

Хирургическое лечение больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников: непосредственные и отдаленные результаты

О.А. Егенов¹, А.С. Тюляндина^{1,2}, С.Н. Неред^{1,3}, А.Е. Калинин¹, А.С. Шевчук¹, П.П. Архири^{1,3},
Э.А. Сулейманов⁴, И.С. Стилиди^{1,5}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119992 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 123242 Москва, Баррикадная ул., 2/1, стр. 1;

⁴Министерство здравоохранения Чеченской Республики; Чеченская Республика, 364061 Грозный, ул. Чехова, 4;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Омар Алиевич Егенов egenov.omar@mail.ru

Цель исследования – анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения пациенток с поражением лимфатических узлов (ЛУ) при рецидиве рака яичников (РЯ), а также поиск прогностических факторов времени без прогрессирования (ВБП) и продолжительности жизни (ПЖ).

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены пациентки в возрасте до 75 лет, которым выполнялось хирургическое вмешательство по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2005 по 2020 г. Все пациентки ранее получили комбинированное лечение в связи с первично установленным диагнозом РЯ. Критерии исключения: наличие сопутствующей патологии в фазе декомпенсации, первично-множественные злокачественные опухоли и рецидивы неэпителиальных опухолей яичников. Производился анализ основных операционных характеристик, частоты послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo в течение 30 дней после операции, ВБП, ПЖ, а также параметров, оказывающих влияние на отдаленные результаты лечения.

Результаты. В исследование включены 123 пациентки: когорта изолированного поражения ЛУ ($n = 65$) и группа сочетанного рецидива в ЛУ и других анатомических локализациях ($n = 58$). Частота полных циторедукций была значимо выше в группе больных с изолированным рецидивом в ЛУ: 86,62 % против 53,4 % у пациенток с сочетанным рецидивом, $p < 0,0001$. Медиана продолжительности операции также была достоверно выше у пациенток с сочетанным рецидивом: 245 мин против 180 мин в когорте больных с изолированным рецидивом в ЛУ, $p < 0,0001$. Послеоперационные осложнения IIIВ степени чаще отмечались в группе сочетанного рецидива: 6,8 % против 1,5 % в группе изолированного рецидива в ЛУ, $p = 0,148$. Ни у одной пациентки в группе изолированного рецидива в ЛУ не зарегистрировано послеоперационной летальности, тогда как в группе сочетанного рецидива 2 (3,4 %) пациентки умерли после операции от развившихся осложнений. У пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ и сочетанным рецидивом РЯ медиана ВБП была достоверно выше при достижении полной циторедукции: 31,0 и 18,0 мес против 10,0 и 9,0 мес при неполной повторной циторедукции, $p < 0,0001$. У пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ и сочетанным рецидивом РЯ медиана ПЖ была идентично значимо выше при достижении полной повторной циторедукции: 97,0 и 60,0 мес против 34,0 и 27,0 мес при неполной циторедукции, $p < 0,0001$.

Выводы. Хирургическое лечение рецидивов РЯ оправдано только при условии возможности достижения полной циторедукции и платиночувствительном типе рецидива РЯ. Низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный тип рецидива, отсутствие маркерного рецидива РЯ, изолированный рецидив в ЛУ, полная повторная циторедукция и выполнение 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 балл) на момент выявления рецидива, изолированный рецидив в ЛУ и полная повторная циторедукция.

Ключевые слова: изолированный рецидив в лимфатических узлах, повторная циторедукция, парааортальная лимфодиссекция, тазовая лимфодиссекция, платиночувствительный рецидив, платинорезистентный рецидив

Для цитирования: Егенов О.А., Тюляндина А.С., Неред С.Н. и др. Хирургическое лечение больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников: непосредственные и отдаленные результаты. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(1):11–26. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-11-26.

Surgical treatment of patients with lymph node involvement in recurrent ovarian cancer: immediate and long-term results

O.A. Egenov¹, A.S. Tjulyandina^{1,2}, S.N. Nered^{1,3}, A.E. Kalinin¹, A.S. Shevchuk¹, P.P. Arkhiri^{1,3}, E.A. Suleymanov⁴, I.S. Stilidi^{1,5}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8 build. 2 Trubetskaya St., Moscow 119992, Russia;

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 build. 1 Barrikadnaya St., Moscow 123242, Russia;

⁴Ministry of Health of the Chechen Republic; 4 Chekhova St., Grozniy 364061, Chechen Republic;

⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia

Contacts: Omar Alievich Egenov egenov.omar@mail.ru

Objective: analysis of the immediate and long-term results of surgical treatment of patients with lymph node (LN) involvement in recurrent ovarian cancer (OC), as well as the search for prognostic factors for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

Materials and methods. The retrospective analysis included patients under the age of 75 who underwent surgery for recurrence of OC with LN involvement at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in the period from 2005 to 2020. All patients had previously received combined treatment due to a primary diagnosis of OC. Exclusion criteria: the presence of concomitant pathology in the decompensation phase, primary multiple malignant tumors and recurrences of non-epithelial ovarian tumors. The analysis of the main operational characteristics, the frequency of postoperative complications according to Clavien–Dindo within 30 days after surgery, PFS, OS, as well as parameters affecting the long-term results of treatment were performed.

Results. The study included 123 patients: a cohort of isolated lesions of the LN ($n = 65$) and a group of combined recurrence in the LN and other anatomical locations ($n = 58$). The frequency of complete cytoreduction was significantly higher in the group of patients with isolated recurrence in the LN: 86.62 % versus 53.4 % in patients with combined relapse, $p < 0.0001$. The median duration of the operation was also significantly higher in patients with combined recurrence: 245 min versus 180 min in a cohort of patients with isolated recurrence in the LN, $p < 0.0001$. Postoperative complications of grade III B were more often observed in the group of combined recurrence: 6.8 % versus 1.5 % in the group of isolated recurrence in the LN, $p = 0.148$. None of the patients in the group of isolated recurrence in the LN had postoperative mortality, while in the group of combined recurrence 2 (3.4 %) patients died after surgery from developed complications. In patients with isolated recurrence in the LN and combined recurrence of OC, the median PFS was significantly higher when complete cytoreduction was achieved: 31.0 months and 18.0 months versus 10.0 months and 9.0 months with incomplete repeated cytoreduction, $p < 0.0001$. In patients with isolated recurrence in the LN and combined recurrence of OC, the median OS was identically significantly higher when complete repeated cytoreduction was achieved: 97.0 months and 60.0 months versus 34.0 months and 27.0 months with incomplete cytoreduction, $p < 0.0001$.

Conclusion. Surgical treatment of recurrence of OC is justified only if it is possible to achieve complete cytoreduction and platinum-sensitive type of recurrence of OC. Low grade tumor, platinum-sensitive type of recurrence, absence of marker recurrence of OC, isolated recurrence in LN, complete repeated cytoreduction and lymphodissection were identified as predictors of PFS in multivariate analysis. The following factors had an independent favorable effect on OS in multivariate analysis: low tumor grade, platinum-sensitive type of recurrence, satisfactory overall status on the ECOG scale (0–1 points) at the time of detection of relapse, isolated recurrence in the LN and complete repeated cytoreduction.

Key words: isolated recurrence in the lymph nodes, repeated cytoreduction, para-aortic lymph node dissection, pelvic lymph node dissection, platinum-sensitive recurrence, platinum-resistant recurrence

For citation: Egenov O.A., Tjulyandina A.S., Nered S.N. et al. Surgical treatment of patients with lymph node involvement in recurrent ovarian cancer: immediate and long-term results. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(1):11–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-11-26.

Введение

Химиотерапия (ХТ) на сегодняшний день является стандартом лечения пациенток с рецидивом рака яичников (РЯ) [1]. Роль вторичной циторедукции при рецидиве РЯ и ее влияние на время без прогрессирования и продолжительность жизни активно обсуждаются в течение последних 30 лет. Исходя из данных крупного метаанализа [3] и систематического обзора группы Cochrane [4], пользу от вторичной циторедукции извлекают пациентки с платиночувствительным рецидивом РЯ (время с момента окончания первичного лечения >6 мес), резектабельным процессом по данным неинвазивных методов диагностики, отсутствием асцита, ограниченным количеством рецидивных опухолевых очагов, удовлетворительным соматическим статусом и при условии выполнения полной вторичной циторедукции.

Согласно результатам рандомизированных исследований III фазы DESKTOP III ($n = 407$) [5] и SOC1/SGOG ($n = 357$) [6], посвященных изучению роли оперативного вмешательства у больных с первым платиночувствительным рецидивом РЯ, выполнение полной вторичной циторедукции с последующей послеоперационной системной платиносодержащей ХТ приводит к пролонгации отдаленных результатов лечения по сравнению с только системной ХТ. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей продолжительности жизни (ПЖ) в когорте пациенток с полной вторичной циторедукцией и послеоперационной платиносодержащей ХТ была достоверно выше, чем в группе больных, которым проводилась только системная ХТ (медиана ВБП 21,2 мес против 14 мес, $p < 0,0001$; медиана ПЖ 53,7 мес против 46,0 мес соответственно, $p = 0,02$) [5]. Необходимо отметить, что наличие остаточной опухоли после вторичной циторедукции нивелировало преимущество в выживаемости у когорты больных, подвергнутых хирургическому лечению, что подчеркивает важность тщательной селекции пациенток перед планированием хирургического лечения с целью достижения полной повторной циторедукции. К сожалению, в этих исследованиях не проводился подгрупповой анализ пациенток с изолированным рецидивом РЯ в лимфатических узлах (ЛУ).

Изолированное поражение ЛУ при рецидиве РЯ до настоящего времени остается до конца не изученной проблемой. В международной литературе частота изолированного поражения ЛУ варьирует от 12 до 37 % [7]. Забрюшинные и тазовые ЛУ являются наиболее частой локализацией при рецидиве РЯ с изолированным поражением ЛУ [2, 8–11], а изолированный рецидив в паховых, средостенных, подмышечных или надключичных ЛУ носит казуистический характер. Рандомизированных исследований, посвященных данной тематике, нет, а опубликованные ретроспективные работы ограничены небольшим размером выборки и свидетельствуют, что изолированный рецидив РЯ

в ЛУ характеризуется менее агрессивным течением в сравнении с рецидивами других анатомических локализаций. Вследствие этого консенсус в данной области все еще отсутствует.

Целью нашего исследования является оценка безопасности и целесообразности хирургического лечения пациенток с поражением ЛУ при рецидиве РЯ, а также выявление прогностических факторов, оказывающих влияние на отдаленные результаты лечения, что позволит выделить особую группу больных с рецидивом РЯ.

Материалы и методы

Данное исследование основано на ретроспективном анализе базы данных пациенток, которым выполнялось хирургическое вмешательство по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2005 по 2020 г. Все пациентки ранее получили комбинированное лечение в связи с первично установленным диагнозом РЯ.

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.

Поражение ЛУ и других структур при рецидиве РЯ было диагностировано во время запланированного наблюдения, включавшего клинический осмотр, ультразвуковое исследование 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. Позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография назначались в случае клинического подозрения на рецидив РЯ или при повышении уровня СА-125 в 2 раза выше верхней границы нормы или своего наименьшего значения, зарегистрированного во время проводимого лечения, если во время лечения нормализации уровня СА-125 не было зафиксировано.

Прогрессирование заболевания расценивалось как локорегионарный рецидив при метастазах в регионарных ЛУ (забрюшинные и тазовые), по брюшине, капсуле печени, капсуле селезенки, в культе резецированного большого сальника или первично неудаленном большом сальнике и в зоне предыдущей операции. Остальные формы прогрессирования расценивались как отдаленное метастазирование. Если прогрессирование опухолевого процесса возникло на фоне ХТ 1-й линии или в течение 1-го месяца после ее завершения, рецидив определялся как платинорезистентный;

если время с момента окончания первичного лечения и до развития рецидива заболевания не превышало 6 мес — как платинорезистентный; при времени с момента окончания первичного лечения и до развития рецидива РЯ, превышающем 6 мес, — как платиночувствительный.

Проводился анализ основных операционных характеристик, типа вмешательства на лимфоколлекторах, частоты послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo [12] в течение 30 дней после операции, ВБП, ПЖ, а также параметров, оказывающих влияние на ВБП и ПЖ.

Под лимфодиссекцией подразумевались не только удаление макроскопически пораженных ЛУ, но и моблочная профилактическая диссекция всего лимфатического аппарата (лимфатических сосудов и узлов с окружающей жировой клетчаткой в пределах фасциальных футляров анатомической области, где возник рецидив). А лимфаденэктомия характеризовалась селективным удалением только макроскопически пораженных ЛУ. Полную циторедукцию констатировали при удалении всех макроскопически определяемых очагов опухоли, неполную циторедукцию — при наличии резидуальной опухоли любого диаметра.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM SPSS® Statistics v. 26) и программы Microsoft Excel® 2010. Время с момента окончания первичного лечения и до развития рецидива РЯ определялось как бесплатиновый интервал. Время без прогрессирования рассчитывалось с момента начала лечения рецидива РЯ до даты последнего наблюдения пациентки без признаков болезни, прогрессирования заболевания или смерти. Продолжительность жизни рассчитывалась с момента начала лечения рецидива РЯ до даты смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Случаи, когда пациентка не умерла и при этом не наблюдается прогрессирования заболевания, рассматривались как цензурированные события.

Описательная статистика количественных данных включала расчет медианы, а также минимального и максимального диапазона значений. Медианы сравнивали с использованием *t*-критерия Стьюдента и теста Манна–Уитни в зависимости от распределения признака. Описательная статистика качественных данных (порядковые и номинальные переменные) предусматривала расчет доли и представлена в виде *n* (%). При сравнении качественных данных использовался критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. При использовании данных статистических методов применялся 95 % доверительный интервал и значение двустороннего *p*. Статистически значимым различием считалось $p < 0,05$.

Анализ выживаемости проводился по методу Каплана–Мейера, сравнение групп больных по выживаемости — с помощью *log-rank*-теста. Для анализа

факторов, оказывающих статистически значимое благоприятное влияние на отдаленные результаты лечения, использовали регрессионный анализ Кокса, который предусматривал двухэтапный отбор переменных. На 1-м этапе проведен однофакторный анализ переменных, оказывающих благоприятное влияние на отдаленные результаты лечения. На 2-м этапе факторы, продемонстрировавшие достоверное благоприятное влияние на отдаленные результаты лечения при однофакторном анализе, были отобраны методом исключения по Вальду в рамках многофакторного анализа.

Результаты

Мы идентифицировали и включили в окончательный анализ данные 123 пациенток, прооперированных в связи с поражением ЛУ при рецидиве РЯ, которых впоследствии поделили на 2 основные группы: когорта изолированного поражения ЛУ ($n = 65$) и группа сочетанного рецидива в ЛУ и других анатомических локализаций ($n = 58$). Основные клинико-морфологические характеристики больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ представлены в табл. 1. Медиана возраста больных равнялась 56 (24–78) годам. У подавляющего большинства пациенток превалировала ПИС–IV стадия РЯ (60,2 %), аденокарцинома серозного гистологического типа (87,8 %) и высокая степень злокачественности опухоли (82,9 %).

Общий статус больных по шкале ECOG не превышал 2 баллов. В большинстве случаев (93,5 %) пациентки имели удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0–1 балл). В когорте сочетанного рецидива больных с общим статусом по шкале ECOG 2 было значимо больше, чем в когорте изолированного рецидива в ЛУ, — 12,1 и 1,5 % соответственно, $p = 0,036$.

Медиана бесплатинового интервала составила 18 мес в общей популяции пациенток. Длительный интервал (>12 мес) с момента окончания первичного лечения зарегистрирован у 65,9 % больных. У подавляющего большинства пациенток (90,2 %) развился платиночувствительный рецидив РЯ, платинорезистентный рецидив РЯ наблюдался только в 9,8 % случаев. В 19,5 % случаев не зарегистрирован маркерный рецидив РЯ, причем уровень маркера СА-125 достоверно чаще находился в пределах референсных значений у пациенток с изолированным поражением ЛУ (у 24,6 % больных), чем в когорте сочетанного рецидива (у 13,8 % пациенток), $p = 0,020$.

Диаметр рецидивной опухоли был достоверно больше в когорте сочетанного рецидива: медиана 37 мм против 29 мм в группе изолированного поражения ЛУ при рецидиве РЯ, $p = 0,018$. У 74,8 % больных в общей популяции диагностирован локорегионарный рецидив РЯ. Отдаленное прогрессирование в висцеральные органы и нерегионарные ЛУ развилось у 25,2 % пациенток.

Таблица 1. Характеристики больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников
Table 1. Characteristics of patients with lymph node lesions caused by recurrent ovarian cancer

Показатель Parameter	Все пациентки (n = 123) All patients (n = 123)	Изолированный рецидив в ЛУ (n = 65) Isolated LN recurrence (n = 65)	Сочетанный рецидив в ЛУ и других локализаций (n = 58) Recurrence in LN and other sites (n = 58)	p
Возраст, медиана, лет Median age, years	56 (24–75)	56 (38–71)	57 (24–75)	0,784
Статус по ECOG, n (%): ECOG performance status, n (%):				0,036*
0–1	115 (93,5)	64 (98,5)	51 (87,9)	
2	8 (6,5)	1 (1,5)	7 (12,1)	
Стадия по FIGO, n (%): FIGO stage, n (%):				0,793
I–IIIВ	49 (39,8)	26 (40,0)	23 (39,7)	
IIIС–IV	74 (60,2)	39 (60,0)	35 (60,3)	
Гистологический тип, n (%): Histological tumor type, n (%):				0,028*
серозная аденокарцинома serous adenocarcinoma	108 (87,8)	61 (93,8)	47 (81,0)	
другие гистотипы other types	15 (12,2)	4 (6,2)	11 (19,0)	
Степень злокачественности, n (%): Tumor grade, n (%):				0,712
низкая low	21 (17,1)	10 (15,4)	11 (19,0)	
высокая high	102 (82,9)	55 (84,6)	47 (81,0)	
Бесплатиновый интервал, медиана (диапазон), мес Median platinum-free interval (range), months	18 (1–186)	19 (3–140)	16 (1–186)	0,738
Бесплатиновый интервал (мес), n (%): Platinum-free interval (months), n (%):				0,713
<6	12 (9,8)	5 (7,7)	7 (12,1)	
6–12	30 (24,4)	16 (24,6)	14 (24,1)	
>12	81 (65,9)	44 (67,7)	37 (63,8)	
Тип прогрессирования, n (%): Type of progression, n (%):				0,020*
опухольный tumor	24 (19,5)	16 (24,6)	8 (13,8)	
опухольный + маркерный tumor + marker	82 (66,7)	45 (69,2)	37 (63,8)	
неизвестно unknown	17 (13,8)	4 (6,2)	13 (22,4)	
Максимальный диаметр рецидивного узла, медиана (диапазон), мм Median maximum diameter of the recurrent lesion (range), mm	32 (10–150)	29 (12–110)	37 (10–150)	0,018*
Асцит, n (%) Ascites, n (%)	14 (11,4)	4 (6,2)	10 (17,2)	0,049*
Локорегионарный рецидив, n (%): Locoregional recurrence, n (%):				0,322
изолированное поражение ЛУ only LN	51 (41,5)	51 (78,5)	–	
ЛУ + брюшина LN + peritoneum	29 (23,6)	–	29 (50)	
ЛУ + брюшина + капсула печени LN + peritoneum + hepatic capsule	6 (4,9)	–	6 (10,3)	
ЛУ + брюшина + в культе/первично неудаленном большом сальнике LN + peritoneum + stump/initially non-excised greater omentum	6 (4,9)	–	6 (10,3)	

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Все пациентки (n = 123) All patients (n = 123)	Изолированный рецидив в ЛУ (n = 65) Isolated LN recurrence (n = 65)	Сочетанный рецидив в ЛУ и других локализаций (n = 58) Recurrence in LN and other sites (n = 58)	p
Отдаленное прогрессирование, n (%): Distant metastases, n (%):	31 (25,2)	14 (21,5)	17 (29,3)	0,322
изолированное поражение нерегионарных ЛУ only non-regional LN	14 (11,4)	14 (21,5)	–	
ЛУ + метастазы в паренхиме органа LN + metastases in the organ parenchyma	4 (3,3)	–	4 (6,9)	
ЛУ + метастазы в паренхиме органа + брюшина LN + metastases in the organ parenchyma + peritoneum	5 (4,1)	–	5 (8,6)	
метастазы в нерегионарные ЛУ + брюшина metastases in non-regional LN + peritoneum	8 (6,5)	–	8 (13,8)	

*Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

*Differences are significant ($p < 0.05$).

Примечание. ЛУ – лимфатические узлы.

Note. LN – lymph nodes.

Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения. ХТ перед операцией по поводу рецидива РЯ с поражением ЛУ проведена 49 (39,8 %) из 123 больных. Подавляющему большинству пациенток повторная циторедукция выполнена при 1-м рецидиве – 103 (83,7 %) из 123 пациенток. Циторедуктивная операция при 2-м и 3-м рецидивах РЯ проведена 15 (12,2 %) и 5 (4,1 %) из 123 больных соответственно. Данной категории пациенток при обнаружении 1-го рецидива РЯ на 1-м этапе проводили 2 и более линии ХТ с последующим динамическим наблюдением и при выявлении последующего рецидива (2-го или 3-го) выполняли циторедуктивную операцию (табл. 2).

Частота полных циторедукций была значимо выше в группе больных с изолированным рецидивом в ЛУ: 86,62 % против 53,4 % у пациенток с сочетанным рецидивом, $p < 0,0001$. Необходимо подчеркнуть, что интраоперационно также количество рецидивных узлов в объеме 6 и более было больше в группе сочетанного рецидива – у 63,8 % пациенток против 10,8 % больных в когорте изолированного рецидива РЯ в ЛУ, $p < 0,0001$.

Уровень маркера СА-125 до повторной циторедукции достоверно не различался в обеих группах: медиана уровня СА-125 составила 69 Ед/мл в группе изолированного рецидива в ЛУ и 94 Ед/мл у пациенток с сочетанным рецидивом. Однако медиана уровня маркера СА-125 после повторной циторедукции была достоверно меньше в группе изолированного рецидива в ЛУ – 25 Ед/мл против 44 Ед/мл в группе сочетанного рецидива, $p = 0,041$.

Лимфодиссекция чаще всего выполнялась у пациенток с изолированным рецидивом РЯ в ЛУ – у 33 (50,7 %) из 65, $p = 0,009$. Напротив, у пациенток с сочетанным рецидивом наиболее часто выполняли лимфаденкэктомию – у 43 (74,1 %) из 58 больных.

Продолжительность операции была достоверно выше у пациенток с сочетанным рецидивом: медиана

245 мин против 180 мин в когорте больных с изолированным рецидивом в ЛУ, $p < 0,0001$. Медиана объема кровопотери аналогично была статистически значимо выше в группе больных с сочетанным рецидивом – 300 мл против 200 мл у пациенток с изолированным поражением ЛУ, $p = 0,002$.

Интраоперационные осложнения также значимо больше отмечены в когорте сочетанного рецидива: у 39,7 % пациенток против 9,2 % 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 %) пациентки из 58, $p < 0,0001$), потребовавшего гемотрансфузии при выполнении повторной циторедукции в группе сочетанного рецидива. Кроме того, у 1 (1,5 %) пациентки в группе изолированного рецидива в ЛУ зарегистрировано интраоперационное повреждение мочеочника, а у 2 (3,4 %) больных в группе сочетанного рецидива – нарушение целостности диафрагмы.

Релапаротомия по поводу развившихся послеоперационных осложнений проведена 5 (4,1 %) пациентам из 123. Длительность пребывания пациента в стационаре была значимо дольше в группе сочетанного рецидива: медиана 14 койко-дней против 8 койко-дней в когорте изолированного рецидива в ЛУ.

У 3,1 % больных в группе изолированного рецидива в ЛУ наблюдалось послеоперационное осложнение IIIA степени в виде лимфоцеле, сдавливавшего соседние органы и дренированного под ультразвуковым контролем без функциональных последствий. Осложнения IIIB степени чаще отмечались в группе сочетанного рецидива: 6,8 % против 1,5 % 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

Таблица 2. Характеристики хирургического лечения пациенток с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников
Table 2. Characteristics of surgical treatment of patients with lymph node lesions caused by recurrent ovarian cancer

Показатель Parameter	Все пациентки (n = 123) All patients (n = 123)	Изолированный рецидив в ЛУ (n = 65) Isolated LN recurrence (n = 65)	Сочетанный рецидив в ЛУ и других локализациях (n = 58) Recurrence in LN and other sites (n = 58)	p
Химиотерапия перед повторной циторедукцией, n (%): Chemotherapy before repeated cytoreductive surgery, n (%):				0,741
нет no	74 (60,2)	40 (61,5)	34 (58,6)	
да yes	49 (39,8)	25 (38,5)	24 (41,4)	
Повторная циторедукция, n (%): Repeated cytoreductive surgery, n (%):				0,145
при 1-м рецидиве at first recurrence	103 (83,7)	56 (86,2)	47 (81,0)	
при 2-м рецидиве at second recurrence	15 (12,2)	5 (7,7)	10 (17,2)	
при 3-м рецидиве at third recurrence	5 (4,1)	4 (6,2 %)	1 (1,7)	
Объем повторной циторедукции, n (%): Volume of repeated cytoreductive surgery, n (%):				<0,0001*
полная complete	87 (70,7)	56 (86,62)	31 (53,4)	
неполная incomplete	36 (29,3)	9 (13,8)	27 (46,6)	
Диаметр остаточной опухоли (мм), n (%): Residual tumor diameter (mm), n (%):				0,392
1–10	10/36 (27,8)	1/9 (11,1)	9/27 (33,3)	
>10	26/36 (72,2)	8/9 (88,9)	18/27 (66,7)	
Количество рецидивных узлов, n (%): Number of recurrent lesions, n (%):				<0,0001*
1–3	55 (44,7)	47 (72,3)	8 (13,8)	
4–5	24 (19,5)	11 (16,9)	13 (22,4)	
>5	44 (35,8)	7 (10,8)	37 (63,8)	
Уровень СА-125 до повторной циторедукции, медиана (диапазон), Ед/мл Median CA-125 before repeated cytoreductive surgery (range), U/mL	82,50 (5–2000,0)	69 (5–1350,0)	94 (8–2000,0)	0,183
Уровень СА-125 после повторной циторедукции, медиана (диапазон), Ед/мл Median CA-125 level after repeated cytoreductive surgery (range), U/mL	35 (4–1467)	25 (4–454)	44 (5–1467)	0,041*
Лимфодиссекция, n (%) Lymph node dissection, n (%)	48 (39,0)	33 (50,7)	15 (25,8)	0,009*
Лимфаденэктомия, n (%) Lymphadenectomy, n (%)	75 (60,9)	32 (49,2)	43 (74,1)	0,009*
Резекции смежных органов, n (%) Resection of adjacent organs, n (%)	75 (61,0)	21 (32,3)	54 (93,1)	<0,0001*
Стома, n (%) Stoma formation, n (%)	4 (3,3)	–	4 (6,9)	0,047*
Продолжительность операции, медиана (диапазон), мин Median surgery duration (range), min	220 (60–540)	180 (60–360)	245 (70–540)	<0,0001*
Кровопотеря, медиана (диапазон), мл Median blood loss (range), mL	300 (30–5000)	200 (30–5000)	300 (70–5000)	0,002*
Трансфузия кровезаменителей, n (%) Blood substitutes used, n (%)	26 (21,1)	5 (7,7)	21 (36,2)	<0,0001*

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Parameter	Все пациентки (n = 123) All patients (n = 123)	Изолированный рецидив в ЛУ (n = 65) Isolated LN recurrence (n = 65)	Сочетанный рецидив в ЛУ и других локализаций (n = 58) Recurrence in LN and other sites (n = 58)	p
Релапаротомия, n (%) Repeated laparotomy, n (%)	5 (4,1)	1 (1,5)	4 (6,9)	0,187
Число койко-дней в стационаре, медиана (диапазон) Median length of hospital stay (range), days	10	8 (8–12)	14 (8–30)	<0,0001*
Схема химиотерапии 2-й линии, n (%): Second-line chemotherapy, n (%):				
платиносодержащая platinum-based regimen	107 (87,0)	59 (90,8)	48 (82,8)	0,390
другие схемы other regimens	9 (7,3)	3 (4,6)	6 (10,3)	
не проводилась none	7 (5,7)	3 (4,6)	4 (6,9)	
Количество курсов химиотерапии 2-й линии, медиана (диапазон) Median number of second-line chemotherapy cycles (range)	6 (1–14)	6 (1–14)	6 (1–13)	0,820
Уровень СА-125 до начала химиотерапии 2-й линии, медиана (диапазон), Ед/мл Median CA-125 level before the initiation of second-line therapy (range), U/mL	45 (9–2400,0)	38 (9–490,0)	66 (10–2400,0)	0,031*
Уровень СА-125 после окончания химиотерапии 2-й линии, медиана (диапазон), Ед/мл Median CA-125 level before after completion of second-line therapy (range), U/mL	12 (4–502)	11 (4–133)	13 (5–502)	0,111

Примечание. ЛУ – лимфатические узлы. Различия статистически значимы ($p < 0,05$).
Note. LN – lymph nodes. *Differences are significant ($p < 0.05$).

как в группе сочетанного рецидива 2 (3,4 %) из 58 больных умерли в течение 30 дней после операции от развившихся осложнений (табл. 3).

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

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения. Медиана срока наблюдения в группе изолированного рецидива в ЛУ составила 42,0 (3,0–174,0) мес, в когорте сочетанного рецидива – 29,0 (0,7–118,0) мес. В анализ ВБП включены 103 пациентки, прооперированные при 1-м рецидиве, ПЖ оценена у всех 123 больных. Сравнительный анализ отдаленных результатов

хирургического лечения показал, что медиана ВБП была статистически значимо выше у пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ: 30 мес против 15 мес в когорте сочетанного рецидива, $p < 0,0001$. Однолетняя ВБП в обеих группах составила 87,5 и 62,2 % соответственно. Трехлетняя ВБП у больных с изолированным рецидивом в ЛУ и сочетанным рецидивом составила 37,3 и 11,6 % соответственно (рис. 1).

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 сочетанного рецидива, $p = 0,001$. Трехлетняя 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 (рис. 2).

На рис. 3 и 4 продемонстрирована значимость выполнения хирургического вмешательства без макроскопически определяемой остаточной опухоли при рецидиве РЯ: медиана ВБП была достоверно в 2 раза выше в обеих группах при достижении полной циторедукции в сравнении с неполной. У больных с изолированным рецидивом в ЛУ медиана ВБП составила

Таблица 3. Послеоперационные осложнения у пациенток с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников, n (%)
Table 3. Postoperative complications in patients with lymph node lesions caused by recurrent ovarian cancer, n (%)

Стадия послеоперационных осложнений по Clavien–Dindo Clavien–Dindo grade of postoperative complications	Все пациентки (n = 123) All patients (n = 123)	Изолированный рецидив в ЛУ (n = 65) Isolated LN recurrence (n = 65)	Сочетанный рецидив в ЛУ и других локализаций (n = 58) Recurrence in LN and other sites (n = 58)	p
Clavien–Dindo I: асимптомное лимфоцеле asymptomatic lymphocele	10 (8,1)	7 (10,8)	3 (5,2)	0,212
Clavien–Dindo II: лимфоррея lymphorrhea тромбоз вен нижних конечностей vein thrombosis in the lower extremities лимфедема нижних конечностей lower extremity lymphedema пневмония pneumonia атония мочевого пузыря bladder atony ишемия левой почки left kidney ischemia	30 (24,4) 18 (14,6) 6 (4,8) 2 (1,6) 1 (0,8) 2 (1,6) 1 (0,8)	18 (27,6) 11 (20,9) 4 (6,1) 2 (3,1) – – 1 (1,5)	12 (20,6) 7 (12,1) 2 (3,4) – 1 (1,7) 2 (3,4) –	0,244
Clavien–Dindo IIIA: лимфоцеле, потребовавшее дренирования lymphocele that required drainage	2 (1,6)	2 (3,1)	–	0,277
Clavien–Dindo IIIB: кишечная непроходимость intestinal obstruction кровотечение bleeding перфорация кишки intestinal perforation	5 (4,06) 2 (1,6) 2 (1,6) 1 (0,8)	1 (1,5) – – 1 (1,5)	4 (6,8) 2 (3,4) 2 (3,4) –	0,148
Clavien–Dindo V	2 (1,6)	–	2 (3,4)	0,220

Примечание. ЛУ – лимфатические узлы.
Note. LN – lymph nodes.

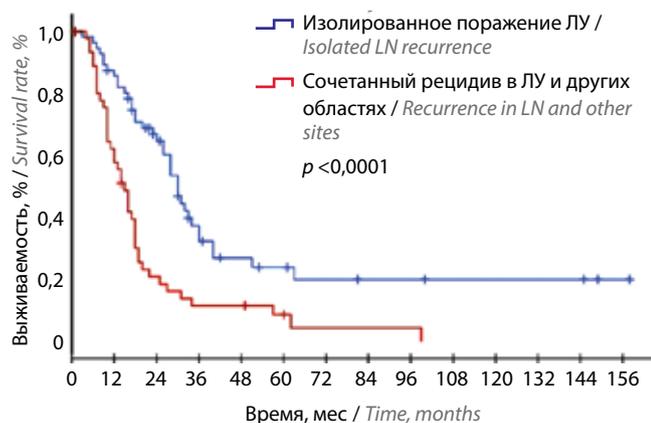


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования пациенток с изолированным поражением лимфатических узлов (ЛУ) и сочетанным рецидивом рака яичников

Fig. 1. Progression-free survival of patients with isolated lymph node (LN) recurrence of ovarian cancer

31,0 мес при полной циторедукции против 10,0 мес при неполной повторной циторедукции, $p < 0,0001$.

В группе сочетанного рецидива медиана ВБП равнялась 18,0 мес при достижении полной повторной

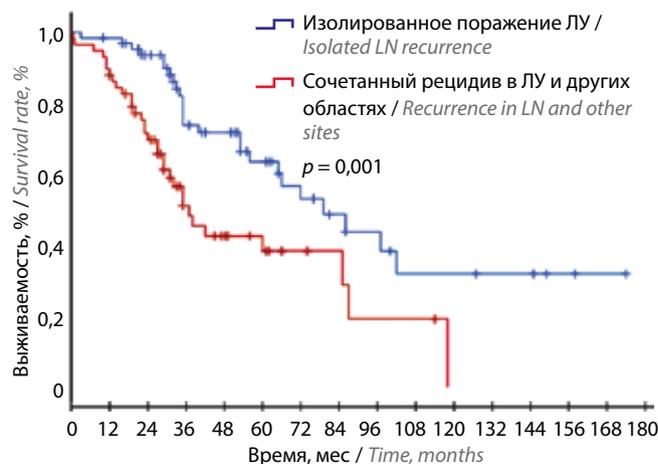


Рис. 2. Общая выживаемость пациенток с изолированным поражением лимфатических узлов (ЛУ) и сочетанным рецидивом рака яичников

Fig. 2. Overall survival of patients with isolated lymph node (LN) recurrence of ovarian cancer

циторедукции против 9,0 мес при неполной повторной циторедукции, $p < 0,0001$.

Идентичная тенденция отмечалась и при анализе ПЖ: медиана ПЖ была достоверно в 2 раза выше

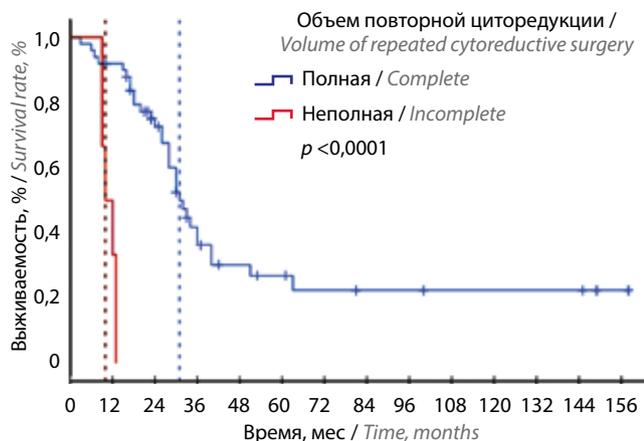


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования пациенток с изолированным рецидивом рака яичников в лимфатических узлах в зависимости от объема повторной циторедукции

Fig. 3. Progression-free survival of patients with isolated lymph node recurrence of ovarian cancer depending on the volume of repeated cytoreductive surgery

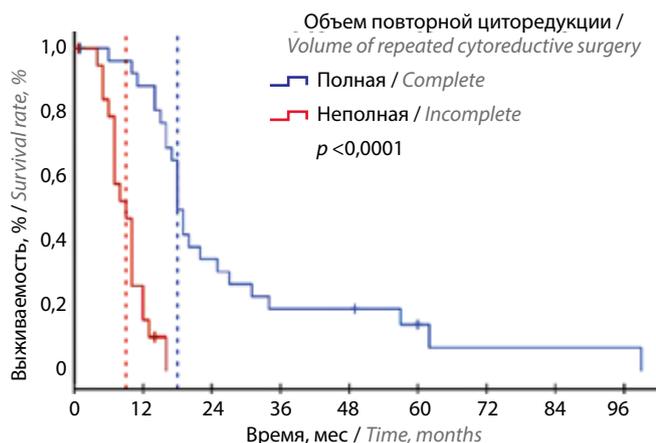


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования пациенток с сочетанным рецидивом в лимфатических узлах и других локализациях при рецидиве рака яичников в зависимости от объема повторной циторедукции

Fig. 4. Progression-free survival of patients with ovarian cancer recurrence in lymph nodes and other sites depending on the volume of repeated cytoreductive surgery

в обеих группах при достижении полной повторной циторедукции. У пациенток с изолированным поражением ЛУ медиана ПЖ составила 97,0 мес при достижении полной циторедукции против 34,0 мес при неполной циторедукции, $p < 0,0001$ (рис. 5).

В когорте сочетанного рецидива медиана ПЖ равнялась 60 мес при полной повторной циторедукции против 27,0 мес при неполной циторедукции, $p < 0,0001$ (рис. 6).

В группе больных, прооперированных в объеме неполной повторной циторедукции, диаметр остаточной опухоли не влиял на отдаленные результаты лечения. Медиана ВБП составила 8,0 мес в подгруппе больных с диаметром остаточной опухоли до 10 мм и 10,0 мес в подгруппе пациенток с диаметром остаточной опухоли > 10 мм, $p = 0,670$ (рис. 7).

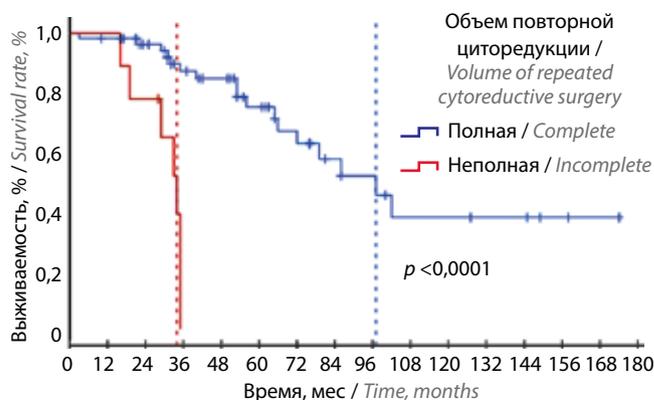


Рис. 5. Общая выживаемость пациенток с изолированным рецидивом рака яичников в лимфатических узлах в зависимости от объема повторной циторедукции

Fig. 5. Overall survival of patients with isolated lymph node recurrence of ovarian cancer depending on the volume of repeated cytoreductive surgery

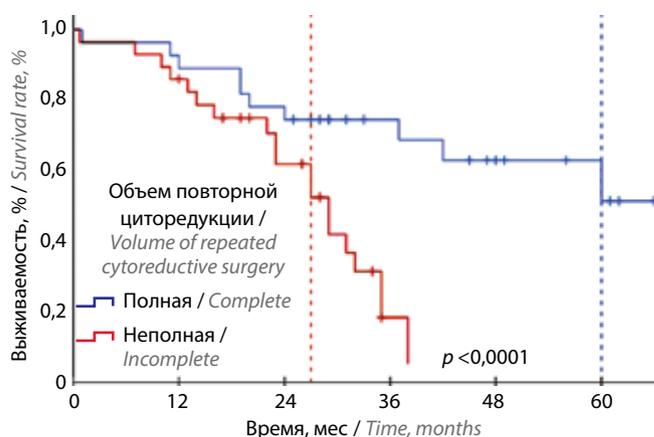


Рис. 6. Продолжительность жизни пациенток с сочетанным рецидивом рака яичников в лимфатических узлах и других анатомических локализациях в зависимости от объема повторной циторедукции

Fig. 6. Overall survival of patients with ovarian cancer recurrence in lymph nodes and other sites depending on the volume of repeated cytoreductive surgery

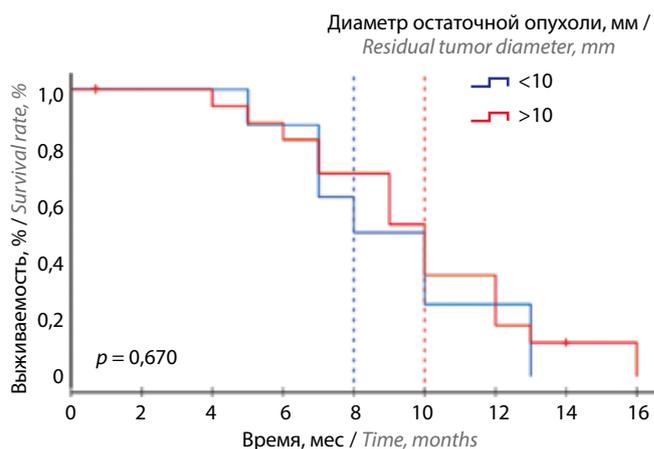


Рис. 7. Выживаемость без прогрессирования пациенток с неполной повторной циторедукцией в зависимости от диаметра остаточной опухоли

Fig. 7. Progression-free survival of patients who have had incomplete repeated cytoreductive surgery depending on the residual tumor diameter

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, $p = 0,794$ (рис. 8).

Далее мы провели анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от времени до возникновения рецидива. При развитии платинорезистентного рецидива медиана ВБП была статистически значимо ниже, чем при возникновении платиночувствительного рецидива: 7,0 мес при платинорезистентном рецидиве, 18,0 и 26,0 мес при длительности бесплатинового интервала 6–12 и >12 мес соответственно, $p < 0,0001$ (рис. 9).

Медиана ПЖ также была достоверно ниже при возникновении платинорезистентного рецидива и составила 24,0 мес против 65,0 и 86,0 мес при длительности бесплатинового интервала 6–12 и >12 мес соответственно, $p < 0,0001$ (рис. 10).

Кроме того, мы проанализировали отдаленные результаты лечения в зависимости от количества рецидивных опухолевых узлов. Медиана ВБП была значимо выше у пациенток с 1–3 рецидивными опухолевыми

узлами: 34,0 мес против 16,0 и 12,0 мес при наличии у больных 4–5 и >5 рецидивных опухолевых узлов соответственно, $p < 0,0001$ (рис. 11).

У пациенток с 1–3 рецидивными опухолевыми узлами медиана ПЖ была достоверно выше и составила 102,0 мес против 56,0 и 32,0 мес при наличии у больных 4–5 и >5 рецидивных опухолевых узлов соответственно, $p < 0,0001$ (рис. 12).

Факторы, влияющие на ВБП и ПЖ больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ. 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 время ВБП у 103 больных, прооперированных при 1-м рецидиве РЯ с поражением ЛУ.

Статистически значимым благоприятным влиянием на ВБП при однофакторном анализе обладали следующие параметры: полная первичная или интервальная

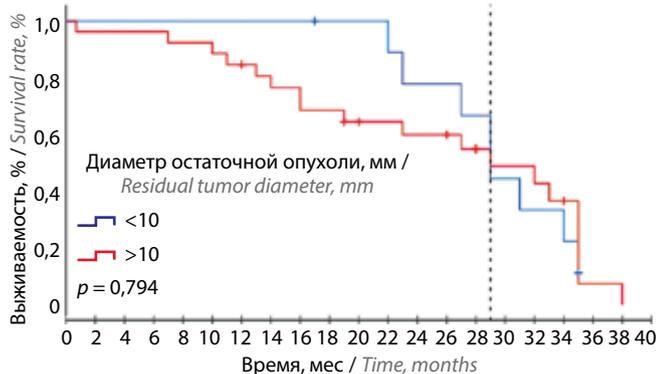


Рис. 8. Общая выживаемость пациенток с неполной повторной циторедукцией в зависимости от диаметра остаточной опухоли

Fig. 8. Overall survival of patients who have had incomplete repeated cytoreductive surgery depending on the residual tumor diameter

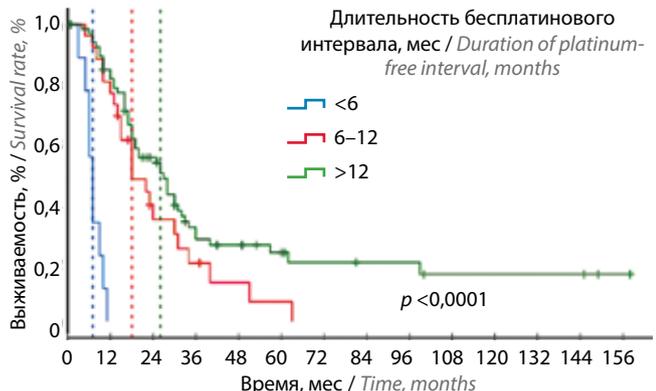


Рис. 9. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от длительности бесплатинового интервала у пациенток с рецидивом рака яичников

Fig. 9. Progression-free survival of patients with recurrent ovarian cancer depending on the duration of platinum-free interval

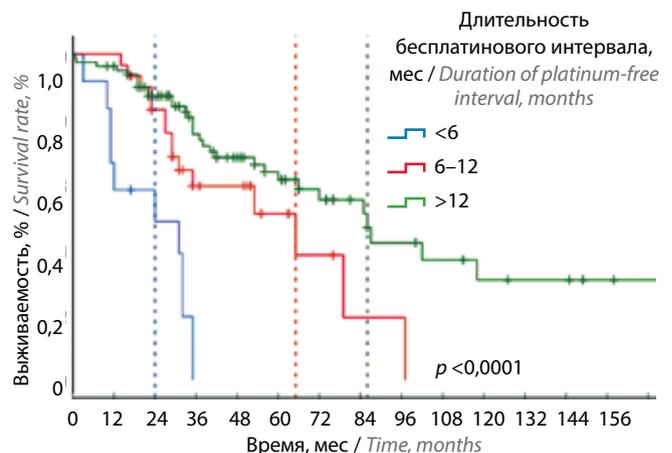


Рис. 10. Общая выживаемость в зависимости от длительности бесплатинового интервала у пациенток с рецидивом рака яичников

Fig. 10. Overall survival of patients with recurrent ovarian cancer depending on the duration of platinum-free interval

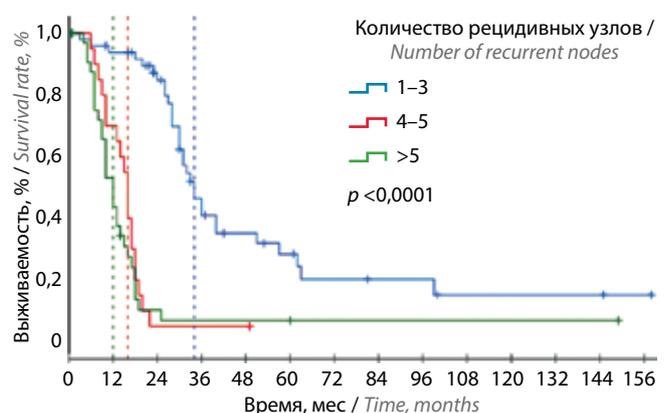


Рис. 11. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от количества опухолевых узлов у пациенток с рецидивом рака яичников

Fig. 11. Progression-free survival of patients with recurrent ovarian cancer depending on the number of recurrent nodes

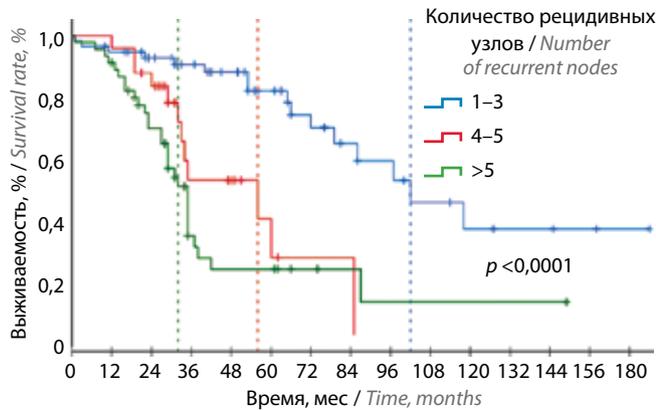


Рис. 12. Общая выживаемость в зависимости от количества опухолевых узлов у пациенток с рецидивом рака яичников

Fig. 12. Overall survival of patients with recurrent ovarian cancer depending on the number of recurrent nodes

циторедукция ($p = 0,010$; отношение рисков (ОР) 0,55; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,35–0,87), низкая степень злокачественности опухоли ($p = 0,033$; ОР 0,54; 95 % ДИ 0,31–0,95), платиночувствительный тип рецидива ($p < 0,0001$; ОР 0,08; 95 % ДИ 0,03–0,18), удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0–1 балл) на момент рецидива ($p = 0,002$; ОР 0,24; 95 % ДИ 0,10–0,59), отсутствие маркерного рецидива РЯ (уровень СА-125 в пределах референсных значений при выявлении опухолевого рецидива РЯ) ($p = 0,002$; ОР 0,36; 95 % ДИ 0,19–0,68), отсутствие асцита ($p = 0,002$; ОР 0,31; 95 % ДИ 0,16–0,65), изолированный рецидив в ЛУ ($p < 0,0001$; ОР 0,40; 95 % ДИ 0,26–0,63), полная повторная циторедукция ($p < 0,0001$; ОР 0,07; 95 % ДИ 0,03–0,14), выполнение лимфодиссекции ($p < 0,0001$;

ОР 0,31; 95 % ДИ 0,19–0,51) и количество рецидивных узлов < 5 ($p < 0,0001$; ОР 0,32; 95 % ДИ 0,20–0,51). Далее в рамках многофакторного анализа было изучено предиктивное значение продемонстрировавших значимость в однофакторном анализе параметров (рис. 13).

Регрессионная модель, полученная в результате выполнения многофакторного анализа, имела статистическую значимость ($\chi^2 = 143,786$; $p < 0,0001$). Как показано на рис. 13, самостоятельное благоприятное влияние на ВБП при многофакторном анализе оказали такие параметры, как низкая степень злокачественности опухоли ($p = 0,025$; ОР 0,45; 95 % ДИ 0,23–0,91), платиночувствительный тип рецидива ($p < 0,0001$; ОР 0,10; 95 % ДИ 0,04–0,23), отсутствие маркерного рецидива РЯ ($p = 0,032$; ОР 0,48; 95 % ДИ 0,24–0,94), изолированный рецидив в ЛУ ($p = 0,013$; ОР 0,51; 95 % ДИ 0,30–0,87), полная повторная циторедукция ($p < 0,0001$; ОР 0,14; 95 % ДИ 0,07–0,31) и выполнение лимфодиссекции ($p = 0,005$; ОР 0,41; 95 % ДИ 0,22–0,77).

Вторым этапом мы провели одно- и многофакторный анализы параметров, которые также, вероятно, могли оказать влияние на продолжительность жизни всех включенных в исследование 123 больных с поражением ЛУ при рецидиве РЯ.

Прогностическими факторами, оказавшими достоверное благоприятное влияние на ПЖ при однофакторном анализе, являлись I–IIIВ стадия РЯ по FIGO ($p = 0,013$; ОР 0,49; 95 % ДИ 0,28–0,86), полная первичная или интервальная циторедукция ($p = 0,002$; ОР 0,43; 95 % ДИ 0,25–0,73), низкая степень

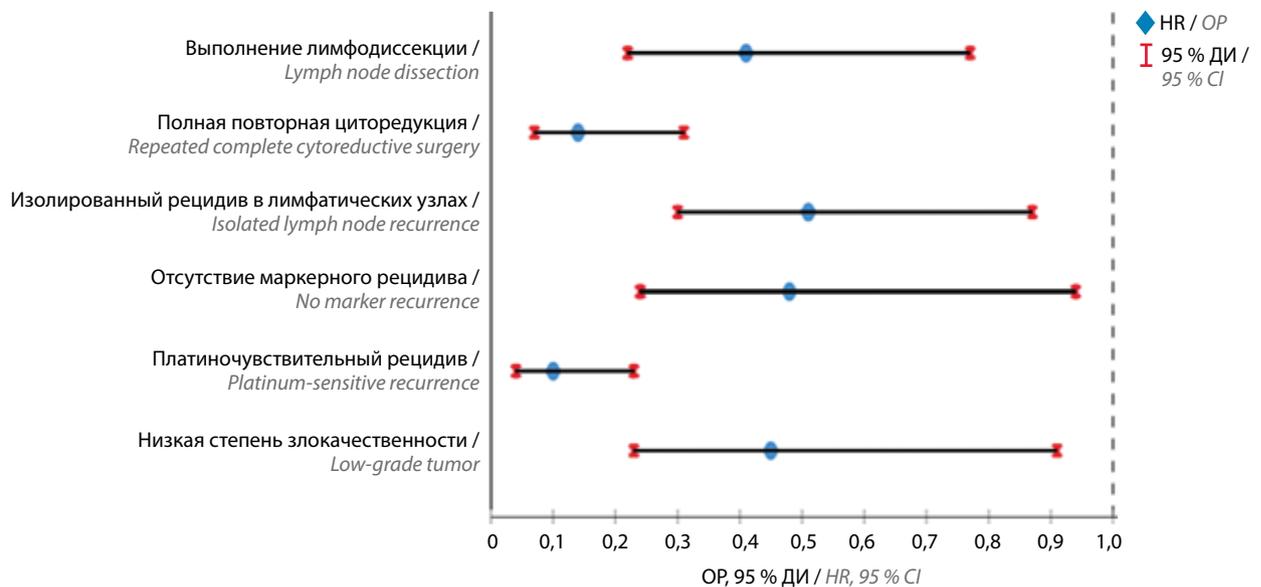


Рис. 13. Факторы, оказавшие благоприятное влияние на выживаемость без прогрессирования при многофакторном анализе у больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 13. Factors improving progression-free survival of patients with lymph node recurrence of ovarian cancer as demonstrated by multivariate analysis. HR – hazard ratio; CI – confidence interval

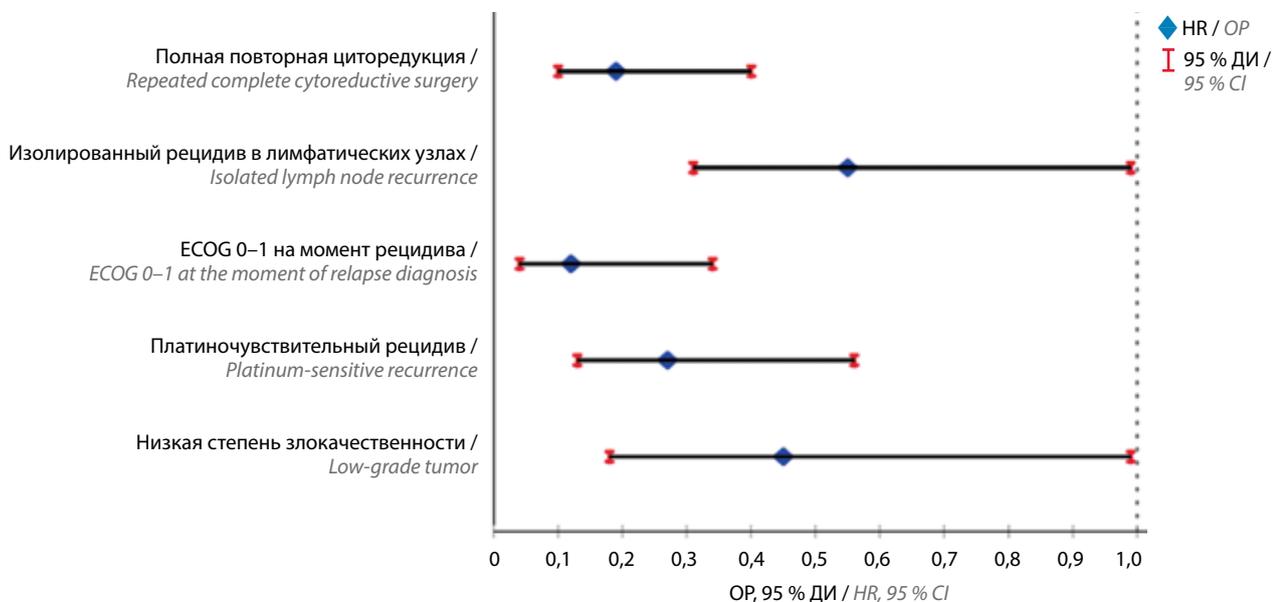


Рис. 14. Факторы, оказавшие благоприятное влияние на продолжительность жизни при многофакторном анализе у больных с поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников яичников. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 14. Factors improving overall survival of patients with lymph node recurrence of ovarian cancer as demonstrated by multivariate analysis. HR – hazard ratio; CI – confidence interval

злокачественности опухоли ($p = 0,010$; ОР 0,34; 95 % ДИ 0,15–0,77), платиночувствительный тип рецидива ($p < 0,0001$; ОР 0,16; 95 % ДИ 0,08–0,33), удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0–1 балл) на момент рецидива ($p < 0,0001$; ОР 0,07; 95 % ДИ 0,03–0,18), отсутствие асцита ($p = 0,001$; ОР 0,32; 95 % ДИ 0,16–0,64), изолированный рецидив в ЛУ ($p = 0,002$; ОР 0,44; 95 % ДИ 0,26–0,74), полная повторная циторедукция ($p < 0,0001$; ОР 0,12; 95 % ДИ 0,06–0,23), выполнение лимфодиссекции ($p = 0,001$; ОР 0,36; 95 % ДИ 0,20–0,65) и количество рецидивных узлов < 5 ($p < 0,0001$; ОР 0,31; 95 % ДИ 0,18–0,53). Затем с целью определения прямого благоприятного влияния на ПЖ перечисленные выше значимые параметры были включены в многофакторный анализ (рис. 14).

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($\chi^2 = 122,059$; $p < 0,0001$). Как продемонстрировано на рис. 14, самостоятельное благоприятное влияние на ПЖ при многофакторном анализе оказали следующие параметры: низкая степень злокачественности опухоли ($p = 0,037$; ОР 0,45; 95 % ДИ 0,18–0,99), платиночувствительный тип рецидива ($p < 0,0001$; ОР 0,27; 95 % ДИ 0,13–0,56), удовлетворительный общий статус по шкале ECOG (0–1 балл) на момент выявления рецидива ($p < 0,0001$; ОР 0,12; 95 % ДИ 0,04–0,34), изолированный рецидив в ЛУ ($p = 0,046$; ОР 0,55; 95 % ДИ 0,31–0,99) и полная повторная циторедукция ($p < 0,0001$; ОР 0,19; 95 % ДИ 0,10–0,40).

Обсуждение

В данном исследовании показана прямая корреляция между показателями выживаемости и длитель-

ностью бесплатинового интервала и объемом циторедуктивной операции при рецидиве РЯ. Т. Al Rawahi и соавт. в обзоре Cochrane также отметили, что преимущество хирургического лечения в выживаемости при рецидиве РЯ наблюдается только при R0 повторной циторедукции у больных с платиночувствительным рецидивом РЯ [4]. Частота полных циторедукций у пациенток с изолированным рецидивом в ЛУ в нашей работе была высокой – 86,62 %, данный показатель сопоставим с результатами других ретроспективных исследований, где частота R0-резекций варьирует от 81 до 100 % [9, 13–16]. Однако, напротив, у пациенток с сочетанным поражением ЛУ и других локализаций частота полных циторедукций составила всего лишь 53,4 %, что может быть объяснено в первую очередь отсутствием четких критериев отбора больных с высоким шансом достижения R0-циторедукции при рецидиве РЯ. В рандомизированных исследованиях III фазы DESKTOP III и SOC1/SGOG посредством использования таких прогностических моделей, как AGO score и Tian, для отбора пациенток на повторную циторедукцию показатель R0-циторедукции достиг 74,2 и 76,7 % соответственно. Еще одним немаловажным фактором, ассоциированным с выполнением полной повторной циторедукции, на наш взгляд, несомненно, является фактор хирурга, т. е. 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 ВБП и ПЖ составили 31,0 и 97,0 мес против 18,0 и 60,0 мес у больных с сочетанным поражением ЛУ и других областей. Отдаленные результаты лечения пациенток с сочетанным рецидивом соизмеримы с данными рандомизированных работ DESKTOP III и SOC1/SGOG, где медианы ВБП и ПЖ пациенток с полной вторичной циторедукцией составили 21,2 и 19,2 мес и 60,7 и 58,1 мес соответственно.

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 при анализе и сопоставлении отдаленных результатов 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 консервативным лечением рецидива РЯ.

Полная повторная циторедукция достижима не во всех случаях, а 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 данных, полученных в нашей работе, мы считаем, что следует отказаться от оперативного вмешательства при явной или сомнительной R0-резектабельности рецидивной опухоли, так как медиана ВБП пациенток с неполной циторедукцией составила 9,0 мес против 14,0 и 11,9 мес, а медиана ПЖ – 27,0 мес против 46,0 и 53,9 мес у пациенток, получивших только системное лекарственное лечение по поводу рецидива РЯ в рандомизированных работах DESKTOP III и SOC1/SGOG.

Проведенный нами анализ демонстрирует, что хирургия при изолированном рецидиве в ЛУ является безопасной, с минимальной кровопотерей, продолжительностью операции и коротким сроком госпитализации в сравнении с таковой при сочетанном рецидиве в ЛУ и других областях при рецидиве РЯ. Непосредственные результаты хирургического лечения пациенток с сочетанным рецидивом в ЛУ и других областях соизмеримы с данными, представленными в рандомизированных исследованиях DESKTOP III, SOC1/SGOG и других работах, посвященных хирургическому лечению рецидива РЯ.

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 имеющихся ретроспективных исследований, посвященных изучению роли хирургического лечения при изолированном рецидиве РЯ в ЛУ [9, 13–16]. В нашем исследовании показатель 5-летней общей выживаемости 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 и 86,0 мес при длительности бесплатинового интервала 6–12 мес и >12 мес соответственно. К тому же худшие показатели ПЖ больных, прооперированных в связи с платинорефрактерным и платинорезистентным рецидивами РЯ, представлены М. Morris и соавт. [17] и М. Petrillo и соавт. [10]: медиана ПЖ составила 7,3 и 11,0 мес соответственно.

Несомненно, ограничениями нашего исследования являются 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 других локализаций при рецидиве РЯ.

Заключение

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 для хирургического лечения, что еще раз подчеркивает важность тщательной селекции больных на этапе планирования оперативного вмешательства при рецидиве РЯ. Хирургическое

лечение платинорезистентных и платинорезистентных рецидивов РЯ ухудшает прогноз и не приводит к пролонгации показателей выживаемости. Низкая степень злокачественности опухоли, платиночувствительный тип рецидива, отсутствие маркерного рецидива РЯ, изолированный рецидив в ЛУ, полная повторная циторедукция и выполнение лимфодиссекции были определены как предикторы ВВП 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 балл) на момент выявления рецидива, изолированный рецидив в ЛУ и полная повторная циторедукция.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю. и др. Практические рекомендации по лечению рака яичников/первичного рака брюшины/рака маточных труб. Злокачественные опухоли 2020;10(3s2):188–200. [Tjulandin S.A., Kolomiets L.A., Morkhov K. Yu. et al. Treatment guideline for ovarian cancer/primary peritoneal cancer/fallopian tube cancer. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2020;10(3s2):188–200. (In Russ.)].
2. Мамажонов Х.И., Никогосян С.О., Кузнецов В.В. и др. Комбинированные и расширенные операции при поражении забрюшинных лимфатических узлов у пациенток с рецидивами рака яичников. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(2):11–8. [Mamazhonov Kh.I., Nikogosyan S.O., Kuznetsov V.V. et al. Combination and extended surgeries for retroperitoneal lymph node lesions in patients with recurrent ovarian cancer. Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(2):11–8. (In Russ.)].
3. Bristow R.E., Puri I., Chi D.S. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol 2009;112:256–74.
4. Al Rawahi T., Lopes A.D., Bristow R.E. et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013;(2).
5. Du Bois A., Sehouli J., Vergote I. et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. ASCO 2020. Abstr. 6000.
6. Zang R., Zhu J., Shi T. et al. A randomized phase III trial of secondary cytoreductive surgery in later recurrent ovarian cancer: SOC1/SGOG-OV2. ASCO 2020. Abstr. 6001.
7. Pergialiotis V., Androutsou A., Papoutsia E. et al. Survival outcomes of ovarian cancer patients treated with secondary cytoreductive surgery for isolated lymph node recurrence: A systematic review of the literature. Int J Surg 2019;69:61–6. DOI: 10.1016/j.ijso.2019.07.026.
8. Gadducci A., Cosio S., Zola P. et al. The clinical outcome of epithelial ovarian cancer patients with apparently isolated lymph node recurrence: a multicenter retrospective Italian study. Gynecol Oncol 2010;116:358–63. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.11.008.
9. Ferrero A., Ditto A., Giorda G. et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated lymph node recurrence of epithelial ovarian cancer: a multicenter study. Eur J Surg Oncol 2014;40:891–8. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.11.026.
10. Petrillo M., Fagotti A., Ferrandina G. et al. Ovarian cancer patients with localized relapse: clinical outcome and prognostic factors. Gynecol Oncol 2013;131:36–41. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.06.020.
11. Егенов О.А., Тюляндина А.С., Стилиди И.С. Хирургическое лечение больных с рецидивами рака яичников: обзор литературы. Современная онкология 2021;23(4):638–44. [Egenov O.A., Tjulandina A.S., Stilidi I.S. Surgical treatment of patients with recurrent ovarian cancer: literature review. Sovremennaya onkologiya = Current Oncology 2021;23(4):638–44. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201223.
12. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann Surg 2009;250(2):187–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
13. Legge F., Petrillo M., Adamo V. et al. 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. Fotiou S., Aliko T., Petros Z. et al. Secondary cytoreductive surgery in patients presenting with isolated nodal recurrence of epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2009;114:178–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.04.025.
15. Uzan C., Morice P., Rey A. et al. Outcomes after combined therapy including surgical resection in patients with epithelial ovarian cancer recurrence(s) exclusively in lymph nodes. Ann Surg Oncol 2004;11:658–64. DOI: 10.1245/ASO.2004.11.023.
16. Gallotta V., Bruno M., Concte C. et al. Salvage lymphadenectomy in recurrent ovarian cancer patients: Analysis of clinical outcome and *BRCA1/2* gene mutational status. Eur J Surg Oncol 2020;46:1327–33. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.01.035.
17. Morris M., Gershenson D.M., Wharton J.T. et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1989;34:334–8.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Егенов / O.A. Egenov: <https://orcid.org/0000-0002-8681-7905>

А.С. Тюляндина / A.S. Tjulandina: <https://orcid.org/0000-0002-6104-7473>

Э.А. Сулейманов / E.A. Suleymanov: <https://orcid.org/0000-0002-5140-0245>

И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.