

Парааортальная и тазовая лимфодиссекция в комбинированном лечении рецидива рака яичников с изолированным поражением лимфатических узлов: обзор литературы

О.А. Егенов¹, А.С. Тюляндина^{1,2}, Э.А. Сулейманов³, И.С. Стилиди^{1,4}

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;

³Министерство здравоохранения Чеченской Республики; Чеченская Республика, 364061 Грозный, ул. Чехова, 4;

⁴ФГАОУ 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 работы – провести анализ имеющихся в литературе данных о роли вторичной циторедукции, ее эффективности и безопасности при рецидиве рака яичников (РЯ) с изолированным поражением лимфатических узлов (ЛУ). Значение и место вторичной циторедукции в комбинированном лечении рецидива РЯ является одной из самых дискуссионных тем. Частота поражения ЛУ при рецидиве РЯ варьирует от 12 до 37 %, но изолированный рецидив в ЛУ – очень редкое явление, его частота составляет около 5 %. Наиболее частой локализацией при рецидиве РЯ с изолированным поражением ЛУ являются парааортальные ЛУ. Результаты этого обзора литературы показывают, что изолированное поражение ЛУ следует четко отличать от рецидивов другой локализации (таких как перитонеальный и паренхиматозный), поскольку больные с изолированным рецидивом в ЛУ имеют относительно индолентное течение болезни. Частота полной циторедукции, согласно имеющимся данным ретроспективных работ, достигает 100 %. Парааортальная и тазовая лимфодиссекция без макроскопически определяемой остаточной опухоли в комбинации с послеоперационной системной химиотерапией приводят к улучшению показателей выживаемости в сравнении с только системным лекарственным лечением пациенток с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ. Медианы выживаемости с момента выявления рецидива и общей выживаемости варьируют примерно от 2,5 до 4 лет и >5 лет соответственно. Выполнение системной парааортальной и тазовой лимфодиссекции является предпочтительным по сравнению с селективной лимфаденэктомией, так как сопровождается увеличением времени без прогрессирования, хоть и существенно не повышает общую выживаемость.

Ключевые слова: платиночувствительный рецидив, вторичная циторедукция, полная циторедукция, неполная циторедукция, забрюшинная лимфодиссекция, тазовая лимфодиссекция

Для цитирования: Егенов О.А., Тюляндина А.С., Сулейманов Э.А., Стилиди И.С. Парааортальная и тазовая лимфодиссекция в комбинированном лечении рецидива рака яичников с изолированным поражением лимфатических узлов: обзор литературы. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(1):58–66. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-58-66.

Paraaortic and pelvic lymph node dissection in the combined treatment of recurrent ovarian cancer with isolated lymph node lesion: a literature review

O.A. Egenov¹, A.S. Tjulandina^{1,2}, E.A. Suleymanov³, I.S. Stilidi^{1,4}

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8–2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Ministry of Health of Chechen Republic; 4 Chekhova St., Grozny 364061, Chechen Republic;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

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

The aim of the work is to analyze all available literature data on the role of secondary cytoreduction, its effectiveness and safety in the recurrence of ovarian cancer (OC) with isolated lymph node (LN) lesion.

The importance and place of secondary cytoreduction in the combined treatment of recurrent OC is one of the most controversial topics. The lesion of the LN in recurrent OC varies from 12 % to 37 %, but an isolated recurrence in the LN is a very rare occurrence, about 5 %. The most common localization in recurrent OC with isolated LN lesion is the paraaortic LN. The results of this literature review suggest that isolated LN lesion should be clearly distinguished from recurrence at other sites (such as peritoneal and parenchymal), since patients with isolated recurrence in the LN have a relatively indolent course of the disease. The frequency of complete cytoreduction according to the available data of retrospective studies reaches 100 %. Paraaortic and pelvic lymph node dissection without a macroscopically detectable residual tumor in combination with postoperative systemic chemotherapy leads to improved survival rates compared only with systemic drug treatment of patients with isolated LN lesion in recurrent OC. Median survival from the moment of relapse detection and overall survival varies from about 2.5 to 4 years and >5 years, respectively. Systemic paraaortic and pelvic lymph node dissection is preferable compared to selective lymphadenectomy, as it is accompanied by an increase in progression-free survival, although it doesn't significantly prolong overall survival.

Key words: platinum-sensitive relapse, secondary cytoreduction, complete cytoreduction, incomplete cytoreduction, retroperitoneal lymph node dissection, pelvic lymph node dissection

For citation: Egenov O.A., Tjulandina A.S., Suleymanov E.A., Stilidi I.S. Paraaortic and pelvic lymph node dissection in the combined treatment of recurrent ovarian cancer with isolated lymph node lesion: a literature review. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2022;12(1):58–66. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-58-66.

Введение

Оптимальной стратегией лечения впервые выявленного рака яичников (РЯ) выступает первичная циторедукция с максимально возможным полным удалением макроскопически определяемых опухолевых очагов и последующее проведение платиносодержащей химиотерапии (ХТ) 1-й линии [1], причем полная первичная циторедукция значительно улучшает результаты лечения пациенток [1]. Несмотря на радикальность первичной циторедуктивной операции и достаточно высокую частоту полных ответов на платиносодержащую ХТ 1-й линии, у 17–35 % пациенток с ранней стадией и у 30–75 % пациенток с РЯ поздней стадии развивается рецидив заболевания [2, 3]. Наиболее частыми локализациями прогрессирования являются малый таз, брюшина, плевра с формированием плеврита, печень, легкие, лимфатические узлы (ЛУ) и центральная нервная система [4]. Частота поражения ЛУ при рецидиве РЯ, по данным международной литературы, варьирует от 12 до 37 %, но изолированное поражение ЛУ – очень редкое явление, его частота составляет около 5 % [5–15].

Химиотерапия является стандартным методом лечения рецидива РЯ [16], а роль хирургического лечения активно обсуждается. Доступны данные 2 рандомизированных исследований III фазы DESKTOP III ($n = 407$) [17] и SOC1/SGOG ($n = 357$) [18], согласно которым выполнение полной вторичной циторедукции (ВЦ) с последующей послеоперационной системной платиносодержащей ХТ приводит к улучшению отдаленных результатов лечения по сравнению с только системной ХТ при первом платиночувствительном рецидиве РЯ. Однако в этих исследованиях не было

проведено подгруппового анализа больных с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ.

Изолированный рецидив РЯ в ЛУ до сих пор остается до конца не изученной и нерешенной проблемой, так как крупных исследований, посвященных данной тематике, нет, за исключением малого количества опубликованных ретроспективных работ с небольшим объемом выборки. Учитывая свойственный этой особой группе пациенток медленный темп роста опухоли, относительно меньшую чувствительность к ХТ и более индолентное течение по сравнению с паренхиматозными и перитонеальными метастазами, рецидивы в ЛУ считаются более подходящими для того, чтобы воспользоваться хирургическим, а не медикаментозным лечением [12, 19]. При рецидиве РЯ с изолированным поражением ЛУ медиана выживаемости с момента выявления рецидива заболевания до смерти или последнего наблюдения (ОВр) и медиана общей выживаемости (ОВ; время от постановки первичного диагноза до смерти или последнего наблюдения) варьирует примерно от 2,5 до 4 лет и >5 лет соответственно [15].

Наш обзор литературы направлен на сбор всех имеющихся данных касательно преимущества ВЦ и определение ее эффективности и безопасности при рецидиве РЯ с поражением ЛУ.

Анатомические границы тазовой и парааортальной лимфодиссекции

Следует акцентировать внимание на том, что термин «лимфодиссекция» является более емким, нежели термин «лимфаденэктомия», и включает не только моблочное удаление ЛУ, но и профилактическое

удаление всего лимфатического аппарата (лимфатических сосудов с окружающей жировой клетчаткой) в пределах фасциальных футляров анатомической области вне зависимости от макроскопических признаков их поражения. Лимфаденэктомия, в свою очередь, предусматривает селективное удаление ЛУ, но не всей клетчатки, обычно — макроскопически измененных ЛУ.

Анатомическими границами тазовой лимфодиссекции являются: медиально — мочеточник; латерально — тело поясничной мышцы и бедренно-половой нерв; сверху — средняя треть общей подвздошной артерии (на 2 см выше ее бифуркации); снизу — глубокая вена, огибающая подвздошную кость; сзади — запирающий нерв у основания запирающей ямки. ЛУ и лимфатические сосуды с окружающей жировой клетчаткой вдоль дистальной половины общих подвздошных артерий, передней, медиальной и латеральной поверхностей проксимальной половины наружных подвздошных артерий и вен, а также дистальная часть obturatorной жировой подушки должны быть иссечены.

Анатомическими границами парааортальной лимфодиссекции являются: средняя треть общих подвздошных артерий — снизу, уровень почечных сосудов — сверху, а боковые границы приходятся на мочеточники. ЛУ и лимфатические сосуды с окружающей жировой клет-

чаткой вдоль верхней трети общих подвздошных артерий, нижней полой вены и брюшного отдела аорты до уровня почечных сосудов должны быть иссечены [20].

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

С 2004 по 2020 г. опубликовано всего около 9 ретроспективных работ, посвященных роли лимфодиссекции при рецидиве РЯ с изолированным поражением ЛУ. Все исследования показали, что выполнение парааортальной и тазовой лимфодиссекции без макроскопически определяемой остаточной опухоли в сочетании с послеоперационной системной ХТ приводят к улучшению показателей выживаемости в сравнении с только системным лекарственным лечением пациенток с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ (медиана ОВ 114 мес против 93 мес). В таблице представлены отдаленные результаты основных исследований по данной тематике.

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

В работе ($n = 32$), опубликованной F. Legge и соавт. в 2008 г., при многофакторном анализе длительность

Отдаленные результаты лечения больных с изолированным поражением лимфатических узлов при рецидиве рака яичников

Long-term treatment outcomes of patients with recurrent ovarian cancer and isolated lymph node lesions

Исследование Study	ВБП1 TTP1	Изолированное поражение ЛУ, n (%) Isolated LN lesions, n (%)	ПЦ, % CC, %	Медиана ОВр, мес; 5-летняя ОВр, % Median OSr rate; 5-year OSr rate, %	Медиана ОВ, мес; 5-летняя ОВ, % Median OS, months; 5-year OS rate, %
C. Uzan et al. [5] $n = 12$	21	П.: 5 (42) Таз.: 4 (33) П. + Таз.: 1 (8) Пак.: 1 (8) Др.: 1 (8) Р.: 5 (42) Pel.: 4 (33) Р. + Pel.: 1 (8) Ing.: 1 (8) Oth.: 1 (8)	100	44; 71	114
P. Blanchard et al. [7] $n = 27$	26	П.: 15 (55,5) Таз.: 4 (14,8) Пак.: 3 (11,1) Др.: 11 (40,7) Р.: 15 (55,5) Pel.: 4 (14,8) Ing.: 3 (11,1) Oth.: 11 (40,7)	Н/Д ND	26	68
A. Santillan et al. [6] $n = 25$	16	П.: 15 (60) Таз.: 3 (12) П. + Таз.: 1 (4) Пак.: 5 (20) Др.: 1 (4) Р.: 15 (60) Pel.: 3 (12) Р. + Pel.: 1 (4) Ing.: 5 (20) Oth.: 1 (4)	96	37	61

Окончание таблицы
End of table

Исследование Study	ВБП1 TTP1	Изолированное поражение ЛУ, n (%) Isolated LN lesions, n (%)	ПЦ, % CC, %	Медиана ОВр, мес; 5-летняя ОВр, % Median OSr rate; 5-year OSr rate, %	Медиана ОВ, мес; 5-летняя ОВ, % Median OS, months; 5-year OS rate, %
F. Legge et al. [12] n = 32	17,5	П.: 14 (44) Таз.: 1 (3) П. + Таз.: 9 (28) Пах.: 2 (6) Др.: 6 (19) Р.: 14 (44) Pel.: 1 (3) P. + Pel.: 9 (28) Ing.: 2 (6) Oth.: 6 (19)	100	37	109
S. Fotiou et al. [9] n = 21	21	П.: 8 (38) Таз.: 4 (19) П. + Таз.: 4 (19) Пах.: 4 (19) Др.: 1 (5) Р.: 8 (38) Pel.: 4 (19) P. + Pel.: 4 (19) Ing.: 4 (19) Oth.: 1 (5)	81	47	66
A. Gadducci et al. [13] n = 68	>12 n = 44	П.: 23 (33) Таз.: 12 (17) П. + Таз.: 6 (9) Пах.: 12 (17) Др.: 16 (23) Р.: 23 (33) Pel.: 12 (17) P. + Pel.: 6 (9) Ing.: 12 (17) Oth.: 16 (23)	100	32,1	62,9
H. Tu et al. [21] n = 38	18	П.: 10 (26) Таз.: 15 (39) П. + Таз.: 7 (18) Пах.: 2 (5) Др.: 4 (11) Р.: 10 (26) Pel.: 15 (39) P. + Pel.: 7 (18) Ing.: 2 (5) Oth.: 4 (11)	Н/Д ND	Н/Д; 66,5 ND; 66,5	Н/Д ND
A. Ferrero et al. [10] n = 73	18	П.: 37 (51) Таз.: 21 (29) П. + Таз.: 9 (12) Пах.: 3 (4) Др.: 3 (4) Р.: 37 (51) Pel.: 21 (29) P. + Pel.: 9 (12) Ing.: 3 (4) Oth.: 3 (4)	98,6	>60; 64	104
M. Petrillo et al. [19] n = 76	11	П.: 38 (60,3) Таз.: 14 (22,2) П. + Таз.: 11 (17,5) Р.: 38 (60,3) Pel.: 14 (22,2) P. + Pel.: 11 (17,5)	100	63; 64	Н/Д; 80 ND; 80

Примечание. ВБП1 — время от окончания первичного лечения и до прогрессирования; ЛУ — лимфатические узлы; П. — парааортальные ЛУ; Таз. — тазовые ЛУ; Пах. — паховые ЛУ; Др. — другие комбинации поражения ЛУ; ПЦ — полная циторедукция; ОВр — общая выживаемость с момента выявления рецидива до смерти или последнего наблюдения; ОВ — общая выживаемость от постановки первичного диагноза до смерти или последнего наблюдения; Н/Д — нет данных.

Note. TTP1 — time to progression (between primary treatment completion and disease progression); LN — lymph nodes; P. — paraaortic LN; Pel. — pelvic LN; Ing. — inguinal LN; Oth. — other combinations of LN lesions; CC — complete cytoreduction; OSr — overall survival from the moment of relapse detection till death or last visit; OS — overall survival from the moment of diagnosis till death or last visit; ND — no data.

бесплатинового интервала являлась независимым прогностическим фактором, ассоциированным с выживаемостью с момента выявления рецидива РЯ ($p = 0,033$) [12].

А. Gadducci и соавт. в многоцентровом ретроспективном итальянском исследовании сравнили результаты лечения 44 пациенток, получивших только ХТ, с результатами лечения 24 больных, перенесших ВЦ с последующей системной ХТ по поводу изолированного платиночувствительного рецидива РЯ в ЛУ. Полная циторедукция достигнута у всех пациенток (100 %). Несмотря на отсутствие метастатического поражения брюшины по данным лучевых методов диагностики на предоперационном этапе, интраоперационно были дополнительно обнаружены и полностью удалены метастазы по брюшине у 4 (17 %) из 24 пациенток, перенесших ВЦ по поводу изолированного рецидива РЯ в ЛУ. Время от окончания первичного лечения до прогрессирования (ВБП1) у 24 пациенток, подвергшихся хирургическому лечению, составляло <6 мес (платинорезистентный рецидив) у 1 пациентки, от 6 до 12 мес — у 6, и более 12 мес — у 17 пациенток.

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

Выживаемость с момента выявления рецидива РЯ в значительной степени зависела от типа лечения (только ХТ по сравнению с ВЦ + ХТ, медиана выживаемости с момента выявления рецидива 20,8 мес по сравнению с недостигнутой, $p = 0,0002$) и возраста больной (>58 лет против ≤58 лет, медиана выживаемости с момента выявления рецидива 26,8 мес против 44,0 мес, $p = 0,02$). Следует обратить внимание на то, что ОВ также в значительной степени зависела от типа лечения (только ХТ по сравнению с ВЦ + ХТ, медиана ОВ 45,4 мес по сравнению с недостигнутой (>74,5 мес), $p = 0,0001$), возраста пациентки (>58 лет против ≤58 лет, медиана ОВ 45,4 мес против 62,9 мес, $p = 0,03$) и от времени до возникновения рецидива (<12 мес против >12 мес, медиана ОВ 45,4 мес против 66,9 мес, $p = 0,01$). Авторы не представили данные о частоте развития интра-/послеоперационных осложнений и летальности [13].

В этом исследовании полный ответ был получен у 39 % из 44 больных с изолированным поражением ЛУ, получавших только ХТ, что противоречит утверждению, что метастазы РЯ в ЛУ являются химиорезистентными, как было опубликовано ранее [22], и подтвердило данные Р. Blanchard и соавт. [7], показавшие, что этот вид рецидива является химиочувствительным.

Н. Tu и соавт. в своей работе ($n = 38$) подчеркнули, что при многофакторном анализе возраст больной и время от окончания первичного лечения до прогрес-

сирования являлись независимыми прогностическими факторами, оказавшими влияние на выживаемость с момента выявления рецидива РЯ ($p < 0,05$) [21].

А. Ferrero и соавт. провели ретроспективный анализ в 5 итальянских онкологических институтах, где за период с 2000 по 2012 г. 73 пациентки подверглись ВЦ по поводу изолированного рецидива РЯ в ЛУ. Критерии включения: удовлетворительный соматический статус по Gynecologic Oncology Group (GOG PS 0–1), платиночувствительный рецидив РЯ и отсутствие асцита. Медиана ВБП1 — 18 мес. Парааортальные ЛУ являлись наиболее частой локализацией рецидива. Полная циторедукция была достигнута у 72 (98,6 %) пациенток. Пятилетняя ОВ с момента окончания лечения рецидива заболевания до смерти или последнего наблюдения составила 64 %. Медиана времени с момента окончания лечения 1-го рецидива и до развития 2-го рецидива (ВБП2) равнялась 46 мес, а медиана выживаемости с момента окончания лечения рецидива заболевания и медиана ОВ составили 84 и 104 мес соответственно.

В этом исследовании не было контрольной группы пациенток, получавших только системное лекарственное лечение, для проведения сравнительного анализа и определения целесообразности хирургического вмешательства у данной когорты пациенток. Но при анализе и сопоставлении данных по выживаемости в работах, посвященных только системному и комбинированному лечению (ВЦ + ХТ), явно заметно преимущество в показателях выживаемости у пациенток, подвергнутых полной ВЦ и послеоперационной системной ХТ, в сравнении с только лекарственным лечением платиночувствительного рецидива РЯ с изолированным поражением ЛУ (медиана ОВ 104 мес против 34 мес) [10, 19]. Выполнение лимфодиссекции не привело к существенным интра- и послеоперационным осложнениям, за исключением кровопотери, потребовавшей гемотрансфузии ($n = 18$ (24,6 %)), ранения почечной вены, приведшего к нефрэктомии ($n = 1$ (1,3 %)), временной лимфедемы нижних конечностей ($n = 1$ (1,3 %)) и пароксизма фибрилляции предсердий ($n = 1$ (1,3 %)), что демонстрирует относительную безопасность циторедуктивных операций при локализованном рецидиве РЯ в ЛУ [10].

М. Petrillo и соавт. в крупном ретроспективном исследовании ($n = 220$) пациенток с локализованным первым рецидивом РЯ, пролеченных в Миланском католическом университете Святого Сердца с января 1995 г. по декабрь 2010 г., разделили на 2 основные группы: 73 (33,2 %) пациентки с платиночувствительным рецидивом в хирургической группе с последующим проведением послеоперационной системной ХТ 2-й линии и 147 (66,8 %) больных с платиночувствительным и платинорезистентным рецидивами в группе только ХТ 2-й линии. Критерии включения: КТ-признаки прогрессирования заболевания только в 1 анатомической

зоне (изолированный рецидив), не более 3 рецидивных опухолевых узлов и время наблюдения после рецидива заболевания не менее 24 мес. Распространенность опухолевого процесса определялась как одноузловой рецидив (1 рецидивный опухолевый узел), многоузловой рецидив (до 3 опухолевых узлов) и диффузное распространение (>3 рецидивных очагов, включая случаи перитонеального карциноматоза).

В зависимости от анатомической локализации метастатических очагов все больные ($n = 220$) были разделены на 3 подгруппы (локализованный перитонеальный ($n = 81$ (36,8 %)), изолированное поражение ЛУ ($n = 76$ (34,5 %)) и локализованный паренхиматозный рецидив ($n = 63$ (28,7 %))).

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

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

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

При многофакторном анализе длительность бесплатинового интервала ($p = 0,001$), полная ВЦ (медиана выживаемости с момента выявления рецидива 69 мес против 25 мес, $p = 0,001$), анатомическая локализация рецидива (медиана выживаемости с момента выявления рецидива 41 мес у больных с локализованным перитонеальным, 63 мес у пациенток с изолированным поражением ЛУ и 24 мес у женщин с локализованным паренхиматозным рецидивом, $p = 0,001$) и количество рецидивных опухолей (медиана выживаемости с момента выявления рецидива 58 мес у пациенток с 1 рецидивной опухолью и 24 мес у больных с 2–3 рецидивными опухолями, $p = 0,001$) были определены как предикторы выживаемости [19].

Сравнение результатов лечения больных с изолированным поражением лимфатических узлов и пациенток с другими формами рецидива рака яичников

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

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

Данные о частоте достижения полной циторедукции и интра-/послеоперационных осложнений не приведены в данной работе. Исследователи показали, что одним из основных факторов, влияющих на показатели выживаемости, кроме полной ВЦ, является время с момента окончания первичного лечения. У пациенток в когорте изолированного поражения ЛУ с ВБП1 ≥ 12 мес медиана выживаемости с момента выявления рецидива была более чем в 2 раза выше, чем у больных с ВБП1 < 12 мес (медиана выживаемости с момента выявления рецидива 47,3 мес против 20,1 мес соответственно).

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

R.L. Hollis и соавт. обнаружили большую инфильтрацию рецидивной опухоли CD3+- и CD8+-клетками в когорте изолированного поражения ЛУ по сравнению с пациентками с экстранодальным рецидивом ($p = 0,003$ и $0,019$), что указывает на более сильную лимфоцитарную нагрузку Т-клеточной популяции в рецидивной опухоли и может способствовать менее агрессивному течению заболевания [15]. Эти данные объясняют индолентное течение изолированного рецидива рака яичников в ЛУ, чем в популяции больных с экстранодальным рецидивом РЯ.

До сих пор молекулярный профиль пациенток с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ не охарактеризован полностью. Имеются сообщения, что в неотобраных когортах больных с РЯ высокой

степени злокачественности дефицит гомологичной рекомбинации из-за мутации *BRCA1* или *BRCA2* был связан с благоприятным исходом, большей чувствительностью к ХТ на основе платины и заметной пользой от ингибиторов поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP-ингибиторы), тогда как увеличение числа копий *CCNE1* было ассоциировано с химиорезистентностью и более низкой выживаемостью в этой группе [23, 24].

V. Gallotta и соавт. в 2020 г. представили результаты одноцентрового ретроспективного исследования ($n = 85$), проведенного в Римском католическом университете и посвященного анализу клинических результатов у пациенток, подвергнутых лимфаденэктомии при платиночувствительном рецидиве РЯ. У 70 больных лимфаденэктомия была выполнена во время ВЦ, у 15 — во время третичной циторедукции. При интраоперационной ревизии у 71 (83,5 %) пациентки обнаружено только изолированное поражение ЛУ (группа изолированного поражения ЛУ), однако у 14 (16,5 %) пациенток дополнительно к метастатическому поражению ЛУ были обнаружены рецидивные очаги в различных анатомических локализациях (группа метастатического поражения в ЛУ + в других анатомических локализациях).

Системная лимфодиссекция выполнена у 51 (60,0 %) пациентки, а удаление только метастатически пораженных ЛУ — у 34 (40,0 %). Наиболее частой локализацией рецидива являлись парааортальные ЛУ. Повторная циторедуктивная операция у 56 (65,9 %) больных выполнена лапаротомным доступом, а у 29 (34,1 %) — минимально инвазивным доступом. Полная циторедукция достигнута у всех больных (100 %). Во всей популяции пациенток задокументировано 19 интраоперационных осложнений у 19 (22,3 %) пациенток, причем частота интраоперационных осложнений была статистически значимо выше в группе больных, перенесших циторедукцию лапаротомным доступом, по сравнению с когортой пациенток, перенесших циторедукцию минимально инвазивным доступом (28,6 % против 10,3 %, $p = 0,046$). Медиана наблюдения после циторедуктивной операции — 30 мес. Во всей серии медиана ВБП составила 21 мес, а 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) — 36,7 %.

Медианы ВБП и 2-летней БРВ были статистически значимо выше у пациенток с изолированным поражением ЛУ ($n = 71$) по сравнению с когортой больных с сочетанным поражением ЛУ и других анатомических локализаций ($n = 14$) (медиана ВБП 27 мес по сравнению с 12 мес, 2-летняя БРВ 52,2 % против 16,3 %; $p = 0,003$). При многофакторном анализе было выявлено, что длительность бесплатинового интервала ≥ 12 мес и количество метастатических лимфатических узлов ≤ 3 сохранили свою благоприятную независимую прогностическую ценность для выживаемости. Во всей популяции медиана выживаемости с момента выявле-

ния рецидива не была достигнута, а 3-летняя ОВ после хирургического лечения составила 81,9 % [25].

Обсуждение

Исходя из анализа приведенных в данной статье работ, частота метастатического поражения ЛУ увеличивается у больных с III–IV стадией заболевания, серозным типом опухоли, РЯ высокой степени злокачественности, большим размером остаточной опухоли и при большом количестве удаленных и исследованных ЛУ [5–7, 9, 10, 12, 13, 15, 19, 21]. Поражение тазовых и/или парааортальных ЛУ происходит у 4–25 % пациенток с I стадией, 20–50 % больных со II стадией и 33–88 % пациенток с III–IV стадией РЯ [26].

Кроме того, пациентки с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ обычно имеют длительный «светлый промежуток» (бесплатиновый интервал > 6 мес), небольшой размер опухоли (медиана 3 см), локализованный процесс и высокий функциональный статус. Следовательно, полная ВЦ чаще достижима у отобранных пациенток с изолированным поражением ЛУ (частота 81–100 %), чем у так же отобранных больных с рецидивом по брюшине (частота 37–86 %). Более того, у пациенток с изолированным поражением ЛУ полная циторедукция возможна без серьезных послеоперационных осложнений, дополнительных органных резекций, с минимальной кровопотерей (медиана 200 мл) и коротким сроком госпитализации (медиана 5 дней).

Наиболее распространенными осложнениями после тазовой и парааортальной лимфодиссекции являются лимфоцеле и вторичная лимфедема нижних конечностей, наблюдающиеся примерно у 20 и 36,2 % пациенток соответственно, а частота встречаемости симптоматического лимфоцеле составляет около 5,8 %. Причем частота развития этих осложнений напрямую статистически значимо зависела от количества удаленных ЛУ [27, 28].

В ряде исследований приводится, что агрессивная циторедуктивная хирургия при перитонеальном рецидиве сопровождалась серьезными осложнениями в 10–20 % случаев, мультиорганными резекциями (частота резекций толстой кишки 20–51 %), кровопотерей (медиана 450–680 мл) и более длительным сроком пребывания в стационаре (медиана 9 дней) [8, 29, 30].

Важность лимфаденэктомии у пациенток с изолированным поражением ЛУ была отмечена В. Panici и соавт. еще в 2007 г. [8]. Авторы особо отметили, что выполнение лимфаденэктомии может улучшить показатели выживаемости в этой группе пациенток, поскольку медианы БРВ и 5-летней ОВ пациенток с момента диагностики рецидива в группе лимфаденэктомии составили 31 и 87 % соответственно, в то время как у больных, не подвергшихся лимфаденэктомии, медиана ОВ с момента выявления рецидива составила всего 23 мес. В. Panici и соавт. также сообщили о наличии

положительных, но не увеличенных ЛУ у 52 % из 29 пациенток после системной парааортальной и тазовой лимфодиссекции, выполненной во время ВЦ [8].

R. E. Bristow и соавт. обнаружили высокую частоту (59,3 %) occultного поражения забрюшинных ЛУ среди 59 положительных ЛУ, удаленных у 14 пациенток с изолированным поражением ЛУ, даже после позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией [31].

В исследовании ($n = 42$) G. Voganì и соавт. сообщается, что у больных, перенесших системную парааортальную и тазовую лимфодиссекцию, при платиночувствительном рецидиве РЯ ВБП2 была достоверно выше по сравнению с ВБП2 у тех, кто перенес селективное удаление метастатически пораженных громоздких ЛУ (медиана ВБП2 21 мес против 12 мес, $p = 0,019$), и они имели тенденцию к меньшему количеству линий химиотерапии после ВЦ, чем пациентки, перенесшие селективное удаление громоздких ЛУ. Однако тип вмешательства на лимфоколлекторах не повлиял на ОВ (медиана выживаемости с момента выявления рецидива 36,9 и 32 мес для лимфодиссекции и удаления громоздких ЛУ соответственно, $p = 0,976$). Следует подчеркнуть, что выполнение лимфодиссекции и лимфаденэктомии привело к одинаковому количеству осложнений между группами [11]. Эти данные позволяют сделать вывод, что системная лимфаденэктомия (лимфодиссекция) может быть предпочтительной по сравнению с селективной лимфаденэктомией гро-

моздких ЛУ у женщин с изолированным поражением ЛУ, поскольку удаление клинически и гистологически непораженных ЛУ может способствовать элиминации occultных метастазов, микрометастазов и клинически непораженных метастатических ЛУ, снижая резидуальную опухолевую массу, и тем самым уменьшать риск рецидива опухолевого процесса после хирургического лечения.

Закключение

Наиболее частой локализацией при рецидиве РЯ с изолированным поражением ЛУ являются парааортальные ЛУ. Отсутствие перитонеальных и паренхиматозных метастазов делает эту когорту пациенток идеальными кандидатами для достижения полной ВЦ с низкой частотой послеоперационных осложнений. Парааортальная и тазовая лимфодиссекция без макроскопически определяемой остаточной опухоли в комбинации с послеоперационной системной ХТ приводят к улучшению показателей выживаемости в сравнении с только системным лекарственным лечением пациенток с изолированным поражением ЛУ при рецидиве РЯ. Частота полной циторедукции, согласно имеющимся данным ретроспективных работ, достигает 100 %. Выполнение системной парааортальной и тазовой лимфодиссекции является предпочтительным по сравнению с селективной лимфаденэктомией, так как сопровождается увеличением времени без прогрессирования, хоть и существенно не удлиняет ОВ.

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. Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumors 2020;10(3s2):188–200. (In Russ.)].
2. 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: a literature review. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2021;23(4):638–44. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201223.
3. Elattar A., Bryant A., Winter-Roach B.A. et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2011;10(8).
4. Robinson W.R., Beyer J., Griffin S. et al. Extraperitoneal metastases from recurrent ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2012;22:43–6.
5. 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.
6. Santillan A., Karam A.K., Li A.J. et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2007;104:686–90. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.10.020.
7. Blanchard P., Plantade A., Pages C. et al. Isolated lymph node relapse of epithelial ovarian carcinoma: outcomes and prognostic factors. Gynecol Oncol 2007;104:41–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.06.039.
8. Panici B., Perinola G., Angioli R. et al. Bulky lymph node resection in patients with recurrent epithelial ovarian cancer: impact of surgery. Int J Gynecol Cancer 2007;17:1245–51.
9. Fotiou S., Alik 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.
10. 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.
11. Bogani G., Roberti L., Maggiore U. et al. The addition of lymphadenectomy to secondary cytoreductive surgery in comparison with bulky node resection in patients with recurrent ovarian cancer. Int J Gynaecol Obstet 2018;143:319–24. DOI: 10.1002/ijgo.12667.
12. 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.

13. 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.
14. 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.ijsu.2019.07.026.
15. Hollis R.L., Carmichael J., Meynert A.M. et al. Clinical and molecular characterization of ovarian carcinoma displaying isolated lymph node relapse. *Am J Obstet Gynecol* 2019;19:30620–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.04.035.
16. Colombo N., Lorusso D., Scollo P. Impact of recurrence of ovarian cancer on quality of life and outlook for the future. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1134–40.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Whitney C.W., Spirtos N. *Gynecologic Oncology Group surgical procedures manual*. Gynecologic Oncology Group, Philadelphia, 2010.
21. Tu H., Huang H., Huang Q. et al. Treatment and prognostic analysis of ovarian cancer patients with isolated region of lymph node recurrence. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2012;47:928–33.
22. Morice P., Joulie F., Rey A. et al. Are nodal metastases in ovarian cancer chemoresistant lesions? Analysis of nodal involvement in 105 patients treated with preoperative chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:169–74.
23. The Cancer Genome Atlas Investigators. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474:609–15.
24. Patch A.M., Christie E.L., Etemadmoghadam D. et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* 2015;521:489–94.
25. Gallotta V., Bruno M., Conte 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(7):1327–33. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.01.035.
26. Maggioni A., Panici B., Dell'Anna T. et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006;95:699–704.
27. Zikan M., Fischerova D., Pinkavova I. et al. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137(2):291–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.02.016.
28. Biglia N., Librino A., Ottino M.C. et al. Lower limb lymphedema and neurological complications after lymphadenectomy for gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(3):521–5.
29. Tebes S.J., Sayer R.A., Palmer J.M. et al. Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;106:482–7.
30. Panici B., De Vivo A., Bellati F. et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1136–42.
31. Bristow R.E., Guintoli R.L., Pannu H.K. et al. Combined PET/CT for detecting recurrent ovarian cancer limited to retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2005;99:294–300.

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.