

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 618.11-006.04-08:618.13-018.98-089.87

Никогосян С.О., Мамажонов Х.И., Левченко Н.Е.

РОЛЬ ЛИМФОДИСЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ДИСSEМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

В течение многих лет рак яичников (РЯ) остаётся лидирующей причиной смертности от онкогинекологических заболеваний. До сих пор нерешённой остаётся проблема поздней диагностики РЯ – более чем у 70% больных диагноз устанавливается на поздних стадиях. Стандартным подходом к лечению пациенток является выполнение хирургического удаления опухоли на первом этапе, которое зачастую преследует как лечебную, так и диагностическую цель, так как позволяет выполнить полноценное стадирование заболевания и оценку его распространённости. На сегодняшний день вопрос о значимости выполнения и объёме лимфодиссекции до сих пор остаётся открытым. В связи с этим в данной статье мы хотим представить имеющуюся доказательную базу относительно пользы выполнения забрюшинной лимфодиссекции у больных с распространённым РЯ.

Ключевые слова: обзор; рак яичников; лимфодиссекция; циторедукция; имплантационное метастазирование.

Для цитирования: Никогосян С.О., Мамажонов Х.И., Левченко Н.Е. Роль лимфодиссекции в лечении пациенток с диссеминованным раком яичников. *Российский онкологический журнал*. 2018; 23 (2): 96–101. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-2-96-101>

Для корреспонденции: Никогосян Седя Овиковна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения; 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 23. E-mail: assay@mail.ru

Nikogosyan S.O., Mamajonov H.I., Levchenko N.E.

THE ROLE OF LYMPHODISSECTION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DISSEMINATED OVARIAN CANCER

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, 115478, Russian Federation

For many years ovarian cancer (OC) has remained the leading cause of mortality from gynecological cancer diseases. The problem of late diagnosis of ovarian cancer remains still unresolved in more than 70% of patients when the diagnosis is established at advanced stages. The standard approach to the treatment of patients is to perform surgical removal of the tumor at the first stage, which often pursues both therapeutic and diagnostic purposes, as it allows performing the disease restaging and assessing its prevalence. To date, the question of the relevance of implementation and the extent of lymph node dissection still remains open. In this regard, in this article, we want to present the available evidence base regarding the use of the performing retroperitoneal lymph node dissection in advanced OC patients.

Key words: ovarian cancer; lymphodissection; cytoreduction; implantation metastasis.

For citation: Nikogosyan S.O., Mamajonov H.I., Levchenko N.E. The role of lymphodissection in the treatment of patients with disseminated ovarian cancer. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2018; 23 (2): 96–101. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-2-96-101>

For correspondence: Seda O. Nikogosyan, MD, Ph.D., DSci., leading researcher of the Department of Gynecology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, 115478, Russian Federation; E-mail: sic4@yandex.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 22 March 2018
Accepted 19 April 2018

В течение многих лет рак яичников (РЯ) остаётся лидирующей причиной смертности от онкогинекологических заболеваний. В 2015 г. в России данное заболевание было выявлено у 14 049 пациенток, а 7789 женщин скончались от данной патологии. При этом отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности от РЯ. До сих пор нерешённой остаётся проблема поздней диагностики РЯ – более чем у 70% больных диагноз устанавливается на поздних стадиях [1, 2].

Стандартным подходом к лечению пациенток

является выполнение хирургического удаления опухоли на первом этапе, которое зачастую преследует как лечебную, так и диагностическую цель, так как позволяет выполнить полноценное стадирование заболевания и оценку его распространённости. В соответствии с современными российскими и зарубежными рекомендациями целью хирургического лечения всех пациенток с РЯ должно быть достижение полной или оптимальной циторедукции с удалением всех видимых макроскопических очагов, либо размеры остаточной опухоли не должны превышать

1 см в диаметре [3, 4]. Показано, что объём резидуальной опухоли выраженно коррелирует с отдалёнными результатами лечения пациенток: чем меньше объём остаточной опухоли, тем лучше прогноз. Достижение полной циторедукции значительно улучшает результаты лечения пациенток [5].

Тем не менее даже после полной циторедукции в брюшной полости неизбежно остаются опухолевые клетки. Для РЯ характерно не только имплантационное метастазирование с поражением брюшины, но и лимфогенное, в результате чего в опухолевый процесс могут вовлекаться лимфатические узлы брюшной полости. Соответственно, они могут становиться источником продолженного роста рецидива опухоли после завершения первоначального лечения. Согласно рекомендациям, при ранних стадиях, когда опухоль ограничена пределами яичников и/или таза, целесообразно выполнение систематической лимфодиссекции с удалением тазовых, внутренних, наружных, общих подвздошных, запирательных, парааортальных, аортокавальных и паракавальных лимфатических узлов (ЛУ) до уровня почечных сосудов [3].

Это позволяет выполнить адекватное стадирование заболевания, что важно для выбора правильной объёма дальнейшей лекарственной терапии и оказывает положительное влияние на отдалённые результаты лечения пациенток [6]. В крупном ретроспективном исследовании, включающем более 6000 пациенток с I стадией РЯ, показано, что при типичных серозных и эндометриоидных гистологических вариантах заболевания выполнение забрюшинной лимфодиссекции позволило значительно увеличить показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) пациенток – с 85,9% в группе без лимфодиссекции до 93,3% – с лимфодиссекцией ($p < 0,001$). ОВ пациенток также коррелировала с количеством удалённых ЛУ [7].

При более распространённом опухолевом процессе роль лимфодиссекции становится менее очевидной. Формально современные стандарты лечения не требуют её обязательного выполнения при III стадии РЯ – например, в рекомендациях NCCN сказано, что при IIIВ стадии следует выполнять систематическую лимфодиссекцию, в остальных случаях удалению подлежат только увеличенные или подозрительные ЛУ [4]. С другой стороны, выполнение лимфодиссекции может повышать количество осложнений хирургического лечения – наиболее часто отмечаются отёки, кишечная непроходимость, повреждения сосудов и другие осложнения [8, 9]. В этой статье мы хотим представить имеющуюся доказательную базу относительно пользы выполнения забрюшинной лимфодиссекции у больных с распространённым РЯ.

Теоретические предпосылки для выполнения забрюшинной лимфодиссекции

Отток лимфы от органов малого таза осуществляется через общие, наружные, внутренние подвздошные, запирательные и парааортальные ЛУ. Лимфогенный путь метастазирования играет важную роль в процессах опухолевой прогрессии при раке яичников. Лимфатические сосуды, как правило, имеют более крупный диаметр по сравнению с капиллярами; кроме того, отсутствие базальной мембраны и меньшее количество межклеточных контактов может облегчать процессы проникновения опухолевых клеток

Таблица 1

Частота поражения тазовых и парааортальных лимфатических узлов

Авторы, год (число пациентов)	Стадии	Тазовые ЛУ, %	Парааортальные ЛУ, %
A. Pereira и соавт., 2007 ($n = 116$) [16]	III–IV	16	35
G. Bogani и соавт., 2017 ($n = 290$) [17]	I–II	7,6	14,5
S.S. Chen и соавт., 1983 ($n = 61$) [18]	I–IV	14,8	37,7
C.A. Powless и соавт., 2011 ($n = 190$) [14]	I–II	32	48
P. Harter и соавт., 2007 ($n = 195$) [19]	I–IV	41	48

внутри лимфатических путей [10]. Помимо этого, по своему составу лимфа близка к интерстициальной жидкости, а скорость кровотока в лимфатических сосудах ниже, чем в кровеносных сосудах, что создаёт более благоприятные условия для выживания опухолевых клеток. Ряд молекулярных факторов, включая экспрессию VEGF-C, также может способствовать лимфогенному метастазированию при РЯ [11, 12].

Существует несколько возможных механизмов, благодаря которым выполнение забрюшинной лимфодиссекции позволяет улучшить результаты лечения пациенток с РЯ. Удаление клинически и гистологически непоражённых ЛУ может способствовать элиминации микрометастазов, снижая резидуальную опухолевую массу, и тем самым уменьшать риск рецидива опухолевого процесса после хирургического лечения. Очевидно, что польза от выполнения лимфодиссекции в этом случае обратно пропорциональна объёму остаточной опухолевой массы.

Поражение забрюшинных ЛУ является частой находкой при всех стадиях РЯ. Показано, что частота их вовлечения в опухолевый процесс возрастает с увеличением стадии заболевания. При I стадии поражение забрюшинных ЛУ встречается в 15–25% случаев [13], при II – до 50% [14], а при III–IV стадиях РЯ данный показатель существенно выше и может достигать 80% [15]. Некоторые авторы указывают, что по неизвестным причинам вовлечение парааортальных ЛУ отмечается наиболее часто [14, 16–19] (табл. 1).

Помимо этого, существуют работы, в которых показано, что метастазы РЯ в ЛУ менее чувствительны к проведению последующей химиотерапии, вследствие чего персистирующие в них опухолевые клетки могут играть критическую роль в последующих процессах прогрессирования опухоли [20].

Факторы, ассоциированные с поражением ЛУ при раке яичников

Ряд авторов продемонстрировали связь метастатического поражения ЛУ при РЯ с различными клиническими факторами. Наиболее характерно лимфогенное метастазирование для серозных опухолей яичников, при которых частота вовлечения ЛУ составляет 27–60%, в то время как при муцинозных опухолях частота их поражения не превышает 10% [15]. Частота

Таблица 2

Частота выполнения тазовой и парааортальной лимфодиссекции в различных клиниках

Авторы, год (число пациентов)	Лимфодиссекция, %		Полная циторедукция, %
	тазовая	парааортальная	
M. Luyckx и соавт., 2012 (<i>n</i> = 527) [22]	78,5	75,8	71*
S.J. Chang и соавт., 2012 (<i>n</i> = 203) [23]	67,0	51,7	31
M. Peiretti и соавт., 2010 (<i>n</i> = 259) [24]	71		44
P. Harter и соавт., 2011 (<i>n</i> = 287) [25]	73	75	62
P. Wimberger и соавт., 2007 (<i>n</i> = 534) [26]	46,8	32,0	32,8
D.S. Chi и соавт., 2009 (<i>n</i> = 210) [5]	28	22	27

Примечание. * – после первичной и интервальной циторедукции.

вовлечения ЛУ выше при опухолях высокой степени злокачественности по сравнению с хорошо дифференцированными опухолями (18,2% при low-grade опухолях против 65,7% при high-grade; $p = 0,001$) [21].

C.A. Powless и соавт. продемонстрировали, что риск вовлечения ЛУ значительно возрастает у пациенток с наличием асцита (28,3% по сравнению с 9,3% среди пациенток без асцита; $p = 0,002$) и позитивными перитонеальными смывами (22,4% по сравнению с 9,1% среди пациенток с негативными смывами; $p = 0,012$), что может отражать естественные процессы опухолевой прогрессии, в ходе которой увеличивается инвазивный и метастатический потенциал злокачественных клеток. Такие клинические факторы, как концентрация СА-125 в плазме крови и размер ЛУ также связаны с риском вовлечения последних в опухолевый процесс [14].

Частота выполнения забрюшинной лимфодиссекции в практике различных клиник

Как было отмечено выше, у большинства пациенток с распространёнными стадиями РЯ отмечается поражение забрюшинных ЛУ. Несмотря на это, частота выполнения забрюшинной лимфодиссекции в различных клиниках неодинакова и, по современным данным, составляет 27–78% для тазовой лимфодиссекции и 22–75% для парааортальной лимфодиссекции [5, 22–26] (табл. 2).

Наиболее высокая частота выполнения забрюшинной лимфодиссекции представлена M. Luyckx и соавт., но в данную работу также входили пациентки, получавшие на первом этапе неoadъювантную химиотерапию. В большинстве работ не отмечается выраженной корреляции между частотой выполнения лимфодиссекции и количеством полных циторедукций [22]. Некоторые авторы (D.S. Chi и соавт., P. Harter и соавт.) сообщают о существенном росте частоты выполнения тазовой и парааортальной лимфодиссекции после запуска программ улучшения качества хирургического лечения в своих клиниках [5, 25].

Влияние выполнения лимфодиссекции на выживаемость пациенток с диссеминированным раком яичников

Как было отмечено выше, важность удаления увеличенных ЛУ, если это необходимо для достижения оптимальной циторедукции, не вызывает сомнений. Результаты целого ряда исследований продемонстрировали, что уменьшение объёма остаточной опухоли ассоциировано с улучшением показателей выживаемости пациенток [5]. Тем не менее имеющиеся данные свидетельствуют о том, что при диссеминированном РЯ вероятность наличия субклинического поражения ЛУ (т. е. наличия метастазов в ЛУ нормального размера) может достигать 40–50% [27, 28].

Вопрос о том, необходимо ли выполнять систематическое удаление клинически непоражённых ЛУ, до сих пор остаётся нерешённым, хотя этому было посвящено множество проспективных и ретроспективных исследований (табл. 3) [28–31]. В 2005 г. P.B. Panici и соавт. опубликовали результаты рандомизированного исследования, посвящённого изучению роли выполнения забрюшинной лимфодиссекции у пациенток с ПБ–ПС стадиями эпителиального РЯ, у которых была достигнута оптимальная циторедукция (остаточная опухоль ≤ 1 см). Также включались пациентки с IV стадией, если она была установлена только за счёт цитологически верифицированного плеврального выпота. Не допускалось участие больных, ранее получавших неoadъювантную химиотерапию. Пациентки рандомизировались в равном соотношении в группу выполнения систематической лимфодиссекции и в группу без лимфодиссекции [29].

Рандомизация осуществлялась интраоперационно в конце хирургического вмешательства, когда оперирующий хирург мог уверенно сделать вывод о том, будет ли достигнута оптимальная циторедукция. В контрольной группе выполнялись все манипуляции, необходимые для её достижения, включая удаление всех лимфатических узлов размером ≥ 1 см, в экспериментальной группе объём хирургического лечения дополнялся выполнением систематической лимфодиссекции. Последняя включала удаление тазовых и парааортальных ЛУ. Тазовая лимфодиссекция считалась адекватной в случае удаления

Таблица 3

Влияние выполнения забрюшинной лимфодиссекции на отдалённые результаты лечения диссеминированного рака яичников

Автор	Тип исследования	Увеличение ОБ	Увеличение ВБП
P.B. Panici и соавт., 2005 (<i>n</i> = 452) [29]	Проспективное	Нет	Да
J.K. Chan и соавт., 2007 (<i>n</i> = 13918) [30]	Ретроспективное	Да	Да
A. du Bois и соавт., 2009 (<i>n</i> = 3388) [31]	Ретроспективное	Да	Да
P. Harter и соавт., 2017 (<i>n</i> = 650) [28]	Проспективное	Нет	Нет

Примечание. ОБ – общая выживаемость, ВБП – выживаемость без прогрессирования.

не менее 25 узлов, парааортальная – в случае удаления не менее 15 узлов. После завершения хирургического лечения всем пациентам проводилась платино-содержащая химиотерапия.

Основным оцениваемым показателем этого исследования была ОВ пациенток, а его целью было доказать, что выполнение систематической лимфодиссекции приводит к увеличению ОВ пациенток. В этом исследовании приняло участие 13 онкологических клиник, а всего за период с января 1991 по май 2003 г. в это исследование было включено 452 пациентки (379 из них – в Италии). Сформированные в результате процедуры рандомизации группы были сбалансированы по основным характеристикам, включая возраст, стадию заболевания (77% – ПС), а также размер резидуальной опухоли. Отметим, что только у 37% пациенток была достигнута полная циторедукция. Медиана количества удалённых ЛУ в контрольной группе составила 4, а в группе системной лимфодиссекции – 51,5 ($p < 0,001$).

Медиана наблюдения составила 68,4 мес. По результатам исследования было выявлено, что выполнение лимфодиссекции позволяет значительно снизить риск рецидива заболевания, но это не позволило улучшить результаты лечения пациенток. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 27,4 мес в группе систематической лимфодиссекции по сравнению с 22,4 мес в контрольной группе ($p = 0,02$). В то же время медиана ОВ составила 62,1 и 56,3 мес соответственно ($p = 0,77$), что означает отсутствие статистически значимого улучшения результатов лечения. При этом выполнение систематической лимфодиссекции оказывало значительное влияние на длительность оперативного вмешательства (медиана времени 210 мин в контрольной группе по сравнению с 300 мин в группе лимфодиссекции; $p < 0,001$), кровопотерю (медиана 650 и 1000 мл; $p < 0,001$) и потребность в гемотрансфузионной терапии (59,2 и 71,7%; $p = 0,006$).

Эта работа могла бы поставить точку в споре о необходимости удаления клинически непоражённых ЛУ, но она имеет некоторые существенные недостатки, которые ограничивают клиническую значимость полученных результатов. Во-первых, у большинства больных, включённых в исследование, отмечалось наличие макроскопической остаточной опухоли, что могло нивелировать положительный эффект элиминации оккультных метастатических очагов. Во-вторых, авторам исследования потребовалось более 10 лет на то, чтобы завершить набор пациенток, что может свидетельствовать о существовании некоторой «предвзятости» (bias) его участников в процессе отбора больных для участия.

J.K. Chan и соавт. в 2007 г. опубликовали результаты анализа крупной базы данных (Surveillance, Epidemiology and End Results – SEER), которые были посвящены оценке влияния выполнения лимфодиссекции на выживаемость пациенток с III–IV стадиями РЯ. В анализ было включено 13 918 пациенток. Медиана возраста больных составила 64 года, 4260 (30,6%) пациенткам выполнили забрюшинную лимфодиссекцию в различном объёме, хотя медиана количества удалённых ЛУ составила всего 6 [30].

Авторы исследования продемонстрировали, что выживаемость пациенток увеличивается по мере возрастания количества удалённых ЛУ. 5-летняя

выживаемость среди пациенток, которым не была выполнена лимфодиссекция, составила 26,1% – против 35,2% у пациенток, которым был удалён хотя бы один ЛУ, и 47,8% у больных, которым была выполнена адекватная лимфодиссекция (> 20 ЛУ). Различия были статистически значимыми. Проведение многофакторного анализа также подтвердило значимость выполнения лимфодиссекции.

Другое крупное ретроспективное исследование, посвящённое данной проблеме, было опубликовано A. du Bois и соавт. в 2010 г. Авторы работы проанализировали результаты лечения 3388 пациенток с ПБ–IV стадиями РЯ, принимавших участие в проспективных рандомизированных исследованиях группы AGO. В анализ были включены пациентки ($n = 1942$), у которых была достигнута полная (отсутствие макроскопической остаточной опухоли) или оптимальная (остаточная опухоль ≤ 1 см) циторедукция. Авторы проанализировали выживаемость пациенток в зависимости от объёма остаточной опухоли и выполнения забрюшинной лимфодиссекции [31].

Медиана возраста больных составила 58 лет, у 65,5% были ПС–IV стадии заболевания. У 966 (51,3%) пациенток была достигнута полная циторедукция, у 946 (48,7%) – оптимальная циторедукция. По результатам исследования установлено, что выполнение забрюшинной лимфодиссекции увеличивает общую выживаемость пациенток при условии, что была достигнута полная циторедукция. В данной когорте пациенток медиана ОВ составила 103 мес в группе систематической лимфодиссекции по сравнению с 84 мес среди пациенток, которым не было выполнено удаление лимфатических узлов ($p = 0,0166$), показатель 5-летней ОВ составил 67,4 и 59,2% соответственно. При этом увеличение ОВ было отмечено только среди пациенток, которым была выполнена и тазовая, и поясничная лимфодиссекция; неполная лимфодиссекция не увеличивала ОВ пациенток ($p = 0,9465$).

Среди больных, у которых была достигнута оптимальная, но не полная циторедукция, различия в выживаемости были менее впечатляющими – у пациенток с остаточной опухолью 1–10 мм была выявлена только статистическая тенденция к улучшению медианы выживаемости, показатель составил 41 и 35 мес соответственно ($p = 0,72$). Выраженное улучшение результатов лечения пациенток в группе полной циторедукции впечатляет, однако стоит отметить, что исследование носило ретроспективный характер и сами авторы работы указывали на необходимость подтверждения результатов в рамках проспективных работ.

Окончательный ответ на вопрос о целесообразности выполнения систематической забрюшинной лимфодиссекции у пациенток с диссеминированным РЯ должно было дать исследование LION, проведённое немецкой группой AGO. Результаты этой работы были впервые представлены в 2017 г. [28]. В исследование включались пациентки в возрасте от 18 до 75 лет со ПБ–IV стадиями РЯ и общим статусом по шкале ECOG 0–1 балл, у которых по результатам предоперационного обследования отсутствовали поражение тазовых/парааортальных ЛУ и признаки нерезектабельности опухоли. Участие пациенток, получивших до хирургического лечения системную химиотерапию, не допускалось. Рандомизация

осуществлялась в соотношении 1:1 в группу систематической тазовой/поясничной лимфодиссекции и в группу отказа от удаления неувеличенных ЛУ. Основным оцениваемым показателем исследования была ОВ, а его целью, как и у ранее описанного исследования Р.В. Panici и соавт., было доказать, что систематическая лимфодиссекция позволяет увеличить выживаемость пациенток. Всего в исследование было включено 627 пациенток, медиана возраста больных составила 60 лет, группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам, показателям распространённости опухолевого процесса и процедурам, выполненным в ходе хирургического лечения. Отметим, что у 99,4% пациенток в обеих группах была достигнута полная циторедукция. Медиана количества удалённых ЛУ в группе систематической лимфодиссекции составила 57, метастатическое поражение удалённых ЛУ было выявлено у 55,7% пациенток в данной группе.

Результаты проведённого исследования вступают в противоречие с ранее описанными ретроспективными работами. По его результатам было выявлено, что выполнение системной лимфодиссекции не приводит к улучшению отдалённых результатов лечения. Медиана ОВ составила 65,5 мес в группе системной лимфодиссекции против 69,2 мес в группе отказа от удаления неувеличенных лимфатических узлов; медиана ВБП составила 25,5 мес в каждой из групп. Указанные различия не были статистически значимыми.

В группе лимфодиссекции было отмечено выраженное увеличение длительности оперативного лечения (340 мин по сравнению с 280 мин в контрольной группе; $p < 0,001$), кровопотери (650 мл против 500 мл; $p < 0,001$), а также потребности в гемотрансфузиях (63% против 56%; $p = 0,005$). Помимо этого, было отмечено значимое увеличение 60-дневной послеоперационной смертности (3,1% против 0,9%; $p = 0,049$), частоты релапаротомии для купирования осложнений (12,4% против 6,5%; $p = 0,01$), а также повышение риска инфекционных осложнений (25,8% против 18,6%; $p = 0,03$). При этом достоверных различий в качестве жизни пациенток между группами исследования отмечено не было.

Результаты исследования LION показали, что при диссеминированном РЯ системная тазовая и парааортальная лимфодиссекция у пациенток с полной циторедукцией и отсутствием клинических признаков поражения ЛУ не приводит к улучшению результатов лечения, несмотря на значительную частоту их вовлечения в опухолевый процесс.

Интересной особенностью этой работы стало то, что центры, принимавшие участие в исследовании LION, проходили предварительный квалификационный отбор, в ходе которого оценивалось качество хирургического лечения в этих центрах. Для этого выполнялась оценка случайно выбранных образцов медицинской документации (патолого-анатомических заключений и протоколов хирургического лечения). Критерием качественного хирургического лечения было удаление ≥ 20 тазовых и ≥ 10 парааортальных ЛУ, а также наличие описания всех выполненных процедур в протоколе оперативного лечения. Для каждого включённого центра проводилась оценка не менее 12 протоколов.

К сожалению, авторам описанного исследования не удалось устранить все недостатки ранее проведён-

ного рандомизированного исследования. Набор пациенток продолжался в течение 5 лет в 59 центрах. Таким образом, в каждой клинике, участвующей в исследовании, среднее число пациенток в год составляет 2,2, что также не позволяет исключить влияние качества хирургического лечения на результаты исследования [32]. Вызывает определённое беспокойство и значительное количество послеоперационных осложнений в группах, особенно среди пациенток, которым выполнялась систематическая забрюшинная лимфодиссекция, включая высокую частоту повторных операций и инфекционных осложнений, что может указывать на неудовлетворительную работу некоторых служб участвовавших в исследовании клиник. К примеру, в классической работе S.M. Eisenkop ($n = 163$), которая характеризуется высокой агрессивностью хирургического лечения, только у двух пациенток возникла необходимость в релапаротомии [33].

Заключение

Таким образом, лимфогенное метастазирование играет важную роль в патогенезе РЯ. У большинства пациенток даже с ранними стадиями РЯ отмечается вовлечение лимфатических узлов в опухолевый процесс, частота лимфогенного метастазирования возрастает по мере прогрессирования заболевания. Результаты проведённых исследований не дают однозначного ответа на вопрос о целесообразности выполнения забрюшинной лимфатической диссекции у пациенток с клинически непоражёнными ЛУ.

Несмотря на всё вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что если у пациентки не была достигнута полная циторедукция, рутинное удаление неувеличенных ЛУ не является обязательным без риска ухудшения отдалённых результатов лечения. При лечении пациенток, у которых представляется достижимой полная циторедукция, решение следует принимать индивидуально, исходя из интраоперационной картины диссеминации заболевания и личного опыта оперирующего хирурга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Eds. *Malignant diseases in Russia in 2015 (morbidity and mortality)*. Moscow; 2017. (in Russian) / Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред). *Злокачественные заболевания в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2017.
2. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site*. April 2015.
3. Tjuljandina S.A., Den'gina N.V., Kolomic L.A., Morhov K.Ju., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Tjuljandina A.S., Urmanceeva A.F., Hohlova S.V. Practical recommendations for the medicinal treatment of ovarian cancer/primary peritoneal cancer/tubal cancer. *Zlokachestvennye opuholi*. 2016; S6: 123–34. (in Russian) / Тюляндина С.А., Денгина Н.В., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф., Хохлова С.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников/первичного рака брюшины/рака маточных труб. *Злокачественные опухоли*. 2016; S6: 123–34.

4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2017.
5. Chi D.S., Eisenhauer E.L., Zivanovic O. et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol. Oncol.* 2009; 114(1): 26–31. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.03.018
6. Trimbos J.B., Vergote I., Bolis G. et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95(2): 113–25. DOI: 10.1093/jnci/95.2.113
7. Chan J.K., Munro E.G., Cheung M.K., Husain A., Teng N.N. et al. Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. *Obstet. Gynecol.* 2007; 109(1): 12–19.
8. Tada H., Teramukai S., Fukushima M., Sasaki H. Risk factors for lower limb lymphedema after lymph node dissection in patients with ovarian and uterine carcinoma. *BMC Cancer.* 2009; 9: 47. DOI: 10.1186/1471-2407-9-47
9. Fujita K., Nagano T., Suzuki A., Sakakibara A., Takahashi S. et al. Incidence of postoperative ileus after paraaortic lymph node dissection in patients with malignant gynecologic tumors. *Int. J. Clin. Oncol.* 2005; 10(3): 187–90. DOI: 10.1007/s10147-005-0494-9
10. McMahon C.J., Rofsky N.M., Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology.* 2010; 254(1): 31–46.
11. Hartveit E. Attenuated cells in breast stroma: the missing lymphatic system of the breast. *Histopathology.* 1990; 16(6): 533–43.
12. Pepper M.S., Tille J.C., Nisato R., Skobe M. et al. Lymphangiogenesis and tumor metastasis. *Cell Tissue Res.* 2003; 314(1): 167–77. DOI: 10.1007/s00441-003-0748-7
13. Nomura H., Tsuda H., Susumu N., Fujii T., Banno K. et al. Lymph node metastasis in grossly apparent stages I and II epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2010; 20(3): 341–5. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181cf6271
14. Powless C.A., Aletti G.D., Bakkum-Gamez J.N., Cliby W.A. Risk factors for lymph node metastasis in apparent early-stage epithelial ovarian cancer: implications for surgical staging. *Gynecol. Oncol.* 2011; 122(3): 536–40. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.05.001
15. Takeshima N., Hirai Y., Umayahara K., Fujiwara K., Takizawa K. et al. Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99(2): 427–31. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.06.051
16. Pereira A., Magrina J.F., Rey V., Cortes M., Magtibay P.M. Pelvic and aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2007; 105(3): 604–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.01.028
17. Bogani G., Tagliabue E., Ditto A. et al. Assessing the risk of pelvic and para-aortic nodal involvement in apparent early-stage ovarian cancer: A predictors- and nomogram-based analyses. *Gynecol. Oncol.* 2017; 147(1): 61–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.07.139
18. Chen S.S., Lee L. Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol. Oncol.* 1983; 16(1): 95–100. DOI: 10.1016/0090-8258(83)90013-6
19. Harter P., Gnauert K., Hils R. et al. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2007; 17(6): 1238–44.
20. Burghardt E., Winter R. The effect of chemotherapy on lymph node metastases in ovarian cancer. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* 1989; 3(1): 167–71.
21. Ayhan A., Gultekin M., Taskiran C., Celik N.Y., Usubutun A. et al. Lymphatic metastasis in epithelial ovarian carcinoma with respect to clinicopathological variables. *Gynecol. Oncol.* 2005; 97(2): 400–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.01.038
22. Luyckx M., Leblanc E., Filleron T. et al. Maximal cytoreduction in patients with FIGO stage IIIC to stage IV ovarian, fallopian, and peritoneal cancer in day-to-day practice. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2012; 22(8): 1337–43. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31826a3559
23. Chang S.J., Bristow R.E., Ryu H.S. Impact of complete cytoreduction leaving no gross residual disease associated with radical cytoreductive surgical procedures on survival in advanced ovarian cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19(13): 4059–67. DOI: 10.1245/s10434-012-2446-8
24. Peiretti M., Zanagnolo V., Aletti G.D. et al. Role of maximal primary cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian and tubal cancer: Surgical and oncological outcomes. Single institution experience. *Gynecol. Oncol.* 2010; 119(2): 259–64. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.07.032
25. Harter P., Muallem Z.M., Buhmann C., Lorenz D., Kaub C., Hils R. et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2011; 121(3): 615–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.02.014
26. Wimberger P., Lehmann N., Kimming R. et al. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol. Oncol.* 2007; 106(1): 69–74. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.02.026
27. Eisenkop S.M., Spirtos N.M. The clinical significance of occult macroscopically positive retroperitoneal nodes in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2001; 82 (1): 143–9. DOI: 10.1006/gyno.2001.6232
28. Harter P., Sehoul J., Lorusso D. et al. LION – Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms. A Prospective Randomized AGO Study Group Led Gynecologic Cancer Intergroup Trial. Presented at ASCO 2017 Annual Meeting.
29. Panici P.B., Maggioni A., Hacker N. et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97 (8): 560–6. DOI: 10.1093/jnci/dji102
30. Chan J.K., Urban R., Hu J.M., Shin J.Y., Husain A. et al. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13918 patients. *Br. J. Cancer.* 2007; 96 (12): 1817–22.
31. du Bois A., Reuss A., Harter P. et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (10): 1733–9. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.3617
32. Atallah D., Rassy E.E., Chahine G. Is the LION strong enough? *Future Oncol.* 2017; 13 (21): 1835–7. DOI: 10.2217/fon-2017-0292
33. Eisenkop S.M., Friedman R.L., Wang H.J. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol. Oncol.* 1998; 69 (2): 103–8. DOI: 10.1006/gyno.1998.4955

Поступила 22.03.18
Принята к печати 19.04.18