

РОЛЬ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ТЕЛА МАТКИ И РАКА ЯИЧНИКОВ

Яйцев С.В., Асабаева Р.И., Шаназаров Н.А.

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 454092, Российская Федерация, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, e-mail: nasrulla@inbox.ru

Проведен анализ современной литературы по эффективности лимфаденэктомии при раке тела матки и раке яичников. Известно, что наличие метастазов в лимфатических узлах является одним из наиболее важных прогностических факторов для рака эндометрия и рака яичников, но подход к оценке лимфатических узлов остается одним из самых спорных вопросов в диагностике и лечении рака этой локализации. В настоящее время эффективность и объем лимфаденэктомии как при раке эндометрия, так и при раке яичников многими исследователями ставятся под сомнение, а ее принятие в качестве рутинной процедуры зависит от страны. Хотя большинство онкогинекологов согласны с пользой лимфаденэктомии у больных с распространенными стадиями заболевания и даже при ранних стадиях заболевания в группе больных с высоким риском, широко обсуждается вопрос о необходимости поиска более оптимального хирургического лечения больных раком эндометрия и раком яичников.

Ключевые слова: рак тела матки, рак яичников, лимфаденэктомия.

THE ROLE OF LYMPHADENECTOMY IN THE SURGICAL TREATMENT OF ENDOMETRIAL CANCER AND OVARIAN CANCER

Jaitsev S.V., Asabaeva R. I., Shanazarov N.A.

South Ural State Medical University. 454092, Chelyabinsk region, Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo, 64, e-mail: nasrulla@inbox.ru

The analysis of the current literature on the effectiveness of lymphadenectomy in cancer of the corpus uteri and ovarian cancer. It is known that the presence of lymph node metastasis is one of the most important prognostic factors for endometrial cancer and ovarian cancer, but the approach to the assessment of lymph nodes is one of the most controversial issues in the diagnosis and treatment of cancer of this localization. Currently, the efficiency and scope of lymphadenectomy as endometrial cancer and ovarian cancer many researchers have been questioned, and its adoption as a routine procedure depends on the country. Although most cancers agree with the use of lymphadenectomy in patients with advanced stages of the disease, and even in the early stages of the disease in patients with high risk, widely discussed the need to find a more optimal surgical treatment of patients with endometrial cancer and ovarian cancer.

Key words: uterine cancer, ovarian cancer, lymphadenectomy.

Основным компонентом в лечении рака эндометрия и рака яичников является операция, состоящая из гистерэктомии и двустороннего удаления придатков матки [2,47]. Удаление придатков матки при РТМ обязательно, поскольку в них нередко обнаруживаются метастазы. Кроме того, у больных РТМ повышен риск синхронного и метакронного рака яичников [1]. При раке яичников оптимальной циторедуктивной операцией считается выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также всех видимых проявлений заболевания с размером остаточной опухоли менее 1 см [2].

Наличие метастазов в лимфатических узлах является одним из наиболее важных прогностических факторов для рака эндометрия [34] и рака яичников [16,44], но подход к оценке лимфатических узлов остается одним из самых спорных вопросов в диагностике и лечении рака этой локализации [8,12,35,48,17]. Однако эффективность и объем

лимфаденэктомии как при раке эндометрия [49], так и при раке яичников [10] многими исследователями ставятся под сомнение, а ее принятие в качестве рутинной процедуры зависит от страны. Важность факторов риска и метастазов была признана в 1988 году, когда система постановки диагноза рака эндометрия и рака яичников была изменена с клинической на хирургическую [43]. Текущие руководящие принципы, установленные Международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO) в 1988 и 2009 годах, рекомендуют тазовую и парааортальную лимфаденэктомию как часть хирургической постановки диагноза всем пациентам с раком эндометрия [13] и раком яичников [39, 22].

Сторонники лимфаденэктомии утверждают, что процедура предоставляет важную диагностическую информацию, которая имеет решающее значение для правильной постановки диагноза и выбора оптимальной адъювантной терапии [30]. Несколько исследований изучали терапевтический потенциал лимфаденэктомии и ее влияние на выживаемость больных раком эндометрия и раком яичников. Мета-анализ девяти исследований [16], а также другие данные [44] показали, что системная лимфаденэктомия может привести к улучшению общей выживаемости у пациентов с распространенным раком яичников. При раке эндометрия результаты также свидетельствуют о том, что выживаемость повышается у женщин, которым выполнена лимфаденэктомия в большем объеме [18,46], однако результаты двух рандомизированных исследований [7,4] не показали преимуществ в выживаемости для лимфаденэктомии при раке эндометрия, похожие результаты получены и другими исследователями [27,46].

В некоторых исследованиях сообщается о небольшом, но статистически существенном увеличении частоты послеоперационных осложнений при лимфаденэктомии у больных раком эндометрия [7,4]. Дополнительный риск осложнений, связанных с лимфаденэктомией, по мнению противников этой стратегии, не оправдывает ее выполнение у пациентов с низким риском рецидива [36]. В связи с этим Американское общество гинекологической онкологии рекомендует лимфаденэктомию для хирургического лечения всех, за исключением молодых женщин или женщин в пременопаузе с атипичной гиперплазией эндометрия при низком риске, и у женщин с повышенным риском смертности от сопутствующих заболеваний [3].

В настоящее время продолжается спор относительно роли лимфаденэктомии при ранних стадиях рака эндометрия [32]. Результаты крупных рандомизированных исследований (ASTEC) предполагают, что нет терапевтических преимуществ лимфаденэктомии у больных на ранних стадиях рака эндометрия [27,14] для общей или безрецидивной выживаемости [7,4], однако большинство пациентов имели низкий риск развития рецидива болезни. Кроме того, критики указали на несколько методологических

упущений, в том числе – отсутствие контроля за качеством лимфаденэктомии. Эти данные отличаются от результатов японского ретроспективного исследования больных раком эндометрия, в котором оценили результаты тазовой лимфаденэктомии самостоятельно против тазовой и парааортальной лимфаденэктомии (до уровня почечных сосудов). Исследователи показали, что общая выживаемость была значительно выше у больных с более полным объемом лимфаденэктомии. Хотя терапевтическая ценность лимфаденэктомии достоверно не была подтверждена, безусловно, она имеет большое значение у женщин с более высоким риском, чтобы точно определить прогноз и принять решение о необходимости адъювантной терапии [46].

Хотя в рандомизированных исследованиях тазовая лимфаденэктомия не продемонстрировала влияние на повышение выживаемости больных с раком эндометрия [7,27], последняя классификация FIGO (2009) подтвердила различие 5-летней выживаемости между пациентами с метастатическим поражением тазовых лимфатических узлов (IIIС1) – 57 % и парааортальных (IIIС2) – 49 % [31]. В других исследованиях не отмечено значительного повышения общей выживаемости при лимфаденэктомии у пациентов низкого риска, но у больных среднего или высокого риска выживаемость повышалась [36]. Аналогичные данные получены и при раке яичников. В исследовании [10] выполнение лимфаденэктомии стало статистически значимым и независимым предиктором улучшения общей выживаемости в дополнение к статусу остаточной опухоли и радикальной циторедуктивной операции (отношение рисков 0,34; [95 % ДИ 0.23-0.52]; $p < 0.01$). Авторы пришли к выводу, что системная лимфаденэктомия имеет терапевтическое значение и в значительной степени связана с улучшением выживаемости при IIIС стадии рака яичников [10], подобные результаты представлены и другими исследователями [21]. В мета-анализе девяти исследований [16] у 21 919 пациентов с раком яичников оценили роль системной лимфаденэктомии и обнаружили, что выполнение системной лимфаденэктомии было связано с улучшением общей выживаемости у пациентов с поздними стадиями заболевания (H (OR 0,70; 95 % ДИ 0.67-0.75), в отличие от пациентов с ранними стадиями.

Учитывая, что метастатически измененные лимфатические узлы на момент операции оказываются увеличенными менее чем у 10 % больных раком эндометрия и достоверно не определяются у больных раком яичников [45,42,22], их пальпация не может заменить селективную лимфаденэктомию. В связи с этим на сегодняшний день некоторые онкогинекологи выполняют селективную лимфаденэктомию для выявления женщин с высоким риском метастазов в лимфоузлах, тогда как другие рекомендуют рутинное выполнение системной лимфаденэктомии у всех пациентов [9,49]. Тем не менее многие исследователи ставят под сомнение терапевтическую эффективность системной

лимфаденэктомии [48]. В контролируемых рандомизированных исследованиях сравнения системной лимфаденэктомии с тазовой и парааортальной показано, что системная лимфаденэктомия не улучшает общую выживаемость при раке яичников [38].

В последние годы была разработана методика обнаружения дозорного лимфатического узла (SLN) как альтернатива системной лимфаденэктомии. Тем не менее до сих пор нет единого мнения о наиболее точном методе для идентификации SLN у пациентов с раком эндометрия [33,5,26]. В связи с тем, что чувствительность и техника выполнения методики для выявления метастазов существенно различается, на сегодняшний день техника обнаружения дозорного лимфатического узла при раке тела матки считается экспериментальной [25].

Хотя большинство онкогинекологов согласны с пользой лимфаденэктомии у больных с распространенными стадиями заболевания и даже при ранних стадиях заболевания в группе больных с высоким риском, широко обсуждается вопрос о необходимости поиска более оптимального хирургического лечения больных раком эндометрия [32] и раком яичников [10,50].

На сегодняшний день, в связи с отсутствием более эффективных стратегий для выявления риска поражения лимфатических узлов у пациентов с локализованным раком эндометрия, золотым стандартом во многих учреждениях стало хирургическое лечение каждой пациентки с раком тела матки [29]. Такой подход несет в себе повышение количества осложнений от лимфаденэктомии [19] у пациентов, которые имеют низкий риск поражения лимфоузлов метастазами [12]. Альтернативная стратегия состоит из выполнения у всех пациентов с низким риском только гистерэктомии, исключая лимфаденэктомию [40,41]. Это позволит избежать заболеваемости в результате лимфаденэктомии, однако такой альтернативный подход может привести к недостаточному или избыточному лечению облучением или химиотерапией, или применению обоих методов, и, соответственно, увеличит связанные с ними неблагоприятные эффекты и затраты на лечение [28]. Более того, такой подход не позволяет получить адекватную информацию для решения вопроса о региональной лучевой терапии лимфоузлов. Промежуточная стратегия предполагает необходимость повышения вероятности обнаружения метастазов на основе различных интраоперационных факторов риска. Поэтому пациентам даже с незначительным риском наличия метастазов в лимфоузлах будет выполнена лимфаденэктомия [3,7,27,20,24,29].

Таким образом, сегодня экстрафасциальная гистерэктомия и двустороннее удаление придатков с тазовой и парааортальной лимфодиссекцией являются стандартной процедурой лечения рака эндометрия и рака яичников [6,43]. Примерами различных стратегий для лечения рака этих локализаций является продолжающийся спор о роли лимфаденэктомии

(LND) в хирургическом лечении пациентов с раком яичников [48] и раком эндометрия в группе низкого риска [3,7,23,27,20,11,24,15]. В последние годы лимфаденэктомии и лапаротомии у пациентов низкого риска очень ограничены и регулярно осуществляются через малоинвазивную хирургию (MIS), включая вагинальную гистерэктомию [15]. Будущие исследования по выполнению LND должны быть ориентированы при раке эндометрия на пациентов, которые не отвечают критериям низкого риска [15], поиск альтернативной стратификации риска с учетом биомаркеров, а также выполнение селективной лимфаденэктомии у пациентов вышеуказанных локализаций рака с высоким риском послеоперационных осложнений [37].

Список литературы

1. Кузнецов В.В., Нечушкина В.М. Хирургическое лечение рака тела матки // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5. – № 1. – С. 25-32.
2. Покатаев И.А. Активная хирургическая тактика в современном алгоритме лечения распространенного рака яичника // Совр. онкол. – 2010. – Т. 12. – № 4. – С. 32-34.
3. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer // Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 106. – P. 413-425.
4. ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 125-136.
5. Ballester M. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO) // Lancet Oncol. – 2011. – Vol. 12. – P. 469-476.
6. Bell M.C. Comparison of outcomes and cost for endometrial cancer staging via traditional laparotomy, standard laparoscopy and robotic techniques // Gynecol. Oncol. – 2008. – Dec. Vol. 111. – N. 3. – P. 407-411.
7. Benedetti P.P. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial // J. Natl. Cancer Inst. – 2008. – Vol. 100. – P. 1707-1716.
8. Boronow R.C. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study // Obstet. Gynecol. – 1984. – Vol. 63. – P. 825-832.
9. Case A.S. A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer // Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 108. – P. 1375-1379.
10. Chang S.J., Bristow R.E. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: Redefining 'optimal' residual disease // Gynecol. Oncol. – 2012. – Vol. 125. – P. 483-492.

11. Convery P.A. Retrospective review of an intraoperative algorithm to predict lymph node metastasis in low-grade endometrial adenocarcinoma // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 123. – P. 65-70.
12. Creasman W.T. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study // *Cancer.* – 1987. – Oct – Vol. 15. – N. 60 (suppl. 8). – P. 2035-2041.
13. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – May 2009. – Vol. 105. – N. 2. – P. 109.
14. Creasman W.T., Mutch D.E., Herzog T.J. ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: are conclusions valid? // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 116. – P. 293-294.
15. Dowdy S.C. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 127. – P. 5-10.
16. du Bois A. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO) // *Cancer.* – 2009. – Vol. 115. – P. 1234-1244.
17. Fader A.N. Minimally invasive surgery versus laparotomy in women with high grade endometrial cancer: A multi-site study performed at high volume cancer centers // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 126. – P. 180-185.
18. Fotopoulou C. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 149. – P. 199-203.
19. Franchi M. Postoperative complications after pelvic lymphadenectomy for the surgical staging of endometrial cancer // *J. Surg. Oncol.* – 2001. – Dec. – Vol. 78. – N. 4. – P. 232-237.
20. Frederick P.J., Straughn J.M. The role of comprehensive surgical staging in patients with endometrial cancer // *Cancer Control.* – 2009. – Vol. 16. – P. 23-29.
21. Hacker N.F. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer // *Obstet. Gynecol.* – 1983. – Vol. 61. – P. 413-420.
22. Harter P. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2007. – Vol. 17: 1238-1244
23. Jeong N.H. Role of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiation in early-stage endometrioid uterine cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 2951-2957.
24. Kehoe S.M., Miller D.S. The role of lymphadenectomy in endometrial cancer // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 54. – P. 235-244.

25. Khoury-Collado F. Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: how many cases are needed? // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – Vol. 115. – P. 453-455.
26. Khoury-Collado F.M. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 122. – P. 251-254.
27. Kitchener H. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. ASTEC study group // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 125-136.
28. Kumar S. Second neoplasms in survivors of endometrial cancer: impact of radiation therapy // *Gynecol. Oncol.* – 2009. May. – Vol. 113. – N. 2. – P. 233-239. Epub 2009. Feb 26.
29. Kumar S. A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 127. – P. 525-531.
30. Leitao Jr. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma // *Gynecol. Oncol.* – Nov 2008. – Vol. 111. – N. 2. – P. 244-248.
31. Lewin S.N. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 116. – P. 1141-1149.
32. Lowery W.J. Surgical staging for endometrial cancer in the elderly - Is there a role for lymphadenectomy? // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 126. – P. 12-15.
33. Mais V. Intraoperative lymphatic mapping techniques for endometrial cancer // *Expert. Rev. Anticancer Ther.* – 2010. – Vol. 11. – P. 83-93.
34. Mariani A. Stage IIIC endometrioid corpus cancer includes distinct subgroups // *Gynecol. Oncol.* – 2002. – Vol. 87. – P. 112-117.
35. Mariani A. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death // *Gynecol. Oncol.* – 2002. – Vol. 87. – P. 274-280.
36. May K. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. 1: CD007585
37. McMeekin D.S. What should lymphadenectomy offer in early-stage endometrial cancer: lots of variables, little control // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 205. – P. 509-510.
38. Meigs J.V. Tumors of the female pelvic organs. New York: Macmillan, 1934.
39. Morice P. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: Analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications // *J. Am. Coll. Surg.* – 2003. – Vol. 197. – P. 198-205.
40. Mourits M.J. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomized trial // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11. – N. 8. – P. 763-771.

41. Nout R.A. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial // *Lancet*. 2010. – Vol. 375. – P. 816-823.
42. Panici B.R. 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. – Vol. 97. – P. 560-566.
43. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2009. – Vol. 105. – N. 2. – P. 103-104.
44. Peiretti M. 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. – Vol. 119. – P. 259-264.
45. Spirtos N.M. Cytoreductive surgery in advanced epithelial ovarian cancer of the ovary: The impact of aortic and pelvic lymphadenectomy // *Gynecol. Oncol.* – 1995. – Vol. 56. – P. 345-352.
46. Todo Y. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 1165-1172.
47. Trovik J. Improved survival related to changes in endometrial cancer treatment, a 30-year population based perspective // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 125. – P. 381-387.
48. Wimberger P. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group) // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 1642-1648.
49. Wright J.D. Contemporary management of endometrial cancer // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 1352-1360.
50. Yoo H.J. Transabdominal cardiophrenic lymph node dissection (CPLND) via incised diaphragm replace conventional video-assisted thoracic surgery for cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 129. – P. 341-345.

Рецензенты:

Важенин А.В., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, Заслуженный врач РФ, главный врач ЧООД, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ЧГМА, г. Челябинск;

Машкин А.М., д.м.н., профессор, проректор по научно-исследовательской работе и инновационной политике, заведующий кафедрой хирургических болезней с курсами эндоскопии, урологии и рентгенологии ФПК ППС ГБОУ ВПО «ТюмГМА», г. Тюмень.