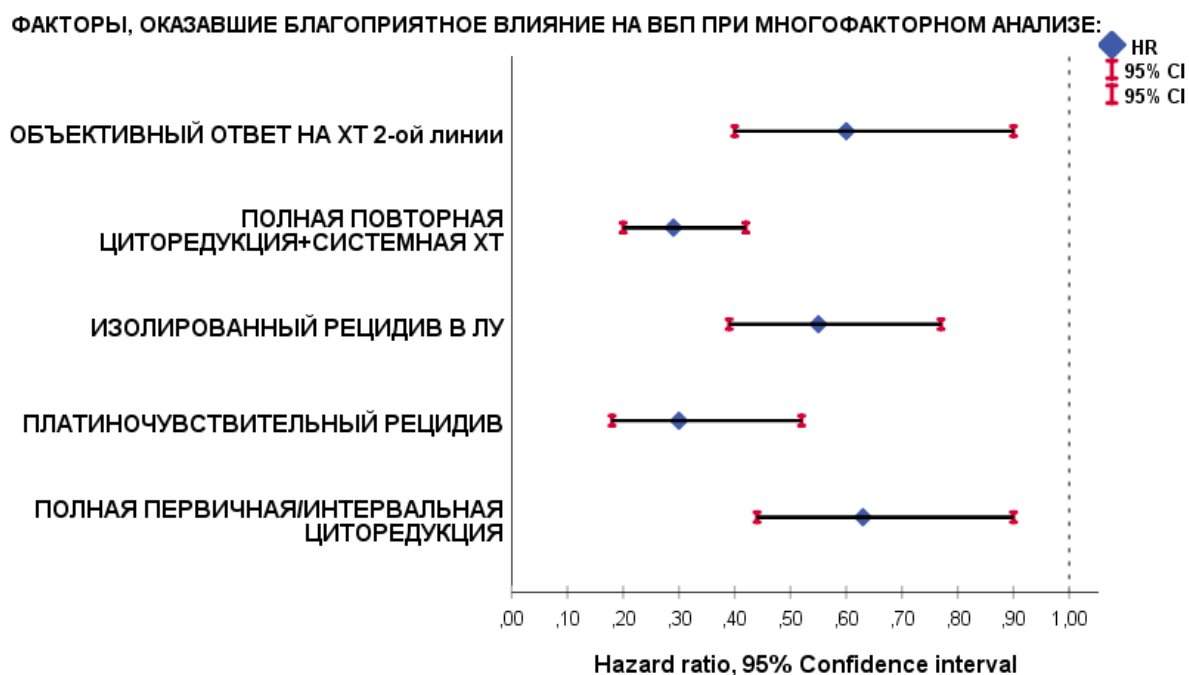


Рисунок 73 - Факторы, оказавшие благоприятное влияние на ВБП при многофакторном анализе в общей популяции больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Следующим шагом нами проведены одно- и многофакторный анализы параметров, которые также, вероятно, могли оказать влияние на ПЖ всех включенных в исследование 214-ти больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ. Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 31.

Таблица 31 - Однофакторный анализ прогностических параметров ПЖ в общей популяции больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Параметр	P	HR (95% CI)
Возраст на момент рецидива (полных лет)	0,653	1 (0,98-1,01)
Стадия по FIGO:		
- I-IIIВ	0,001*	0,52 (0,35-0,76)
- IIIС- IV		1
Объем первичной или интервальной циторедукции:		
-полная	<0,0001*	0,39 (0,27-0,56)
-неполная		1
Гистологический тип:		
-серозная аденокарцинома	0,543	0,83 (0,44-1,53)
-другие гистотипы		1
Степень злокачественности:		
-low grade	0,001*	0,36 (0,19-0,66)
-high grade		1

Тип рецидива: -платиночувствительный -платинорезистентный	<0,0001*	0,18 (0,11-0,30) 1
ЕСОГ на момент рецидива: - 0-1 - 2	<0,0001*	0,07 (0,04-0,12) 1
Характер прогрессирования: -локорегионарное -отдаленное	0,568	0,89 (0,59-1,34) 1
Тип прогрессирования: - опухолевый - опухолевый+маркерный	0,089	0,63 (0,37-1,07) 1
Асцит: -нет -да	<0,0001*	0,32 (0,20-0,51) 1
Локализация рецидива: -изолированное поражение ЛУ -сочетанный рецидив в ЛУ и др. локализациях	<0,0001*	0,46 (0,32-0,66) 1
Тип лечения: -Хирургия+системная ХТ -Только ХТ 2-ой линии	<0,0001*	0,51 (0,36-0,73) 1
Тип лечения: -Полная повторная циторедукция+ системная ХТ -Неполная повторная циторедукция +ХТ -Только ХТ 2-ой линии	<0,0001* 0,002*	0,29 (0,19-0,45) 2,06 (1,29-3,28) 1
Схема ХТ 2-ой линии: -платиносодержащая -другие схемы	<0,0001*	0,44 (0,28-0,70) 1
Объективный ответ на ХТ 2-ой линии: -нет -да	0,001*	0,48 (0,32-0,73) 1

Количество рецидивных опухолевых узлов: - 1-5 - более 5 узлов	<0,0001*	0,31 (0,22-0,45) 1
Диаметр рецидивной опухоли: - до 5 см. - более 5 см.	0,390	0,83 (0,54-1,27) 1
BRCA статус: -BRCA 1/2 мутация -Дикий тип	0,155	0,68 (0,40-1,16) 1
Поддерживающая терапия: -да -нет	0,427	1,20 (0,77-1,87) 1

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$); HR – hazard ratio; 95% CI – 95% confidence interval

Статистически значимым благоприятным влиянием на ПЖ при однофакторном анализе обладали такие параметры как: I-IIIВ стадия РЯ по FIGO, полная первичная/интервальная циторедукция, низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный рецидив РЯ, удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0-1 баллов) на момент рецидива, отсутствие асцита на момент рецидива РЯ, изолированное поражение ЛУ при рецидиве РЯ, полная повторная циторедукция в комбинации с системной ХТ, платиносодержащие режимы ХТ 2-ой линии, объективный ответ на ХТ 2-ой линии и наличие менее 5 рецидивных узлов. При изучении перечисленных выше параметров, в рамках многофакторного анализа получена регрессионная модель, имеющая статистическую значимость ($\chi^2=234,009$; $p < 0,0001$) (Таблица 32).

Таблица 32 - Результаты многофакторного анализа параметров, влияющих на ПЖ в общей популяции больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

Параметр	P	HR (95% CI)
Степень злокачественности: -low grade -high grade	0,042*	0,51 (0,27-0,98) 1
Объем первичной или интервальной циторедукции: -полная -неполная	0,007*	0,56 (0,36-0,86) 1

Тип рецидива: -платиночувствительный -платинорезистентный	<0,0001*	0,38 (0,23-0,66) 1
ECOG на момент рецидива: - 0-1 - 2	<0,0001*	0,11 (0,06-0,21) 1
Локализация рецидива: -изолированное поражение ЛУ -сочетанный рецидив в ЛУ и др. локализациях	0,043*	0,66 (0,44-0,98) 1
Тип лечения: -Полная повторная циторедукция+ системная ХТ -Неполная повторная циторедукция +ХТ -Только ХТ 2-ой линии	<0,0001* 0,012*	0,36 (0,22-0,57) 1,85 (1,15-2,99) 1

* - различия статистически значимы ($p < 0,05$); HR – hazard ratio; 95% CI – 95% confidence interval

Низкая степень злокачественности опухоли, полная первичная/интервальная циторедукция, платиночувствительный рецидив РЯ, удовлетворительный общий статус больных по шкале ECOG (0-1 баллов) на момент выявления рецидива, изолированное поражение ЛУ при рецидиве РЯ и полная повторная циторедукция в комбинации с системной ХТ оказали достоверное самостоятельное благоприятное влияние на ПЖ в общей популяции больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ при многофакторном анализе (Рисунок 74).

ФАКТОРЫ, ОКАЗАВШИЕ БЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ПЖ ПРИ МНОГОФАКТОРНОМ АНАЛИЗЕ:

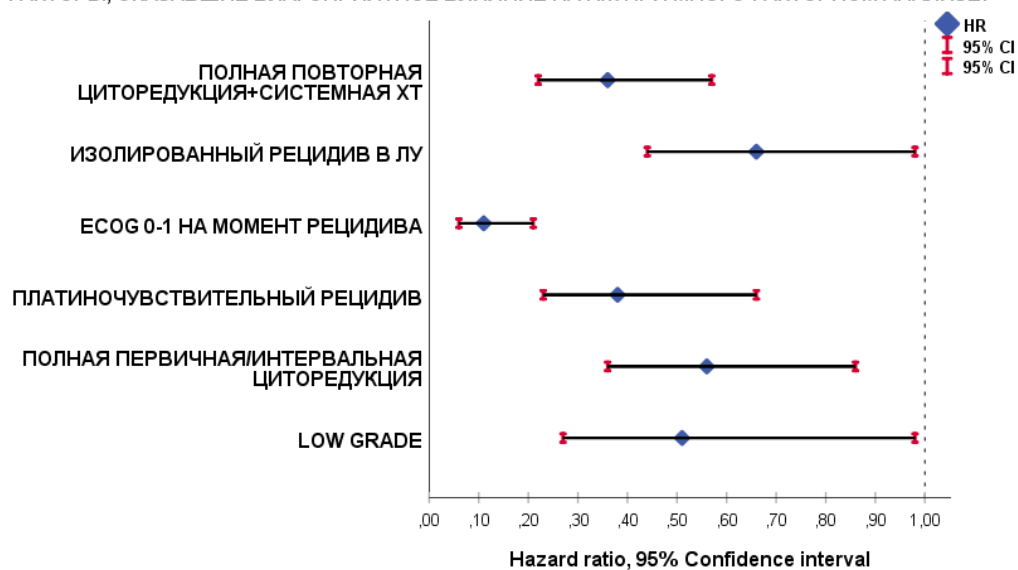


Рисунок 74 - Факторы, оказавшие благоприятное влияние на ПЖ при многофакторном анализе в общей популяции больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ

4.8. Обсуждение

Цель нашей работы включала ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения контрольной группы пациенток, которым, в связи с поражением ЛУ при рецидиве РЯ, проводилась только ХТ 2-ой линии без хирургического лечения и проведение сравнительного анализа с отдаленными результатами лечения больных, подвергнутых комбинированному лечению (хирургия+системная ХТ). Сравнительный анализ продемонстрировал явное преимущество в отдаленных результатах лечения при выполнении оперативного вмешательства без макроскопически определяемой остаточной опухоли - медиана ПЖ при достижении полной циторедукции равнялась 87,0 мес., тогда как медиана ПЖ у пациенток с наличием остаточной опухоли любого диаметра после повторной циторедуктивной операции была достоверно хуже, чем в контрольной группе больных, получивших только ХТ 2-ой линии без хирургического вмешательства при платиночувствительном рецидиве РЯ: 29,0 мес. против 36,0 мес., $p < 0,0001$. Та же самая тенденция отмечена и при анализе ВБП, при выполнении полной повторной циторедукции медиана ВБП была достоверно выше и составила 30,0 мес., а медиана ВБП у больных с неполной повторной циторедукцией была значимо хуже, чем в контрольной группе больных при платиночувствительном рецидиве РЯ: 10,0 мес. против 12,0 мес., $p = 0,011$. Преимущество полной повторной циторедуктивной операции+ХТ перед только системной ХТ 2-ой линии и худшие отдаленные результаты лечения пациенток, независимо от диаметра остаточной опухоли, после повторной циторедукции, чем у больных, получивших только платиносодержащую ХТ 2-ой линии по поводу 1-го платиночувствительного рецидива РЯ сообщены и в рандомизированных исследованиях DESKTOP III и SOC1/SGOG [28,80].

Медиана ВБП и ПЖ в контрольной группе больных с длительностью бесплатинового интервала > 6 мес. составила 12,0 мес. и 36,0 мес., соответственно, что сопоставимо с результатами исследований, посвященных лекарственному лечению платиночувствительного рецидива РЯ (Таблица 33).

Таблица 33 - Сравнение зарубежных исследований с результатами НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина посвященных лекарственному лечению платиночувствительного рецидива РЯ

Исследование	НМИЦО им. Н.Н. Блохина	Aghajanian С. и соавт. ⁸	Vergote I. и соавт. ⁷⁴	Coleman RL. и соавт. ²⁵
Медиана ВБП, мес.	12,0	8,4	9,0	13,8
Медиана ПЖ, мес.	36,0	32,9	29,1	42,2

* ВБП – время без прогрессирования; ПЖ – продолжительность жизни; мес. – месяцев

В контрольной группе больных, получивших только ХТ 2-ой линии без оперативного вмешательства по поводу изолированного поражения ЛУ (n=31) при рецидиве РЯ, объективный

ответ на ХТ 2-ой линии достигнут у 71% (22/31) пациенток, при этом полный объективный ответ зарегистрирован у 45,2% (14/31) пациенток, а частичный ответ наблюдался в 25,8% (8/31) случаев. Полученные результаты противоречат утверждению о том, что метастазы в лимфатических узлах при рецидиве РЯ являются химиорезистентными, как было опубликовано ранее [49], и подтвердило данные Gadducci и соавт. [33], а также Blanchard и соавт. [15], показавшие, что этот тип рецидива РЯ является химиочувствительным. Однако, даже при достижении полного или частичного объективного ответа на ХТ 2-ой линии отдаленные результаты лечения контрольной группы больных с изолированным рецидивом в ЛУ не превышали отдаленные результаты лечения исследуемой группы пациенток, подвергнутых полной повторной циторедукции в комбинации с системной ХТ: медиана ВБП составила 16,0 мес. и 11,0 мес. против 31,0 мес. в исследуемой группе больных, а медиана ПЖ – 74,0 мес. и 36,0 мес против 97,0 мес. соответственно.

В нашей работе, медиана ВБП и ПЖ контрольной группы пациенток с платинорезистентным рецидивом РЯ составила 7,0 мес. и 21,0 мес. соответственно (Таблица 34). Sehouli J. и соавт. [62] сообщили идентичные цифры показателей отдаленных результатов лечения больных с платинорезистентным рецидивом РЯ, где медианы ВБП и ПЖ равнялись 8,8 мес. и 21,1 мес., соответственно. Andres M Poveda [56] и соавт. в рандомизированном исследовании 3-ей фазы AURELIA сообщили, что медиана ВБП и ПЖ пациенток, получивших паклитаксел+бевацизумаб в связи с платинорезистентным рецидивом РЯ, составила 10,4 мес. и 22,4 мес. соответственно. В связи с чем, с целью целесообразности хирургического лечения при платинорезистентном рецидиве РЯ, нами проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения контрольной группы больных с исследуемой, который, как показано в таблице 34, продемонстрировал отсутствие значимых различий в отдаленных результатах лечения в обеих группах пациенток.

Таблица 34 - Сравнение зарубежных исследований с результатами НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, посвященных лекарственному лечению платинорезистентного рецидива РЯ

Исследование	НМИЦО им. Н.Н. Блохина	Sehouli J. и соавт.⁶²	Poveda AM. и соавт.⁵⁶
ВБП химиотерапия, мес.	7,0	8,8	10,4
ПЖ химиотерапия, мес.	21,0	21,1	22,4
ВБП хирургия, мес.	7,0	-	-
ПЖ хирургия, мес.	24,0	-	-

* ВБП – время без прогрессирования; ПЖ – продолжительность жизни; мес. – месяцев

Несмотря на ретроспективный дизайн и отсутствие четких критериев отбора в исследование, таких как AGO Score и Tian, нами впервые в мире произведен подгрупповой сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных с изолированным рецидивом в ЛУ и сочетанной формой рецидива РЯ, подвергнутых оперативному вмешательству в комбинации с системной ХТ с результатами лечения больных с изолированным рецидивом ЛУ и сочетанной формой рецидива РЯ, получивших только ХТ 2-ой линии без повторной циторедуктивной операции.

Таким образом, хирургическое лечение в комбинации с системной ХТ при рецидиве РЯ может быть рекомендовано только при возможности выполнения оперативного вмешательства без макроскопически определяемой остаточной опухоли и длительности бесплатинового интервала, превышающем 6 мес. с момента окончания первичного лечения. Во всех остальных случаях необходимо проведение только лекарственного лечения без повторной циторедукции, так как, согласно результатам нашего исследования, неполная повторная циторедуктивная операция+ХТ, а также хирургическое лечение больных при длительности бесплатинового интервала, не превышающем 6 мес., не приводит к улучшению отдаленных результатов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль хирургического лечения при изолированном рецидиве РЯ в ЛУ остается до конца неизученной и нерешенной проблемой по сей день, так как крупных исследований, посвященных данной тематике нет, за исключением небольшого количества опубликованных ретроспективных работ с небольшим размером выборки, в которых не производился анализ с группой сравнения, получивших только ХТ 2-ой линии без повторной циторедуктивной операции. В рандомизированных исследованиях 3-ей фазы DESKTOP III [28], GOG 213 [26] и SOC1/SGOG [80] не проводился подгрупповой анализ пациенток с изолированным рецидивом РЯ в ЛУ.

Несмотря на близкое топографо-анатомическое расположение тазовых ЛУ и яичников, наиболее часто при рецидиве РЯ наблюдалось поражение парааортальных ЛУ – у 39,3% (84/214) больных. Вторым и третьим по частоте поражения при рецидиве РЯ являлись тазовые ЛУ и симультанное поражение парааортальных и тазовых ЛУ – у 21% (45/214) и 10,3% (22/214) пациенток, соответственно. Полученные данные коррелируют с результатами других исследований [34,39,46].

Полная повторная циторедуктивная операция в подгруппе изолированного поражения ЛУ при рецидиве РЯ выполнена у 86,62% пациенток, идентичные цифры частоты полных циторедукций представлены в зарубежных работах – 81-100% [31,32,34,71]. Напротив, в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ частота полных циторедукций была низкой по сравнению с частотой полных циторедукций в рандомизированных исследованиях DESKTOP III и SOC1/SGOG и составила 53,4% против 74,2% и 76,7% соответственно, что подчеркивает важность тщательной селекции больных с высоким шансом достижения полной повторной циторедукции на предоперационном этапе посредством использования таких прогностических шкал, как AGO score, Tian или критериев MSKCC и участия мультидисциплинарной бригады хирургов-онкологов в зависимости от локализации рецидивных узлов. Хирургия при рецидиве РЯ представляет собой кропотливый и трудоемкий процесс, требующий постоянного совершенствования своих профессиональных навыков, а также умений и опыта выполнения расширенных и комбинированных оперативных вмешательств на органах брюшной полости и малого таза, в том числе сосудистых резекций при инвазии рецидивного узла в магистральные сосуды.

Анализ непосредственных результатов лечения в исследуемой группе показал, что хирургическое лечение больных с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ является безопасной, с меньшей продолжительностью циторедуктивной операции, минимальной кровопотерей, коротким сроком госпитализации, а также низкой частотой послеоперационных

осложнений 3-4 степени по Clavien-Dindo, в сравнении с сочетанной формой рецидива РЯ. Ни у одной пациентки в подгруппе изолированного рецидива в ЛУ не отмечена послеоперационная летальность, тогда как в подгруппе сочетанной формы рецидива РЯ 2 (3,4 %) из 58 больных умерли в течение 30 дней после операции от развившихся осложнений. Безопасность выполнения лимфодиссекции при изолированном рецидиве в ЛУ также сообщалась во всех ретроспективных зарубежных исследованиях [12,15,18,31-34,39,46,54,55,61,71], посвященных данной тематике, а непосредственные результаты лечения сочетанной формы рецидива РЯ сопоставимы с данными рандомизированных работ DESKTOP III и SOC1/SGOG [28,80].

Проведенный нами впервые в мире подгрупповой сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ и сочетанной формой рецидива РЯ, подвергнутых хирургическому лечению в комбинации с системной ХТ с отдаленными результатами лечения контрольной группы больных с изолированным рецидивом в ЛУ и сочетанной формой рецидива РЯ, получивших только ХТ 2-ой линии без оперативного вмешательства, продемонстрировал значимое преимущество хирургического лечения перед только системной ХТ 2-ой линии при условии достижения полной циторедукции и платиночувствительном рецидиве РЯ. В общей популяции пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ медиана ВБП и ПЖ у больных с полной повторной циторедукцией составила 30,0 мес. и 87,0 мес. против 12,0 и 36,0 мес. в контрольной группе больных. Полученные данные сопоставимы с результатами рандомизированных работ. Также в ретроспективном исследовании, опубликованном Petrillo и соавт. [55], куда включались пациентки с локализованным (менее 3-х очагов) перитонеальным, паренхиматозным и изолированным поражением ЛУ при платиночувствительном рецидиве РЯ, медиана ПЖ была достоверно выше и составила 69,0 мес. у пациенток, подвергнутых полной повторной циторедукции с послеоперационной платиносодержащей системной ХТ против 34,0 мес. в контрольной группе больных, получивших только ХТ 2-ой линии, однако, в этом исследовании не проводился подгрупповой сравнительный анализ.

Хирургическое лечение не показано при явной или сомнительной резектабельности рецидивной опухоли без макроскопически определяемой остаточной опухоли, так как наличие остаточной опухоли после повторной циторедуктивной операции, независимо от ее диаметра, ухудшает прогноз и отсрочивает начало системной ХТ. Отдаленные результаты лечения больных с неполной повторной циторедукцией были статистически значимо хуже, чем в контрольной группе больных, получивших только ХТ 2-ой линии без хирургического лечения при платиночувствительном рецидиве РЯ: медиана ПЖ составила 29,0 мес. против 36,0 мес., а медиана ВБП - 10,0 мес. против 12,0 мес. соответственно. Полученные данные сопоставимы с

результатами рандомизированных работ и метаанализа, опубликованного Min-Hyun В. и соавт. в феврале 2022 года [10].

Хирургическое лечение больных с платинорезистентным рецидивом РЯ не улучшает отдаленные результаты лечения, медиана ВВП и ПЖ пациенток, подвергнутых повторной циторедукции+ХТ, значимо не отличалась и составила 24,0 мес. и 7,0 мес. против 21,0 мес. и 7,0 мес. в контрольной группе больных. Идентичные цифры показателей отдаленных результатов лечения отметили в своей работе Sehouli J. и соавт. [62] и Andres M Poveda [56] и соавт.

У больных с изолированным рецидивом в ЛУ выполнение системной парааортальной и/или тазовой лимфодиссекции с соблюдением установленных анатомических границ диссекции является предпочтительным, в сравнении с селективной лимфодиссекцией только макроскопически пораженных ЛУ. Медианы ВВП и ПЖ в подгруппе системной лимфодиссекции были достоверно выше и составили 40,0 мес. и 102,0 мес. против 23,0 мес. и 56,0 мес. соответственно в подгруппе селективной лимфодиссекции. Стоит отметить, что ни у одной пациентки в подгруппе системной лимфодиссекции не наблюдался повторный рецидив в зоне оперативного вмешательства на лимфоколлекторах, в сравнении с подгруппой селективной лимфодиссекции. Идентичная тенденция наблюдалась и у больных с сочетанной формой рецидива РЯ. Преимущество в отдаленных результатах лечения при тотальной парааортальной и тазовой лимфодиссекции в сравнении с селективной лимфодиссекцией только макроскопически пораженных ЛУ при рецидиве РЯ также сообщалось в единственном ретроспективном исследовании, опубликованном Vogani и соавт. [18].

В нашем исследовании выполнение системной лимфодиссекции, полная повторная циторедукция, локализация рецидива в ЛУ, низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный тип рецидива и отсутствие маркерного рецидива РЯ обладали самостоятельным благоприятным влиянием на ВВП при многофакторном анализе параметров больных, прооперированных в связи с рецидивом РЯ. Благоприятное влияние на ПЖ локализации рецидива в ЛУ, полной повторной циторедукции, низкой степени злокачественности опухоли, платиночувствительного рецидива РЯ, а также удовлетворительного общего статуса (ECOG 0-1) на момент диагностики рецидива также было продемонстрировано при многофакторном анализе параметров в группе хирургического лечения.

У всех 51 (23,8%) из 214 пациенток с клинически пораженными ЛУ при первичном лечении, несмотря на полный объективный эффект на ХТ 1-ой линии, отмечен рецидив в исходно пораженных ЛУ, причем 34 (66,7%) из 51 пациентки с клинически пораженными ЛУ была выполнена лимфодиссекция при первичном лечении. Данное наблюдение демонстрирует

важность удаления метастатически пораженных ЛУ при первичном хирургическом вмешательстве, при условии ее выполнения без макроскопически определяемой остаточной опухоли и соблюдения установленных анатомических границ диссекции. J.K. Chan и соавт. в крупном исследовании, посвященном роли лимфодиссекции при распространенном первичном РЯ, сообщили, что у больных с макроскопически пораженными ЛУ выполнение системной лимфодиссекции было достоверно ассоциировано с лучшими отдаленными результатами лечения и коррелировало с количеством удаленных ЛУ [21].

Предоперационная ХТ при рецидиве РЯ ухудшает отдаленные результаты лечения: медиана ВВП и ПЖ пациенток в подгруппе предоперационной ХТ была хуже и составила 18,0 мес. и 42,0 мес. против 25,0 мес. и 72,0 мес. в подгруппе пациенток, которым проводилась только послеоперационная ХТ. Различия не достигли статистической значимости, возможно, из-за недостаточного количества больных, получивших ХТ до повторной циторедуктивной операции. Полученные результаты согласуются с данными наиболее крупного на сегодняшний день исследования, посвященного роли предоперационной ХТ при рецидиве РЯ - R. Van De Laag и соавт. сообщили, что отдаленные результаты лечения были достоверно хуже у больных, получивших ХТ до повторной циторедукии, чем у пациенток, получивших ее в послеоперационном режиме [73]. Негативное влияние предоперационной ХТ на отдаленные результаты лечения также было продемонстрировано авторами и при многофакторном анализе [73].

Анализ данных контрольной группы больных с изолированным рецидивом в ЛУ показал, что метастазы в ЛУ при рецидиве РЯ являются химиочувствительными и противоречит данным Morice P. и соавт., которые сообщили, что данный тип рецидива РЯ является химиорезистентным. Полный и частичный объективный ответ при анализе данных контрольной группы больных с изолированным рецидивом в ЛУ наблюдался в 45,2% (14/31) и 25,8% (8/31) случаев соответственно, а в общей популяции контрольной группы больных, частота объективного ответа составила 72,5% (66/91). Такие же результаты были получены в исследовании, опубликованном Gadducci и соавт. [33], где полный и частичный объективный ответ на ХТ 2-ой линии был зарегистрирован у 17 (39%) и 8 (18%) из 44 больных с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ, получивших только ХТ 2-ой линии без хирургического вмешательства.

Результаты многофакторного анализа в общей популяции всех включенных в исследование больных (n=214) с поражением ЛУ при рецидиве РЯ демонстрируют самостоятельное благоприятное влияние на ВВП следующих факторов: полная первичная/интервальная циторедукция, платиночувствительный рецидив РЯ, изолированное поражение ЛУ при рецидиве РЯ, полная повторная циторедукция в комбинации с системной

платиносодержащей ХТ и объективный ответ на ХТ 2-ой линии. На ПЖ при многофакторном анализе параметров всех включенных в исследование больных (n=214) самостоятельным достоверным благоприятным влиянием обладали: низкая степень злокачественности опухоли, полная первичная/интервальная циторедукция, платиночувствительный рецидив РЯ, удовлетворительный общий статус больных по шкале ECOG (0-1 баллов) на момент выявления рецидива, изолированное поражение ЛУ при рецидиве РЯ и полная повторная циторедукция в комбинации с системной ХТ. Полученные данные согласуются с результатами многофакторного анализа, представленного в исследовании, опубликованном Petrillo и соавт. [55].

Таким образом, согласно данным нашего анализа, хирургическое лечение в комбинации с системной послеоперационной платиносодержащей ХТ рекомендовано только при условии выполнения полной циторедукции и платиночувствительном рецидиве РЯ. Неполная повторная циторедукция независимо от диаметра остаточной опухоли нивелирует преимущество хирургического лечения.

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

подвергнутых неполной циторедукции и только ХТ 2-ой линии при платиночувствительном рецидиве РЯ.

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БПИ - бесплатиновый интервал
БРВ - безрецидивная выживаемость
ВВП - время без прогрессирования
ДИ (CI) - доверительный интервал
Др. - другие
Ед/мл - единиц на миллилитров
КТ - компьютерная томография
ЛУ - лимфатические узлы
Мес. - месяцев
МРТ - магнитно-резонансная томография
Мл. - миллилитров
Мм. - миллиметров
Н/д - нет данных
ОВ - общая выживаемость
ОР (HR) - относительный риск
ПЖ - продолжительность жизни
ПЭТ-КТ - позитронно-эмиссионная компьютерная томография
ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография
РЯ - рак яичников
См. - сантиметров
ХТ - химиотерапия
AGO - Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (онкогинекологическая ассоциация)
BRCA - breast cancer
ECOG - шкала оценки состояния онкологического больного
FIGO - Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (международная федерация гинекологии и акушерства)
GOG - Gynecologic Oncology Group (группа по изучению онкогинекологии)
PARP - Поли(АДФ-рибоза)-полимеразы
vs - versus (в сравнении)
RECIST - Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (критерии для оценки ответа опухоли на проводимое лечение)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов, М.И. Стандартизованные показатели онкоэпидемиологической ситуации 2015 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Евразийский онкологический журнал. – 2017. –5 (2) – С. 261–317.
2. Егенов, О.А. Парааортальная и тазовая лимфодиссекция в комбинированном лечении рецидива рака яичников с изолированным поражением лимфатических узлов: обзор литературы / О.А. Егенов, А.С. Тюляндина, Э.А. Сулейманов, И.С. Стилиди // Тазовая хирургия и онкология. – 2022. – 12 (1). – С. 58-66.
3. Егенов, О.А. Хирургическое лечение больных с рецидивами рака яичников: обзор литературы / О.А. Егенов, А.С. Тюляндина, И.С. Стилиди // Современная Онкология. – 2021. – 23 (4). – С. 638–644.
4. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018г. (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2019. – С. 250.
5. Мамажонов, Х.И. Комбинированные и расширенные операции при поражении забрюшинных лимфатических узлов у пациенток с рецидивами рака яичников / Х.И. Мамажонов, С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов и др. // Тазовая хирургия и онкология. – 2020. – 10 (2). – С. 11–8.
6. Нечушкина, В.М. Повторные циторедуктивные вмешательства при раке яичников / В.М. Нечушкина, К.Ю. Морхов, А.С. Тюляндина и др. // Злокачественные опухоли. – 2018. – 8 (3s1). – С. 42-46.
7. Тюляндин, С.А. Практические рекомендации по лечению рака яичников/первичного рака брюшины/рака маточных труб / С.А. Тюляндин, Л.А. Коломиец, К.Ю. Морхов и др. // Злокачественные опухоли. – 2020. – 10 (3s2). – С. 188–200.
8. Aghajanian, C. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer / C. Aghajanian, B. Goff, L.R. Nycum et al. // Gynecol. Oncol. – 2015. – 139 (1). – P. 10–16.
9. Al Rawahi, T. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer / T. Al Rawahi, A.D. Lopes, R.E. Bristow et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – Issue 2.
10. Baek, M.H. Secondary Cytoreductive Surgery in Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-Analysis / M.H. Baek, E.Y. Park, H.I. Ha et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2022.
11. Bell, D. The Cancer Genome Atlas Investigators. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma / D. Bell, A. Berchuck, M. Birrer et al. // Nature. – 2011. – 474 (7353). – P. 609–615.

12. Benedetti Panici, P. Bulky lymph node resection in patients with recurrent epithelial ovarian cancer: impact of surgery / P. Benedetti Panici, G. Perniola, R. Angioli et al. // *Int J Gynecol Canc.* – 2007. – 17 (6). – P. 1245–1251.
13. Berek, J.S. Consensus statements / J.S. Berek, K. Bertelsen, A. du Bois et al. // *Ann Oncol.* – 1999. – 10 (Suppl 1). – P. 87–92.
14. Berek, J.S. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer / J.S. Berek, N.F. Hacker, L.D. Lagasse et al. // *Obstet Gynecol.* – 1983. – 61 (2). – P. 189–193.
15. Blanchard, P. Isolated lymph node relapse of epithelial ovarian carcinoma: outcomes and prognostic factors. *Gynecol* / P. Blanchard, A. Plantade, C. Pages et al. // *Oncol.* – 2007. – 104 (1). – P. 41–45.
16. Bogani, G. A score system for complete cytoreduction in selected recurrent ovarian cancer patients undergoing secondary cytoreductive surgery: predictors- and nomogram-based analyses / G. Bogani, E. Tagliabue, M. Signorelli et al. // *J Gynecol Oncol.* – 2018. – 29 (3). – P. 40.
17. Bogani, G. Artificial intelligence weights the importance of factors predicting complete cytoreduction at secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer / G. Bogani, D. Rossetti, A. Ditto et al. // *J Gynecol Oncol.* – 2018. – 29 (5). – P. 66.
18. Bogani, G. The addition of lymphadenectomy to secondary cytoreductive surgery in comparison with bulky node resection in patients with recurrent ovarian cancer / G. Bogani, Roberti Leone, U. Maggiore et al. // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2018. – 143 (3). – P. 319–324.
19. Bristow, R.E. Combined PET/CT for detecting recurrent ovarian cancer limited to retroperitoneal lymph nodes. / R.E. Bristow, R.L. Guintoli, H.K. Pannu et al. // *Gynecol Oncol.* – 2005. – 99 (2). – P. 294–300.
20. Bristow, R.E. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis / R.E. Bristow, I. Puri, D.S. Chi // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – 112 (1). – P. 265–274.
21. Chan, J.K. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13918 patients / J.K. Chan, R. Urban, J.M. Hu et al // *Br. J. Cancer.* – 2007. – 96 (12). – P. 1817–1822.
22. Chen, Y. Is there an impact of ¹⁸F-FDG PET/CT on the surveillance and clinical management of recurrent ovarian cancer? Research based on a large sample in a single PET/CT center / Y. Chen, T. Chen, C. Zee et al. // *Nucl Med Commun.* – 2014. – 35 (4). – P. 347–352.
23. Chi, D.S. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma / D.S. Chi, K. McCaughy, J.P. Diaz et al. // *Cancer.* – 2006. – 106 (9). – P. 1933–1939.
24. Clavien, P.A. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P.A. Clavien, J. Barkun, M.L. de Oliveira et al. // *Ann Surg.* – 2009. – 250 (2). – P. 187–196.

25. Coleman, R.L. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial / R.L. Coleman, M.F. Brady, T.J. Herzog et al. // *Lancet Oncol.* – 2017. – 18 (6). – P. 779-791.
26. Coleman, R.L. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer / R.L. Coleman, N.M. Spirtos, D. Enserro et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – 381 (20). – P. 1929-1939.
27. Cowan, R.A. A comparative analysis of prediction models for complete gross resection in secondary cytoreductive surgery for ovarian cancer / R.A. Cowan, A.G. Eriksson, S.M. Jaber et al. // *Gynecol Oncol.* – 2017. – 145 (2). – P. 230–235.
28. Du Bois, A. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ ENGOT-ov20 / A. Du Bois, J. Sehouli, I. Vergote et al. // *ASCO.* – 2020. – abstr. 6000.
29. Eisenkop, S.M. Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a prospective study / S.M. Eisenkop, R.L. Friedman, H.J. Wang // *Cancer.* – 1995. – 76 (9). – P. 1606–1614.
30. Eisenkop, S.M. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma / S.M. Eisenkop, R.L. Friedman, N.M. Spirtos // *Cancer.* – 2000. – 88 (1). – P. 144–153.
31. Ferrero, A. Secondary cytoreductive surgery for isolated lymph node recurrence of epithelial ovarian cancer: a multicenter study / A. Ferrero, A. Ditto, G. Giorda et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2014. – 40 (7). – P. 891–898.
32. Fotiou, S. Secondary cytoreductive surgery in patients presenting with isolated nodal recurrence of epithelial ovarian cancer / S. Fotiou, T. Aliki, Z. Petros et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – 114 (2). – P. 178–182.
33. Gadducci, A. The clinical outcome of epithelial ovarian cancer patients with apparently isolated lymph node recurrence: a multicenter retrospective Italian study / A. Gadducci, S. Cosio, P. Zola et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – 116 (3). – P. 358–363.
34. Gallotta, V. Salvage lymphadenectomy in recurrent ovarian cancer patients: Analysis of clinical outcome and BRCA1/2 gene mutational status / V. Gallotta, M. Bruno, C. Conte et al. // *European Journal of Surgical Oncology.* – 2020. – 46 (7). – P. 1327-1333.
35. Gong, Y. Different imaging techniques for the detection of pelvic lymph nodes metastasis from gynecological malignancies: a systematic review and meta-analysis / Y. Gong, Q. Wang, L. Dong et al. // *Oncotarget.* – 2017. – 8 (8). – P. 14107–14125.
36. Han, S. Performance of pre-treatment ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for detecting metastasis in ovarian cancer: a systematic review

- and meta-analysis / S. Han, S. Woo, C.H. Suh, J.J. Lee // *J Gynecol Oncol.* – 2018. – 29 (6). – P. 98.
37. Harter, P. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the multicenter intergroup study DESKTOP II. A project of the AGO kommission OVAR, AGO study group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO / P. Harter, J. Sehouli, A. Reuss et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2011. – 21 (2). – P. 289–295.
38. Harter, P. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial / P. Harter, A. du Bois, M. Hahmann et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2006. – 13 (12). – P. 1702-1710.
39. Hollis, R.L. Clinical and molecular characterization of ovarian carcinoma displaying isolated lymph node relapse / R.L. Hollis, J. Carmichael, A.M. Meynert et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019 – 221 (3). – P. 245.e1–245.e15.
40. Janicke, F. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer / F. Jänicke, M. Hölscher, W. Kuhn et al. // *Cancer.* – 1992. – 70 (8). – P. 2129–2136.
41. Kitajima, K. Performance of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent ovarian cancer: comparison with integrated FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT / K. Kitajima, K. Murakami, E. Yamasaki et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2008. – 35 (8). – P. 1439–1448.
42. Kleppe, M. Understanding Lymphatic Drainage Pathways of the Ovaries to Predict Sites for Sentinel Nodes in Ovarian Cancer / M. Kleppe, A.C. Kraima, R.F. Kruitwagen et al. // *Int J Gynecol Cancer.* – 2015. – 25 (8). – P. 1405–1414.
43. Kubik-Huch, R.A. Value of (18F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma / R. A. Kubik-Huch, W. Dorffler, G.K. von Schulthess et al. // *Eur Radiol.* – 2000. – 10 (5). – P. 761–767.
44. Kuhn, W. Disease-adapted relapse therapy for ovarian cancer: results of a prospective study / W. Kuhn, B. Schmalfeldt, L. Pache et al. // *Int. J Oncol.* – 1998. – 13 (1). – P. 57–63.
45. Laas, E. Secondary complete cytoreduction in recurrent ovarian cancer: benefit of optimal patient selection using scoring system / E. Laas, M. Luyckx, M. De Cuypere et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2014. – 24 (2). – P. 238–246.
46. Legge, F. Epithelial ovarian cancer relapsing as isolated lymph node disease: natural history and clinical outcome / F. Legge, M. Petrillo, V. Adamo et al. // *BMC Canc.* – 2008. – 8. – P. 367.
47. Luvero, D. Treatment options in recurrent ovarian cancer: latest evidence and clinical potential / D. Luvero, A. Milani, J.A. Ledermann. // *Ther. Adv. Med. Oncol.* – 2014. – 6 (5). – P. 229-239.
48. McEvoy, A. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Female Pelvic Cavity* / A. McEvoy, M. Tetrokalashvili // *StatPearls.* – Treasure Island (FL). - 2020.

49. Morice, P. Are nodal metastases in ovarian cancer chemoresistant lesions? Analysis of nodal involvement in 105 patients treated with preoperative chemotherapy / P. Morice, F. Joulie, A. Rey et al. // *Eur J Gynaecol Oncol.* – 2004. – 25 (2). – P. 169–174.
50. Morris, M. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer / M. Morris, D.M. Gershenson, J.T. Wharton et al. // *Gynecol Oncol.* – 1989. – 34 (3). – P. 334–338.
51. Morris, M. Secondary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: nonresponders to first-line therapy / M. Morris, D.M. Gershenson, J.T. Wharton // *Gynecol Oncol.* – 1989. – 33 (1). – P. 1–5.
52. Munkarah, A. Secondary cytoreductive surgery for localized intraabdominal recurrences of epithelial ovarian cancer / A. Munkarah, C. Levenback, J.K. Wolk et al. // *Gynecol Oncol.* – 2001. – 81 (2). – P. 237–241.
53. Patch, A.M. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer / A.M. Patch, E.L. Christie, D. Etemadmoghadam et al. // *Nature.* – 2015. – 521 (7553). – P. 489–494.
54. Pergialiotis, V. Survival outcomes of ovarian cancer patients treated with secondary cytoreductive surgery for isolated lymph node recurrence: A systematic review of the literature / V. Pergialiotis, A. Androutsoua, E. Papoutsia et al. // *International Journal of Surgery.* – 2019. – 69. – P. 61–66.
55. Petrillo, M. Ovarian cancer patients with localized relapse: clinical outcome and prognostic factors / M. Petrillo, A. Fagotti, G. Ferrandina et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – 131 (1). – P. 36–41.
56. Poveda, A.M. Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: analysis by chemotherapy cohort of the randomized phase III AURELIA trial / A.M. Poveda, F. Selle, F. Hilpert et al. // *J Clin Oncol.* – 2015. – 33 (32). – P. 3836–3838.
57. Ramondetta, L.M. Lymphatic anatomy and physiology: Operative techniques in gynecologic surgery./ L.M. Ramondetta // *Operat Tech Gynecol Surg.* – 2001. – 6. – P. 7.
58. Robinson, W.R. Extraperitoneal metastases from recurrent ovarian cancer / WR. Robinson, J. Beyer, S. Griffin et al. // *Int. J Gynecol Cancer.* – 2012. – 22 (1). – P. 43–46.
59. Rock, J.A. *Te Linde's Operative Gynecology*, 9th ed. / J.A. Rock, H.W. Jone // Lippincott, Philadelphia. - 2003.
60. Sala, E. Recurrent ovarian cancer: use of contrast-enhanced CT and PET/CT to accurately localize tumor recurrence and to predict patients' survival / E. Sala, M. Kataoka, N. Pandit-Taskar et al. // *Radiology.* – 2010. – 257 (1). – P. 125–134.
61. Santillan, A. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer / A. Santillan, A.K. Karam, A.J. Li et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – 104 (3). – P. 686–690.

62. Sehouli, J. A phase II study of topotecan plus gemcitabine in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer after failure of first-line chemotherapy / J. Sehouli, D. Stengel, G. Oskay et al. // *Ann Oncol.* – 2002. – 13 (11). – P. 1749–1755.
63. Siegel, R.L. Cancer statistics / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* – 2017. – 67 (1). – P. 7–30.
64. Sugiyama, T. Detection of lymph node metastasis in ovarian carcinoma and uterine corpus carcinoma by preoperative computerized tomography or magnetic resonance imaging / T. Sugiyama, T. Nishida, K. Ushijima et al. // *J Obstet Gynaecol (Tokyo 1995).* – 1995. – 21 (6). – P. 551-556.
65. Tay, E.H. Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian cancer / E.H. Tay, P.T. Grant, V. GebSKI et al. // *Obstet Gynecol.* – 2002. – 99 (6). – P. 1008–1013.
66. Tempany, C. M. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities--report from the Radiological Diagnostic Oncology Group / C. M. Tempany, K. H. Zou, S. G. Silverman et al. // *Radiology.* – 2000. – 215 (3). – P. 761–767.
67. Therasse, P. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) / P. Therasse, E.A. Eisenhauer, J. Boqaerts et al. // *European journal of cancer.* – 2009. – 45 (2). – P. 228–247.
68. Tian, W.-J. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection / W.-J. Tian, D.S. Chi, J. Sehouli et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2012. – 19 (2). – P. 597–604.
69. Tian, W.-J. Surgery in recurrent epithelial ovarian cancer: benefits on Survival for patients with residual disease of 0.1–1 cm after secondary cytoreduction / W.J. Tian, R. Jiang, X. Cheng et al. // *J Surg Oncol.* – 2010. – 101 (3). – P. 244–250.
70. Tu, H. Treatment and prognostic analysis of ovarian cancer patients with isolated region of lymph node recurrence / H. Tu, H. Huang, Q.D. Huang et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2012. – 47 (12). – P. 928–933.
71. Uzan, C. Outcomes after combined therapy including surgical resection in patients with epithelial ovarian cancer recurrence(s) exclusively in lymph nodes / C. Uzan, P. Morice, A. Rey et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2004. – 11 (7). – P. 658–664.
72. Van De Laar, R. External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer / R. van de Laar, L.F.A. G. Massuger, T. Van Gorp et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – 137 (2). – P. 210–215.
73. Van De Laar, R. Surgery for recurrent epithelial ovarian cancer in the Netherlands: a population-based cohort study / R. van de Laar, R.F. Kruitwagen, J. IntHout et al. // *Int J Gynecol Cancer.* – 2016. – 26 (2). – P. 268–275.

74. Vergote, I. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study to Assess Efficacy and Safety of Weekly Farletuzumab in Combination With Carboplatin and Taxane in Patients With Ovarian Cancer in First Platinum-Sensitive Relapse / I. Vergote, D. Armstrong, G. Scambia et al. // *J Clin Oncol.* – 2016. – 34 (19). – P. 2271–2278.
75. Vinnicombe, S.J. Normal pelvic lymph nodes: evaluation with CT after bipedal lymphangiography / S.J. Vinnicombe, A.R. Norman, V. Nicolson et al. // *Radiology.* – 1995. – 194 (2). – P. 349–355.
76. Wagner, U. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients / U. Wagner, C. Marth, R. Largillier et al. // *Br J Cancer.* – 2012. – 107 (4). – P. 588–591.
77. Whitney, C.W. Gynecologic Oncology Group surgical procedures manual / C.W. Whitney, N. Spirto // Gynecologic Oncology Group, Philadelphia. – 2010.
78. Wilson, M.K. Fifth ovarian cancer consensus conference of the gynecologic cancer InterGroup: recurrent disease / M.K. Wilson, E. Pujade-Lauraine, D. Aoki et al. // *Ann Oncol.* – 2017. – 28 (4). – P. 727–732.
79. Yuan, Y. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis / Y. Yuan, Z.X. Gu, X.F. Tao et al. // *Eur J Radiol.* – 2012. – 81 (5). – P. 1002–1006.
80. Zang, R. A randomized phase III trial of secondary cytoreductive surgery in later recurrent ovarian cancer: SOC1/SGOG-OV2 / R. Zang, J. Zhu, T. Shi et al. // *ASCO.* – 2020. – abstr. 6001.