

Для цитирования: *Мамажонов Х.И., Никогосян С.О., Шевчук А.С.* Значение циторедуктивных операций при рецидивах рака яичников с изолированным поражением лимфатических узлов. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(3): 164–171. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-164-171.

For citation: *Mamajonov H.I., Nikoghosyan S.O., Shevchuk A.S.* The value of cytoreductive surgery for isolated lymph node recurrence of ovarian cancer. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(3): 164–171. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-164-171.

ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РЕЦИДИВАХ РАКА ЯИЧНИКОВ С ИЗОЛИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Х.И. Мамажонов, С.О. Никогосян, А.С. Шевчук

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: dr.hasanjon@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о роли циторедуктивных операций при комплексном лечении рецидивов рака яичников с изолированным поражением лимфатических узлов. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах PubMed, Gynecol Oncol, Medline, NCCN, Elibrary, включались публикации с января 2006 г. по март 2019 г. Из 87 найденных исследований 26 были использованы для написания систематического обзора. **Результаты.** В течение многих лет рак яичников остаётся ведущей причиной смертности от онкогинекологических заболеваний. Первоначальное лечение для IC–IV стадий рака яичников включает в себя хирургическую циторедукцию с последующей платиносодержащей химиотерапией. Лучшие результаты отмечаются у пациенток с достигнутой полной циторедукцией: многие авторы сообщили об увеличении общей выживаемости больных по мере увеличения полноты циторедукций. Несмотря на это, у большинства пациенток развиваются рецидивы заболевания, а отдаленные результаты лечения остаются неудовлетворительными: показатель общей 5-летней выживаемости составляет около 30 %. Частота поражения лимфатических узлов при рецидивах рака яичников достоверно не известна, по данным литературы, изолированные рецидивы этой локализации отмечаются у 5–32 % пациенток. На сегодняшний день вопрос о значимости выполнения и объеме лимфодиссекции при лечении рецидивов рака яичников остается открытым. В связи с этим в данной статье мы хотим представить имеющуюся доказательную базу, касающуюся роли вторичных циторедуктивных вмешательств при рецидивах рака яичников у пациенток с изолированным поражением лимфатических узлов. **Заключение.** Рецидивы рака яичников с изолированным поражением лимфатических узлов могут свидетельствовать о прогностически более благоприятном течении заболевания. Роль вторичной циторедукции в этом контексте остается до конца не изученной, но данная категория пациенток может быть одной из наиболее подходящих для хирургического лечения рецидивов рака яичников.

Ключевые слова: рак яичников, лимфодиссекция, циторедукция, метастазирование, платиночувствительные и платинорезистентные рецидивы.

THE VALUE OF CYTOREDUCTIVE SURGERY FOR ISOLATED LYMPH NODE RECURRENCE OF OVARIAN CANCER

H.I. Mamajonov, S.O. Nikoghosyan, A.S. Shevchuk

Gynecological Department, N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Health Ministry of Russia, Moscow, Russia
23, Kashirskoye Shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: dr.hasanjon@mail.ru

Abstract

The purpose of the study was to undertake a systematic literature review regarding the role of cytoreductive surgery in treatment of recurrent ovarian cancer, as well as to summarize available data on various current studies and estimate indications for secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer with isolated lymph node involvement. **Material and Methods.** The search for relevant sources was carried out in PubMed, Gynecol Oncol, Medline, NCCN, Elibrary systems; publications were included from January 2006 up to March 2019. Of the 87 studies found, 26 were used to write a systematic review. **Results.** Ovarian cancer (OC) remains the leading cause of death from gynecological cancer. The initial treatment for IC-IV stages of OC includes surgical cytoreduction followed by platinum-containing chemotherapy. The best outcomes are observed in patients, in whom complete cytoreduction has been achieved. Despite this fact, most patients develop relapses and the 5-year survival rate is about 30 %. The frequency of lymph node involvement in patients with recurrent OC is not reliably known; isolated lymph node recurrence is reported to occur in 5–32 % of patients. To date, the problem regarding the extent of lymph node dissection in treatment of OC recurrence is still unsolved. In our paper we review the available data concerning the role of secondary cytoreductive surgery for isolated lymph node recurrence of ovarian cancer. **Conclusion.** Isolated lymph node recurrence of ovarian cancer may indicate a more favorable prognosis and has a less aggressive pattern of OC relapse. The role of secondary cytoreduction in this context is not fully understood, but this category of patients may be one of the most suitable for surgical treatment of ovarian cancer recurrence.

Key words: ovarian cancer, lymph node dissection, cytoreduction, metastasis, platinum-sensitive and platinum-resistant recurrence.

Введение

Рак яичников (РЯ) занимает третье место в структуре онкогинекологической заболеваемости и лидирует в структуре смертности. В России в 2017 г. было диагностировано 14 567 новых случаев РЯ, 7685 пациенток умерли от этого заболевания [1]. Во многом такая ситуация обусловлена поздней диагностикой – более чем в 70 % случаев РЯ выявляется на распространенных стадиях. Это следствие естественного биологического течения заболевания, которому свойственны длительный бессимптомный период и способность опухолевых клеток распространяться по брюшной полости уже на ранних этапах опухолевой прогрессии [2]. Отсутствие эффективных программ раннего выявления РЯ усугубляет ситуацию: по данным рандомизированных исследований, скрининг не приводит к снижению смертности от этого заболевания [3].

Первоначальное лечение РЯ IC–IV стадий включает в себя хирургическое вмешательство с последующей платиносодержащей химиотерапией. При этом исход хирургического лечения в значительной степени определяет прогноз и отдаленные результаты лечения [4]. Лучшие результаты отмечаются у пациенток с достигнутой полной циторедукцией: многие авторы сообщили об увеличении общей выживаемости (ОВ) по мере увеличения доли больных с полными циторедукциями [5–7]. Несмотря на это, у большинства пациенток развиваются рецидивы заболевания, а отдаленные результаты лечения остаются неудовлетворительными: показатель 5-летней ОВ составляет около 30 % [2]. Это подчеркивает важность совершенствования подходов к лечению рецидивов РЯ.

Лимфатические узлы являются одним из «излюбленных» мест метастазирования РЯ: даже у

пациенток с клинически не измененными лимфатическими узлами в 55 % случаев отмечается их метастатическое поражение. При этом роль лимфодиссекции при распространенном раке яичников остается неизвестной. Крупные ретроспективные исследования показали улучшение ОВ при увеличении количества удаленных лимфатических узлов, но рандомизированное исследование LION (n=647) не подтвердило увеличения ОВ при выполнении систематической лимфодиссекции у пациенток с полной циторедукцией [8, 9]. Частота поражения лимфатических узлов при рецидивах РЯ достоверно не известна, по данным литературы, изолированные рецидивы этой локализации отмечаются у 5–32 % пациенток [10–15]. Настоящая статья посвящена изучению современной доказательной базы, касающейся роли вторичных циторедуктивных вмешательств при рецидивах рака яичников у пациенток с изолированным поражением лимфатических узлов.

Хирургическое лечение рецидивов рака яичников

Общепринятый подход к лечению рецидивов РЯ – проведение химиотерапии, выбор схемы лечения зависят от сроков, прошедших с момента окончания предыдущей линии химиотерапии, а также ряда индивидуальных особенностей пациенток. Чувствительность опухоли к платиновым препаратам – один из важнейших прогностических факторов при рецидивах РЯ, в качестве её суррогатного маркера используют длительность периода, прошедшего между завершением платиносодержащей химиотерапии («бесплатиновый интервал») и развитием рецидива заболевания. При бесплатиновом интервале >6 мес говорят о «платиночувствительных» рецидивах РЯ, при меньших интервалах – о

платинорезистентных или платинорезистентных рецидивах [4, 16]. Эта же классификация используется при определении показаний к хирургическому лечению рецидивов РЯ [17].

Результаты ряда исследований показали, что отдельные категории пациенток с рецидивами РЯ могут получить преимущество от выполнения вторичных циторедуктивных вмешательств, направленных на удаление рецидивной опухоли. Miller et al. (1989) и Jänicke et al. (1992) опубликовали результаты пионерских исследований в области хирургического лечения рецидивов РЯ. Ими было продемонстрировано, что выполнение вторичной циторедукции может улучшить результаты лечения пациенток в тех случаях, когда было выполнено полное удаление рецидивной опухоли. Кроме того, авторами была выявлена корреляция между выживаемостью больных и длительностью бесплатинового интервала. При сроках развития рецидива <12 мес с момента завершения платиносодержащей химиотерапии прогноз у пациенток был неблагоприятный, и они были признаны неподходящими кандидатами для вторичных циторедуктивных вмешательств [18, 19]. Результаты этих исследований, а также некоторых других работ послужили росту интереса к повторным циторедуктивным вмешательствам при РЯ.

Кому показано выполнение вторичных циторедукций? Группа AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie) занималась последовательной разработкой критериев отбора пациенток для выполнения вторичных циторедуктивных операций. В 2006 г. группой было опубликовано ретроспективное исследование DESKTOP I (n=267), в рамках которого был проведен анализ факторов, ассоциированных с достижением полной циторедукции при рецидивах РЯ. Выполнение полной вторичной циторедукции было ассоциировано со значительным увеличением ОБ пациенток по сравнению с больными с резидуальной опухолью любого размера (отношение шансов (ОШ) – 3,71;

p<0,0001). При многовариантном анализе факторами, ассоциированными с достижением полной циторедукции, были: общий статус пациентки по шкале ECOG 0 баллов (ОШ – 2,65; p<0,001), отсутствие асцита ≥500 мл (ОШ – 5,08; p<0,001), отсутствие резидуальной опухоли после первичной циторедукции (ОШ – 2,46; p<0,001) или стадия I/II РЯ по FIGO для пациенток, у которых отсутствовали данные о результатах первичного хирургического лечения и резидуальной опухоли (ОШ – 1,87; p=0,036) [20].

Проспективная валидация этих результатов была проведена той же группой в рамках исследования DESKTOP II (n=129), отбор пациенток в которое осуществлялся в соответствии с вышеперечисленными факторами, продемонстрировавшими значимость в многофакторном анализе. Участие пациенток с платинорезистентными рецидивами не допускалось. Результаты исследования DESKTOP II показали, что использование разработанной модели позволяет достаточно точно прогнозировать результаты вторичной циторедукции – полная вторичная циторедукция была достигнута у 110 (75 %) пациенток [17]. На основании результатов была создана шкала, получившая название AGO SCORE (табл. 1).

Результаты исследований DESKTOP I и II легли в основу рандомизированного исследования III фазы DESKTOP III, результаты которого были представлены в 2017 г. Отбор больных осуществлялся при помощи шкалы AGO Score. Не допускалось участие больных с платинорезистентными рецидивами заболевания. Пациентки с первым рецидивом РЯ рандомизировались в группу вторичной циторедукции или в группу отказа от её выполнения. Всем пациенткам рекомендовалось проведение платиносодержащей химиотерапии. В исследовании приняли участие 407 пациенток, группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. Частота достижения полной вторичной циторедукции составила 72,5 %.

Таблица 1/Table 1

Шкала AGO Score для отбора пациенток для выполнения вторичных циторедуктивных операций [17, 20]*

AGO Score Scale for patient selection for secondary cytoreductive surgery [17, 20]*

Безрецидивный интервал >6 мес (т.е. платиночувствительный рецидив);
Relapse-free interval > 6 months (i.e. platinum-sensitive relapse)

Общий статус по шкале ECOG 0 баллов
Overall ECOG status: 0 points

Полная первичная циторедукция или ранняя стадия заболевания (FIGO I/II);
Complete primary cytoreduction or early stage cancer (FIGO I / II)

Отсутствие асцита или его объем менее 500 мл
The absence of ascites or its volume is less than 500 ml

Примечание: * – пациентке может быть выполнена вторичная циторедукция при соответствии всем перечисленным пунктам (вероятность достижения полной циторедукции – 75 %).

Note: * – the patient may undergo secondary cytoreduction if all of the above items are met (the probability of achieving complete cytoreduction is 75 %).

Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 19,6 мес в группе вторичной циторедукции по сравнению с 14,0 мес в группе только химиотерапии (отношение рисков (ОР) – 0,66; $p < 0,001$). Было выявлено, что только полная вторичная циторедукция значительно улучшает результаты лечения: медиана ВБП в данной категории больных составила 21,2 мес по сравнению с 14,0 мес в группе химиотерапии (ОР – 0,56; $p < 0,0001$). Наличие любой резидуальной опухоли нивелировало благоприятное влияние вторичной циторедукции на отдаленные результаты лечения пациенток (ОР 0,98; $p = 0,89$). Данные по ОВ пациенток на данный момент не опубликованы [21].

С другой стороны, необходимо отметить, что результаты крупного рандомизированного исследования GOG-213 ($n = 485$) не подтвердили результатов исследования DESKTOP III. Результаты этой работы были представлены в 2018 г. Включались пациентки, которым, по мнению врачей-исследователей, могла быть выполнена полная вторичная циторедукция, однако четкие критерии включения отсутствовали. Рандомизация осуществлялась в группу вторичной циторедукции с последующей платиносодержащей химиотерапией или в группу только химиотерапии. Полная циторедукция была достигнута у 146 (68 %) пациенток. По результатам исследования медиана ОВ составила 53,6 мес в группе хирургического лечения по сравнению с 65,7 мес в группе только химиотерапии (ОР – 1,28); медиана ВБП – 18,2 мес и 16,5 мес соответственно (ОР – 0,88), различия не были статистически значимыми.

Полученные результаты ставят под сомнение значимость выполнения вторичных циторедукций. Тем не менее по причине отсутствия внятных критериев включения результаты исследования GOG-213 невозможно экстраполировать на других пациенток; оно также подвергается критике за ряд других факторов, которые могли исказить полученные результаты [22, 23]. Окончательные результаты исследования DESKTOP III должны прояснить роль вторичных циторедукций при РЯ. Кроме того, в настоящее время проходит еще одно рандомизированное исследование SOC1 (NCT01611766), посвященное изучению роли хирургического лечения при рецидивах РЯ. Его результаты ожидаются в 2021 г.

Повторимся, что в соответствии с современными представлениями кандидатами для выполнения вторичных циторедукций могут быть только пациентки с платиночувствительными рецидивами РЯ. Хирургическое удаление рецидивной опухоли должно создавать «плацдарм» для дальнейшей лекарственной терапии, что невозможно у больных с резистентными формами заболевания. Кроме того, вероятность достижения полной циторедукции при платинорефрактерном раке яичников минимальна [22]. Таким образом, повторные циторедуктив-

ные операции могут быть ценным инструментом при лечении рецидивов РЯ, однако следует принимать во внимание наличие принципа «все или ничего» – любая резидуальная опухоль после вторичной циторедукции нивелирует пользу от её проведения. Это подчеркивает важность тщательного отбора пациенток для выполнения вторичных циторедукций. Шкала, разработанная группой AGO, может быть основой для отбора больных для хирургического лечения рецидивов РЯ.

Рецидивы рака яичников с поражением лимфатических узлов

Как было отмечено выше, у 5–32 % пациенток при развитии рецидива РЯ отмечается изолированное поражение лимфатических узлов [10–15]. Пациентки с такими рецидивами РЯ могут быть «идеальными кандидатами» для выполнения вторичных циторедуктивных вмешательств, так как в этих случаях отсутствуют диффузный канцероматоз и поражение паренхимы внутренних органов, которые зачастую препятствуют достижению полной циторедукции. Изучению оптимальных подходов к лечению этой категории пациенток было посвящено несколько работ, основные результаты которых суммированы в табл. 2. Все перечисленные работы носили характер ретроспективных исследований.

Результаты наиболее крупного исследования, посвященного изучению оптимальных подходов в лечении РЯ у пациенток с изолированными рецидивами, были представлены M. Petrillo et al. в 2013 г. В анализ включались пациентки, у которых по данным радиографических исследований отмечалось метастатическое поражение только 1 анатомической зоны и не более 3 лимфатических узлов. Всего в исследование было включено 220 пациенток, из них у 76 (34,5 %) было выявлено изолированное поражение лимфатических узлов, у 81 (36,8 %) – брюшины, у 63 (28,7 %) – паренхиматозных органов. У 73 (33,2 %) пациенток была выполнена вторичная циторедукция, при этом в группе изолированного поражения лимфатических узлов или брюшины она выполнялась достоверно чаще, чем в группе пациенток с паренхиматозными метастазами (41 % по сравнению с 14 %, $p = 0,001$). Изолированное поражение парааортальных лимфатических узлов было выявлено в 60,3 % случаев, тазовых – в 22,2 %, тазовых и парааортальных – в 17,5 %.

Результаты исследования показали, что пациентки с изолированным поражением лимфатических узлов характеризуются наиболее благоприятным прогнозом. Медиана выживаемости пациенток после выявления рецидива составила 63 мес по сравнению с 41 мес среди пациенток с поражением брюшины и 24 мес при наличии паренхиматозных метастазов ($p = 0,001$). При выполнении полной вторичной циторедукции медиана выживаемости

Отдаленные результаты лечения рецидивов рака яичников с изолированным поражением лимфатических узлов

Long-term treatment outcomes of isolated lymph node recurrence of ovarian cancer

Авторы/ Authors	Поражение ЛУ/ Lymph node metastases	ВЦ (ПЦ)/ SC(CC)	Медиана ОБ/ Median OS	Медиана ОБ _p / Median OSR
P. Blancard et al. (n=27) [23]	З – 55,5 %, Н – 26 %, М – 14,8 %, Пах. – 11,1 %/ RP – 55.5 %, SC – 26 %, М – 14.8 %, I – 11.1 %	29,6 % (н/д)/ 29.6 % (no data)	68 мес/ 68 months	26 мес/ 26 months
C. Uzan et al. (n=12) [24]	П – 41,7 %; Т – 16,6 %; П + Т – 8,3 %/ РА – 41.7 %; P – 16.6 %; PA + P – 8.3 %	42,8 % (100 %)	114 мес/ 114 months	44 мес/ 44 months
A. Santillan et al. (n=25) [25]	П – 60 %; Пах. – 20 %, Т – 12 %/ РА – 60 %; I – 20 %; P – 12%	100 % (96 %)	61 мес/ 61 months	37 мес/ 37 months
F. Legge et al. (n=32) [13]	П – 43,7 %; Пах. – 6,2 %; М – 6,2 %; Т – 3,1 %/ РА – 43.7 %; I – 6.2 %; M – 6.2 %; P – 3.1 %	37,5 % (н/д)/ 37.5 % (no data)	109 мес/ 109 months	37 мес/ 37 months
A. Ferrero et al. (n=73) [26]	П – 50,7 %; Т – 28,8 %; П + Т – 12,3 %; Пах. – 4,1 %/ РА – 50.7 %; P – 28.8 %; PA + P – 12.3; I – 4.1 %	100 % (98,6 %)	104 мес/ 104 months	>60 мес/ >60 months
S. Fotiou et al. (n=21) [27]	П – 38%; Т – 19%; П + Т – 19%/ РА – 38%; P – 19%; PA + P – 19%	100% (81%)	66 мес/ 66 months	47 мес/ 47 months
M. Petrillo et al. (n=76) [14]	П – 60,3 %; Т – 22,2 %; П + Т – 17,5 %/ РА – 60.3 %; P – 22.2 %; PA + P – 17.5 %	41 %	н/д (no data)	63 мес/ 63 months

Примечание: ЛУ – лимфатические узлы; ВЦ – вторичная циторедукция; ПЦ – полная циторедукция; З – забрюшинные ЛУ (без уточнения); П – парааортальные ЛУ; Н – надключичные ЛУ; М – медиастинальные ЛУ; Пах. – паховые ЛУ; Т – тазовые ЛУ; ОБ – общая выживаемость; ОБ_p – ОБ после рецидива заболевания.

Note: LN – lymph nodes; SC – secondary cytoreduction; CC – complete cytoreduction; RP – retroperitoneal LN (without specification); PA – paraaortic LN; SC – supraclavicular LN; M – mediastinal LN; I – inguinal LN; P – pelvic LN; OS – overall survival; OSR – OS after relapse of the disease.

составляла 79 мес, 90 мес и 22 мес соответственно. Авторы не приводят данных по частоте развития хирургических осложнений, но пришли к выводу, что выполнение вторичной циторедукции у данной категории пациенток является эффективным и безопасным методом лечения [14].

A. Ferrero et al. в 2014 г. представили крупное ретроспективное исследование, в которое вошли результаты лечения пациентов в 5 итальянских онкологических центрах. Исследование было посвящено оценке эффективности хирургического лечения пациенток с изолированными рецидивами заболевания в лимфатических узлах. Включались пациентки с платиночувствительными рецидивами РЯ, у которых не было проявлений канцероматоза и асцита. Суммарно в анализ вошли данные 73 пациенток, из них у 37 (50,7 %) было отмечено поражение парааортальных лимфатических узлов, у 21 (28,8 %) – тазовых, у 9 (12,3 %) – тазовых и парааортальных, у 3 (4,1 %) – паховых и у 3 (4,1 %) – паховых и тазовых лимфатических узлов. Полная циторедукция была достигнута у 72 (98,6 %) пациенток.

Показатель 5-летней выживаемости от момента выявления рецидива составил 64 %. Авторами сообщалось о следующих хирургических осложнениях: кровопотеря, потребовавшая гемотрансфузии – 18 (24,6 %), ранение почечной вены – 1 (1,3 %), лимфедема – 1 (1,3 %), фибрилляция предсердий –

1 (1,3 %). Это свидетельствует об очень хороших результатах лечения этой категории больных, к сожалению, эта работа не включала контрольной группы для проведения прямого сравнения результатов лечения и оценки пользы от выполнения вторичной циторедукции [26].

Legge et al. в 2008 г. опубликовали результаты исследования, посвященного эффективности лечения пациенток (n=32) с изолированным поражением лимфатических узлов. Наиболее часто отмечалось поражение парааортальных лимфатических узлов – в 43,7 %, тазовых и парааортальных лимфатических узлов – в 2 (6,2 %), медиастинальных – в 2 (6,2 %), тазовых – в 1 (3,1 %), подмышечных – в 1 (3,1 %) наблюдении, еще в 3 (9,4 %) случаях было поражение лимфатических узлов других локализаций. Вторичная циторедукция была выполнена у 12 (37,5 %) пациенток, авторы не приводят данные о частоте достижения полной циторедукции. Медиана выживаемости после выявления рецидива составила 37 мес, медиана продолжительности жизни – 109 мес. Данные по частоте развития хирургических осложнений не приводятся [13].

Blanchard et al. сообщили о результатах лечения 27 пациенток с рецидивами РЯ с изолированным поражением лимфатических узлов. Наиболее часто отмечалось вовлечение забрюшинных – 15 (55,5 %), надключичных – 7 (26,0 %), медиастинальных – 5 (18,5 %) лимфатических узлов.

нальных – 4 (14,8%), подвздошных – 4 (14,8 %) и паховых – 3 (11,1 %) лимфатических узлов. Вторичная циторедукция была выполнена у 8 (29,6 %) пациенток. Медиана выживаемости после выявления рецидива составила 26 мес, медиана ОВ – 68 мес. Авторы работы не приводят данных по частоте достижения полной циторедукции и послеоперационным осложнениям [15].

А. Santillan et al. опубликовали результаты лечения 25 пациенток, прошедших хирургическое лечение по поводу рецидива РЯ, у которых было отмечено поражение парааортальных – 15 (60 %), паховых – 5 (20 %), тазовых – 3 (12 %), перикардальных – 1 (4 %), сочетанное поражение парааортальных и тазовых лимфатических узлов – 1 (4 %) наблюдение. Полная циторедукция была достигнута у 24 (96 %) пациенток. Медиана выживаемости после рецидива составила 37 мес, медиана ОВ – 61 мес. Не было зарегистрировано тяжелых осложнений хирургического лечения [25].

Fotiou et al. представили результаты лечения 21 пациентки, которым была выполнена вторичная циторедукция. Вовлечение парааортальных, тазовых, тазовых и парааортальных, паховых лимфатических узлов было выявлено в 8 (38 %), 4 (19 %), 4 (19 %), 4 (19 %) случаях соответственно, еще у 1 (5 %) пациентки было поражение лимфатических узлов другой локализации. Полная циторедукция была достигнута у 17 (81 %) пациенток. Медиана выживаемости после выявления рецидива составила 47 мес, медиана ОВ – 66 мес. У 1 пациентки было отмечено тяжелое кровотечение вследствие ранения левой почечной вены [27].

С. Uzan et al. опубликовали результаты лечения 12 пациенток с рецидивами РЯ с изолированным поражением лимфатических узлов. Вовлечение парааортальных, тазовых и парааортальных, паховых лимфатических узлов было выявлено в 5 (41,7 %), 2 (16,6 %), 1 (8,3 %), 1 (8,3 %) случае, еще у 3 (25,1 %) пациенток было поражение лимфатических узлов (ЛУ) другой локализации. Вторичная циторедукция была выполнена у 9 пациенток, которая во всех случаях носила характер полной циторедукции. Медиана выживаемости после выявления рецидива составила 44 мес, медиана ОВ – 114 мес [24].

Таким образом, анализ литературы показывает, что наиболее частой локализацией рецидивов у пациенток с РЯ с изолированным поражением ЛУ являются парааортальные лимфатические узлы (38–60 %). Вторичная циторедукция была выпол-

нена в полном объеме практически во всех случаях (81–100 %), что является очень хорошим результатом. Изолированные рецидивы РЯ характеризуются относительно благоприятным прогнозом, во многих исследованиях медиана ОВ пациенток составила >100 мес. Немногочисленность данных об осложнениях не позволяет достоверно оценить безопасность хирургического лечения этой категории больных.

Обсуждение

Лечение рецидивов РЯ – одна из наиболее актуальных проблем онкогинекологии. На данный момент они являются неизлечимыми, но правильно выбранная тактика лечения может позволить существенно улучшить прогноз заболевания, продлить продолжительность жизни пациенток и сохранить ее качество.

Роль вторичной циторедукции, несмотря на наличие двух крупных рандомизированных исследований DESKTOP III и GOG-213, остается спорной, но можно предположить, что для отдельных категорий пациенток её выполнение может оказывать благоприятный эффект на отдаленные результаты лечения. Достоверно известно то, что только полная вторичная циторедукция улучшает результаты лечения больных с рецидивами РЯ [21–23]. Выбор оптимального подхода к отбору пациенток для хирургического лечения рецидивов рака яичников не теряет своей актуальности.

С этой точки зрения рецидивы РЯ с изолированным поражением лимфатических узлов – уникальная клиническая ситуация. Отсутствие диффузного канцероматоза и поражения паренхимы внутренних органов делают возможным полное удаление опухолевой массы. В большинстве проведенных исследований частота полной циторедукции при изолированном поражении лимфатических узлов составляла $\geq 90\%$, при этом их авторы отмечали низкую частоту развития послеоперационных осложнений, хотя в большинстве работ отмечается неудовлетворительное качество репортирования осложнений хирургического лечения.

Рецидивы РЯ с изолированным поражением лимфатических узлов могут свидетельствовать о прогностически более благоприятном течении заболевания и менее агрессивном естественном течении. Роль вторичной циторедукции в этом контексте остается до конца не изученной, но данная категория пациенток может быть одной из наиболее подходящих для хирургического лечения рецидивов рака яичников.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].
2. Peres L.C., Cushing-Haugen K.L., Köbel M., Harris H.R., Berchuck A., Rossing M.A., Schildkraut J.M., Doherty J.A. Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage. J Natl Cancer Inst. 2019 Jan 1; 111(1): 60–68. doi: 10.1093/jnci/djy071.

3. Henderson J.T., Webber E.M., Sawaya G.F. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018; 319(6): 595–606. doi: 10.1001/jama.2017.21421.

4. NCCN Clinical Practice Guidelines. Ovarian Cancer [Internet]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf (cited 18.03.2019).

5. du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E., Harter P., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospec-

tively randomized phase 3 multicenter trials: By the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009 Mar 15; 115(6): 1234–44. doi: 10.1002/cncr.24149.

6. Chi D.S., Eisenhauer E.L., Zivanovic O., Sonoda Y., Abu-Rustum N.R., Levine D.A., Guile M.W., Bristow R.E., Aghajanian C., Barakat R.R. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol*. 2009 Jul; 114(1): 26–31. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.03.018.

7. Harter P., Muallem Z.M., Buhrmann C., Lorenz D., Kaub C., Hils R., Kommos S., Heitz F., Traut A., du Bois A. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011 Jun 1; 121(3): 615–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.02.014.

8. Harter P., Sehouli J., Lorusso D., Reuss A., Vergote I., Marth C., Kim J.W., Raspagliesi F., Lampe B., Aletti G., Meier W., Cibula D., Mustea A., Mahner S., Runnebaum I.B., Schmalfeldt B., Burges A., Kimmig R., Scambia G., Greggi S., Hilpert F., Hasenburg A., Hillemanns P., Giorda G., von Leffern I., Schade-Brittinger C., Wagner U., du Bois A. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med*. 2019 Feb 28; 380(9): 822–832. doi: 10.1056/NEJMoa1808424.

9. Chan J.K., Urban R., Hu J.M., Shin J.Y., Husain A., Teng N.N., Berek J.S., Osann K., Kapp D.S. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13 918 patients. *Br J Cancer*. 2007 Jun 18; 96(12): 1817–22. doi: 10.1038/sj.bjc.6603803.

10. Paik E.S., Lee Y.Y., Shim M., Choi H.J., Kim T.J., Choi C.H., Lee J.W., Kim B.G., Bae D.S. Timing and patterns of recurrence in epithelial ovarian cancer patients with no gross residual disease after primary debulking surgery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016 Dec; 56(6): 639–647. doi: 10.1111/ajo.12529.

11. Rauh L.R., Garcia C., Landen C.N. Do patterns of recurrence reveal the most crucial sites of debulking in ovarian cancer? *Gynecol Oncol*. 2017; 145: 117.

12. Gadducci A., Cosio S., Zizioli V., Notaro S., Tana R., Panattoni A., Sartori E. Patterns of Recurrence and Clinical Outcome of Patients With Stage IIIC to Stage IV Epithelial Ovarian Cancer in Complete Response After Primary Debulking Surgery Plus Chemotherapy or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery: An Italian Multicenter Retrospective Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Jan; 27(1): 28–36. doi: 10.1097/IGC.0000000000000843.

13. Legge F., Petrillo M., Adamo V., Pisconti S., Scambia G., Ferrandina G. Epithelial ovarian cancer relapsing as isolated lymph node disease: natural history and clinical outcome. *BMC Cancer*. 2008; 8: 367. doi: 10.1186/1471-2407-8-367.

14. Petrillo M., Fagotti A., Ferrandina G., Fanfani F., Costantini B., Vizzielli G., Pedone Anchora L., Nero C., Margariti P.A., Scambia G. Ovarian cancer patients with localized relapse: Clinical outcome and prognostic factors. *Gynecol Oncol*. 2013 Oct; 131(1): 36–41. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.06.020.

15. Blanchard P., Plantade A., Pagès C., Afchain P., Louvet C., Tournigand C., de Gramont A. Isolated lymph node relapse of epithelial ovarian carcinoma: Outcomes and prognostic factors. *Gynecol Oncol*. 2007; 104(1): 41–45. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.06.039.

16. Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Тюляндина А.С., Урманчиева А.Ф., Хохлова С.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 3(2): 145–155. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-145-155.

17. Harter P., Sehouli J., Reuss A., Hasenburg A., Scambia G., Cibula D., Mahner S., Vergote I., Reinthaller A., Burges A., Hancer L.,

Pölcher M., Kurzeder C., Canzler U., Petry K.U., Obermair A., Petru E., Schmalfeldt B., Lorusso D., du Bois A. Prospective Validation Study of a Predictive Score for Operability of Recurrent Ovarian Cancer: The Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A Project of the AGO Commission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Feb; 21(2): 289–95. doi: 10.1097/IGC.0b013e31820aaafd.

18. Jänicke F., Hölscher M., Kuhn W., von Hugo R., Pache L., Siwert J.R., Graeff H. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer*. 1992; 70(8): 2129–2136.

19. Morris M., Gershenson D.M., Wharton T. Second Cytoreductive Surgery in Epithelial Ovarian Cancer Nonresponders to First-Line Therapy. *Gyn Oncol*. 1989(33): 1–5. doi: 10.1016/0090-8258(89)90593-3.

20. Harter P., du Bois A., Hahmann M., Hasenburg A., Burges A., Loibl S., Gropp M., Huober J., Fink D., Schröder W., Muenstedt K., Schmalfeldt B., Emons G., Pfisterer J., Wollschlaeger K., Meerpohl H.G., Breitbach G.P., Tanner B., Sehouli J.; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Committee; AGO Ovarian Cancer Study Group. Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR Trial. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13(12): 1702–1710. doi: 10.1245/s10434-006-9058-0.

21. Du Bois A., Vergote I., Ferron G., Reuss A., Meier W., Greggi S., Lecuru F. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: the interim analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35(15 Suppl.): 5501. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5501.

22. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Тюляндина А.С., Николаенко Л.О., Танделов Р.К., Румянцев А.А., Абдурагимова З.Т., Гаджиев А.А., Кузнецов В.В., Нечушкин М.И., Файнштейн И.А., Тюляндин С.А. Повторные циторедуктивные вмешательства при раке яичников. Злокачественные опухоли. 2018; 8(3s1): 42–46. [Nechushkina V.M., Morkhov K.Yu., Tyulyandina A.S., Nikolaenko L.O., Tandelov R.K., Rummyantsev A.A., Abduragimova Z.T., Gadzhiev A.A., Kuznetsov V.V., Nechushkin M.I., Feinstein I.A., Tyulyandin S.A. Repeated cytoreductive interventions for ovarian cancer. Malignant tumours. 2018; 8(3s1): 42–46. (in Russian)].

23. Coleman R., Enserro D., Spirtos N., Herzog T.J., Sabbatini P., Armstrong D.K., Secord A.A. A Phase III Randomized Controlled Trial of Secondary Surgical Cytoreduction followed by Platinum-Based Combination Chemotherapy, With or Without Bevacizumab in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer: A NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 36(15_suppl): 5501. doi: 10.1200/JCO.2017.36.15_suppl.5501.

24. Uzan C., Morice P., Rey A., Pautier P., Camatte S., Lhomme C., Haie-Meder C., Duvillard P., Castaigne D. Outcomes After Combined Therapy Including Surgical Resection in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Recurrence(s) Exclusively in Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol*. 2004 Jul; 11(7): 658–64. doi: 10.1245/ASO.2004.11.023.

25. Santillan A., Karam A.K., Li A.J., Giuntoli R.2nd, Gardner G.J., Cass I., Karlan B.Y., Bristow R.E. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007; 104(3): 686–690. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.10.020.

26. Ferrero A., Ditto A., Giorda G., Gadducci A., Greggi S., Daniele A., Fusco L., Panuccio E., Scaffa C., Raspagliesi F., Sismondi P., Biglia N. Secondary cytoreductive surgery for isolated lymph node recurrence of epithelial ovarian cancer: A multicenter study. *Eur J Surg Oncol*. 2014 Jul; 40(7): 891–8. doi: 10.1016/j.ejso.2013.11.026.

27. Fotiou S., Alik T., Petros Z., Ioanna S., Konstantinos V., Vasiliki M., George C. Secondary cytoreductive surgery in patients presenting with isolated nodal recurrence of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2009 Aug; 114(2): 178–82. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.04.025.

Поступила/Received 10.05.2019
Принята в печать/Accepted 28.10.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мамажонов Хасан Икрамович, аспирант отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Никогосян Седа Овиковна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9995-1633. AuthorID (РИНЦ): 927440.

Шевчук Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9125-1811. AuthorID (РИНЦ): 699527.

ВКЛАД АВТОРОВ

Мамажонов Хасан Икрамович: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Никогосян Седя Овиковна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шевчук Алексей Сергеевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Khasan I. Mamajonov, MD, Postgraduate, Department of Combined Modality Approaches to the Treatment of Gynecological Cancers, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Health Ministry of Russia; Moscow, Russia

Seda O. Nikogosyan, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Combined Modality Approaches to the Treatment of Gynecological Cancers, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Health Ministry of Russia (Moscow, Russia).

Aleksey S. Shevchuk, MD, PhD, Head of Department of Combined Modality Approaches to the Treatment of Gynecological Cancers, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Health Ministry of Russia (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Khasan I. Mamajonov: concept design, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Seda O. Nikogosyan: analysis of the study results, critical revision for the important intellectual content.

Aleksey S. Shevchuk: analysis of the study results, critical revision for the important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.