

Terapeutyczna wartość wycięcia węzłów chłonnych u chorych leczonych z powodu raka jajnika

Therapeutic value of lymphadenectomy in ovarian cancer patients

Leszek Gmyrek¹, Joanna Jońska-Gmyrek², Agnieszka Żółciak-Siwińska³

¹ Kliniczny Oddział Ginekologii. Szpital im. Świętej Rodziny, Warszawa, Polska

² Zakład Radioterapii. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

³ Zakład Brachyterapii. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska.

Streszczenie

Spośród nowotworów narządów płciowych kobiecych, rak jajnika jest chorobą o największym współczynniku umieralności. Wykazuje tendencję wzrostową zachorowalności na całym świecie, szczególnie w krajach wysoko uprzemysłowionych. Skąpe i mało charakterystyczne objawy kliniczne we wczesnych stadiach, oraz brak efektywnych metod badań przesiewowych, powodują, że u większości chorych, choroba jest często rozpoznawana w stadium zaawansowanym. Zastosowanie wczesnej diagnostyki i optymalnej metody terapeutycznej, ma istotny wpływ na rokowanie u tych chorych. Zasadniczą metodą leczenia we wszystkich stopniach zaawansowania raka jajnika, jest leczenie operacyjne. Ogólną zasadą jest usunięcie nowotworu w całości lub maksymalne zmniejszenie masy guza. Systemowa limfadenektomia miednicza i okołoaortalna stanowi integralną część protokołu operacyjnego. Ocena stanu regionalnych węzłów chłonnych jest istotnym elementem diagnostyki u chorych na raka jajnika, na podstawie którego rozpoznawany jest właściwy stopień zaawansowania klinicznego i podejmowana decyzja odnośnie metody leczenia uzupełniającego. Diagnostyczna wartość wycięcia węzłów chłonnych nie budzi wątpliwości i jest podstawą poprawnej klasyfikacji, natomiast wartość terapeutyczna pozostaje przedmiotem kontrowersji.

W pracy dokonano przeglądu wyników badań z zakresu limfadenektomii w raku jajnika, w oparciu o dostępne pozycje piśmiennictwa.

Słowa kluczowe: **limfadenektomia / rak jajnika / wyniki leczenia / metody terapeutyczne /**

Abstract

Ovarian cancer has the highest mortality rate among the female genital malignancies. Its incidence is steadily increasing worldwide, especially in highly industrialized countries. Scarce and non-specific clinical symptoms in the early stages, and lack of effective screening methods, are the reasons why in the majority of cases the disease is diagnosed in advanced stage. Early diagnosis and optimal therapeutic method have significant impact on the prognosis. Surgery remains the basic treatment method in all stages of ovarian cancer. The general principle is the removal of the entire tumor or maximal cytoreduction. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy is an integral part of the operating protocol. Evaluation of the regional lymph nodes is an important element of the diagnosis in patients with ovarian cancer, as the disease stage and the decision about the method of adjuvant therapy both depend on it.

Adres do korespondencji:

Joanna Jońska-Gmyrek
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, Polska
tel. +48 508122331,
e-mail: jonska@wp.pl

Otrzymano: 25.02.2014
Zaakceptowano do druku: 20.06.2014

Leszek Gmyrek et al. *Terapeutyczna wartość wycięcia węzłów chłonnych u chorych leczonych z powodu raka jajnika.*

The diagnostic value of lymphadenectomy is unquestionable and is the basis of proper classification, while its therapeutic value remains the subject of controversy.

The aim of the paper is to review the results of the most important research concerning lymphadenectomy in ovarian cancer, based on the available literature.

**Key words: lymphadenectomy / ovarian cancer / treatment results /
/ treatment methods /**

Rak jajnika jest jednym z najtrudniejszych problemów diagnostycznych i terapeutycznych w ginekologii onkologicznej. Pomimo postępu, jaki dokonał się w ginekologii onkologicznej, wyniki leczenia pozostają dalekie od oczekiwań. Wśród nowotworów narządów płciowych kobiecych, cechuje się on największym współczynnikiem umieralności i zajmuje czwarte miejsce wśród przyczyn zgonów kobiet na nowotwory złośliwe [1].

Wczesna diagnostyka i zastosowanie optymalnej terapii, ma zasadniczy wpływ na rokowanie u chorych na ten nowotwór. Leczenie chorych na raka jajnika jest wieloetapowe. Podstawową metodą terapeutyczną we wszystkich stopniach zaawansowania jest leczenie chirurgiczne, najczęściej skojarzone z chemioterapią [2, 3, 1]. Ogólną zasadą chirurgicznego leczenia raka jajnika jest usunięcie nowotworu w całości lub maksymalne zmniejszenie masy guza. Sposób wykonania pierwotnego zabiegu operacyjnego rzutuje na dalsze etapy leczenia, jak również na przeżycia całkowite chorych. Protokół leczenia chirurgicznego raka jajnika obejmuje, oprócz wycięcia każdego ogniska nowotworu, wycięcie macicy z przydatkami, sieci większej, wyrostka robaczkowego (w przypadku raka śluzowego) oraz pobranie płynu, wymazów i wycinków z otrzewnej oraz zrostów. Kolejnym etapem leczenia operacyjnego jest systemowa limfadenektomia miednicza i okołoaortalna. Górną granicą limfadenektomii jest żyła nerkowa lewa, dolną, węzeł Cloqueta. Warunkiem poprawnie i bezpiecznie przeprowadzonej limfadenektomii zaotrzewnowej jest optymalne uwidocznienie naczyń i przestrzeni zaotrzewnowej. Leczenie operacyjne we wczesnym stopniu zaawansowania raka jajnika u większości chorych jest jednakowe, wyłączając chore, u których zastosowano leczenie oszczędzające, natomiast możliwości operacyjne u chorych w stadium zaawansowanym są zróżnicowane. Zabieg operacyjny ma charakter zarówno diagnostyczny jak i terapeutyczny.

Systemowa limfadenektomia miednicza i okołoaortalna stanowi integralną część protokołu operacyjnego. Diagnostyczna wartość wycięcia węzłów chłonnych nie budzi wątpliwości i jest podstawą poprawnej klasyfikacji, natomiast terapeutyczna, pozostaje przedmiotem kontrowersji [4].

Rak jajnika jest nowotworem szerzącym się głównie wewnątrzotrzewnowo. Pierwszym doniesieniem, że nowotwór ten może szerzyć się drogami chłonnymi, były wyniki badań Bergmana. W 1966 roku znalazł on w materiale autopsyjnym przerzuty w węzłach miedniczych i okołoaortalnych w 60-80% przypadków [5].

Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych u chorych na raka jajnika jest wysoka. Wielu autorów wskazuje na wysoki odsetek przerzutów do węzłów chłonnych, pierwotnie kwalifikowanych, jako I stopień zaawansowania [6, 7, 8]. Na podstawie wyników badań, wielu badaczy postuluje więc, aby limfadenektomię w tej grupie chorych, stosować, jako część postępowania rutynowego w procesie diagnostyczno-terapeutycz-

nym. Jest to istotne, ponieważ, jak wynika z piśmiennictwa, około 25%–30% chorych na raka jajnika, u których nie przeprowadzono limfadenektomii, jest błędnie kwalifikowanych do I stopnia zaawansowania, a tym samym chore te mogą być leczone nieadekwatnie do sytuacji klinicznej [9, 10].

Pierwsze raporty dotyczące analizy przerzutów do węzłów chłonnych we wczesnym stopniu zaawansowania raka jajnika pojawiły się w latach 70-tych. Następne doniesienia o przerzutach do węzłów chłonnych w zaawansowanym raku jajnika pojawiały się systematycznie w ciągu lat 80. [11]. Opisane w ówczesnych doniesieniach techniki chirurgiczne nie były standaryzowane, natomiast wnioski miały ograniczoną wartość, ze względu na fakt, że przeprowadzano jedynie biopsję węzłów, węzły chłonne okołoaortalne były usuwane selektywnie.

Pod koniec lat osiemdziesiątych i w latach 90. nastąpił rozwój technik chirurgicznych. Pojawiły się doniesienia o limfadenektomii miedniczej i okołoaortalnej, będącej elementem rutynowego postępowania u chorych na raka jajnika. Pojawiły się również badania prospektywne, mające na celu ocenę wartości rokowniczej powyższego postępowania. Od tej pory poczyniono znaczne postępy w zakresie technik chirurgicznych. Wyniki badań, które ukazały się dotychczas, są niejednorodne. Jest to rezultatem różnorodności analizowanych chorych, standardów postępowania terapeutycznego, zakresów limfadenektomii, jak również różnic populacyjnych.

Część autorów potwierdza terapeutyczny wpływ limfadenektomii na czas przeżycia całkowitego [12, 13, 14, 15, 16], inni wskazują na jej rokowniczy wpływ na czas do nawrotu choroby [17, 18]. Inni, na podstawie wyników własnych, wskazują na potrzebę wykonywania limfadenektomii u chorych na raka jajnika [9, 12, 13, 14, 17, 19, 20, 21, 22]. Jeszcze inni natomiast kwestionują jej znaczenie [23, 24, 25].

Obszerna analiza, przedstawiona przez Chan i wsp., obejmująca 13890 chorych na raka jajnika w stopniu III i IV potwierdziła rokowniczą wartość ilości usuniętych węzłów chłonnych N(+) u chorych na raka jajnika. Spośród analizowanych chorych, u 4260 przeprowadzono limfadenektomię. U wszystkich chorych ilość usuniętych węzłów chłonnych zmienionych nowotworowo korelowała pozytywnie z przeżyciem [15]. Niektórzy autorzy zwracają uwagę na ograniczoną skuteczność chemioterapii w zakresie wpływu na przerzuty do węzłów chłonnych, zwłaszcza w niesurowiczych typach utkania histopatologicznego [9, 13, 14]. Inni zwracają uwagę na fakt, że penetracja chemioterapeutyków do węzłów chłonnych bywa ograniczona, dlatego wartość pierwotnego zabiegu operacyjnego odgrywa zasadniczą rolę w procesie terapeutycznym chorych na raka jajnika [17]. Według Chambers i wsp., rak jajnika jest chorobą wrażliwą na chemioterapię I rzutu na bazie platyny i paklitakselu. Odpowiedź na leczenie pierwotne z zastosowaniem tych składników i limfadenektomii jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na przeżycia.

Wynika to z faktu, że w raku jajnika w części przypadków platinoooporność prowadzi do wczesnego nawrotu i ostatecznie do niewyleczenia. Dlatego tak ważne jest zastosowanie odpowiedniego postępowania terapeutycznego w trakcie leczenia pierwotnego [13].

I. Wpływ limfadenektomii na czas do nawrotu choroby u chorych na raka jajnika

1) *W zależności od stopnia zaawansowania według FIGO.*

Niedawno opublikowane przez Verleye L i wsp., wyniki badania European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm (EORTC – ACTION), potwierdziły rokownicze znaczenie limfadenektomii u chorych na raka jajnika we wczesnym stopniu zaawansowania w zakresie wpływu na czas do nawrotu, jak również na czas przeżycia całkowitego. Autorzy zalecają wykonanie limfadenektomii we wszystkich przypadkach wczesnego raka jajnika, natomiast w zaawansowanym raku jajnika jedynie wtedy, gdy możliwe jest usunięcie wszystkich zmian makroskopowych [26].

Wyniki analizy przedstawionej przez Fukazawę i wsp., wykazały korzystny wpływ limfadenektomii na czas do nawrotu choroby. W wyniku analizy niewielkiej, 69 osobowej grupy chorych na raka jajnika w III stopniu zaawansowania, autorzy zaobserwowali wydłużenie czasu do nawrotu choroby u chorych, u których w trakcie operacji pierwotnej przeprowadzono limfadenektomię miedniczą i aortalną ($p=0.046$) [27].

2) *W zależności od utkania histopatologicznego guza.*

Rokowniczą wartość limfadenektomii potwierdził Chih-Ming Ho i wsp., podkreślając jednocześnie znaczenie utkania histopatologicznego guza. Wykazano najmniej korzystne rokowanie chorych na raka jajnika o utkaniu jasnokomórkowym. W trzy-letnim okresie obserwacji, w grupie z limfadenektomią, nawrót choroby stwierdzono u 1 osoby na 12 (8,33%), natomiast w grupie bez limfadenektomii, u 6 na 8 (75%). Autorzy zalecają rutynowe wykonanie limfadenektomii w raku jasnokomórkowym, zwracając jednocześnie uwagę na ograniczoną wydolność chemioterapii w zakresie zmian przerzutowych do węzłów chłonnych [28].

3) *W zależności od wielkości guza resztkowego.*

Wyniki pierwszego prospektywnego międzynarodowego randomizowanego badania, oceniającego rolę limfadenektomii u chorych na raka jajnika zostały przedstawione w raporcie Benedetti Paniciego w roku 2005. W badaniu wzięło udział 427 chorych na zaawansowanego raka jajnika w stopniu zaawansowania III B, III C, IV według FIGO. W trakcie randomizacji, do radykalnej limfadenektomii zostało zakwalifikowanych 216 chorych. W wyniku przeprowadzonej analizy uzyskano istotną statystycznie różnicę w czasie do nawrotu choroby, na korzyść chorych, u których wykonano limfadenektomię. Mediana czasu do nawrotu choroby u chorych z limfadenektomią i bez, wyniosła odpowiednio: 27,4 i 22,4 miesiąca. U chorych z limfadenektomią, istotnie statystycznie wyższe ryzyko zgonu stwierdzono u tych, u których potwierdzono przerzutowe węzły chłonne w porównaniu do chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych ($HR=1.6$) [17].

W podsumowaniu wyników badania Safety and Efficacy of Docetaxel and Paclitaxel Regimens (SCOTROC-1), w którym wzięło udział 1077 chorych na raka jajnika, autorzy zwracają uwagę na korzystny wpływ limfadenektomii, w aspekcie wpływu na czas do nawrotu choroby. Jednocześnie podkreślają, że

największą korzyść z wykonanej limfadenektomii mogą odnieść chore we wczesnym stopniu zaawansowania, u których możliwa jest optymalna cytoredukcja. Autorzy są zgodni, że kwalifikacja do agresywnego postępowania chirurgicznego w stopniach bardziej zaawansowanych powinna odbywać się na zasadzie postępowania indywidualnego [18].

II. Wpływ limfadenektomii na czas przeżycia całkowitego u chorych na raka jajnika

1) *W zależności od stopnia zaawansowania klinicznego według FIGO.*

Terapeutyczne znaczenie limfadenektomii potwierdził Aleotti i wsp. Spośród 219 chorych na raka jajnika w stopniu zaawansowania IIIC/IV, u 61 przeprowadzono całkowitą limfadenektomię. W wyniku analizy okazało się, że u chorych, u których wykonano następujące procedury: radykalną limfadenektomię, biopsję węzłów chłonnych lub nie usuwano węzłów, odsetek przeżyć 5-letnich wyniósł odpowiednio: 50%, 33% i 29% [12].

Takashi Onda i wsp., w wyniku analizy chorych na raka jajnika nie wykazali rokowniczej wartości obecności przerzutów do węzłów chłonnych. Jednak wśród chorych w III stopniu zaawansowania, u których przeprowadzono limfadenektomię radykalną, jak również u chorych, które po przeprowadzeniu limfadenektomii zostały przeklasyfikowane do III stopnia zaawansowania, odsetek 5-letnich przeżyć sięgał 85%. Podobnie więc do chorych w stopniu zaawansowania I/II. U chorych, u których przeprowadzono jedynie biopsję węzłów chłonnych, wyniki nie były tak korzystne. Autorzy zwracają uwagę na konieczność zastosowania chemioterapii uzupełniającej na bazie platyny i dalszych badań [25].

2) *W zależności od utkania histopatologicznego guza.*

Wyniki analizy 6686 chorych na raka jajnika w I stopniu zaawansowania, przeprowadzonej przez Chan i wsp., potwierdziły terapeutyczną rolę limfadenektomii w zakresie przeżyć całkowitych. Zaobserwowano poprawę przeżyć z 87% u osób, u których nie przeprowadzono powyższej procedury, do 92,6% ($p<0.001$) u chorych po wykonanej limfadenektomii. Poprawę przeżycia całkowitego chorych na raka jajnika w I stopniu zaawansowania, poddanych limfadenektomii zaobserwowano we wszystkich typach histopatologicznych, za wyjątkiem jasnokomórkowego [14].

Według Kleppe M i wsp. rezygnacja z limfadenektomii we wczesnym raku jajnika może być rozważana jedynie w raku śluzowym G1 [19].

3) *W zależności od stopnia zróżnicowania guza.*

Chan i wsp., przeprowadzili analizę przeżyć w zależności od rozległości limfadenektomii. U chorych, u których nie usunięto węzłów chłonnych, usunięto poniżej 10 i powyżej 10 węzłów, przeżycie 5-letnie wyniosło odpowiednio: 87%, 91,9% i 93,8% ($p<0.001$). W analizie wielowariantowej, limfadenektomia okazała się istotnym czynnikiem prognostycznym. Nie zaobserwowano korzyści z przeprowadzonej limfadenektomii w stopniu zróżnicowania G1 i G2, natomiast w stopniu zróżnicowania G3 procedura limfadenektomii istotnie przyczyniła się do poprawy przeżyć z 74,4% do 88,8%. Autorzy zwrócili również uwagę na wartość diagnostyczną limfadenektomii u chorych w I stopniu zaawansowania, gdy stopień zróżnicowania guza określono, jako G1 i G2. Stan węzłów chłonnych u tych chorych był istotną wskazówką do podjęcia decyzji o leczeniu uzupełniającym

Leszek Gmyrek et al. *Terapeutyczna wartość wycięcia węzłów chłonnych u chorych leczonych z powodu raka jajnika.*

z zastosowaniem chemioterapii, lub rezygnacji z terapii. Według badaczy, mechanizm wpływu limfadenektomii na poprawę przeżyć całkowitych u chorych na raka jajnika we wczesnym stopniu zaawansowania jest następujący: po pierwsze – przeprowadzenie zabiegu limfadenektomii wpływa na poprawną klasyfikację chorych, a tym samym selekcję tych, u których nie potwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych i reklasyfikację tych, u których stwierdzono przerzuty, do stopnia zaawansowania III C. Po drugie, limfadenektomia pozwala na usunięcie węzłów chłonnych objętych mikroprzerzutami, które mogą być niewykryte w trakcie rutynowego barwienia hematoksylina i eozyna. Po trzecie, ze względu na wysokie prawdopodobieństwo powstania klonów chemoopornych w węzłach chłonnych w trakcie terapii cytostatykami, limfadenektomia przeciwdziała takiej sytuacji [14].

4) W zależności od wielkości guza resztkowego.

Według aktualnych zaleceń FIGO, operacje spełniają kryteria zabiegów optymalnych, jeżeli wielkość pozostawionych zmian nowotworowych nie przekracza 1 cm.

Di Re i wsp., w trakcie analizy 328 chorych na raka jajnika, potwierdzili wpływ limfadenektomii na przeżycia, niezależnie od wielkości pozostawionych zmian resztkowych. Grupą korzystniejszą w aspekcie 5-letnich przeżyć całkowitych były chore, u których przeprowadzono limfadenektomię miedniczą i okołoaortalną [7].

Potwierdzenie istotnego statystycznie wpływu wielkości pozostawionych zmian resztkowych na przeżycie całkowite i czas do nawrotu choroby znajduje swoje odzwierciedlenie w danych literaturowych [12, 16, 29, 30].

Oceniając terapeutyczną wartość limfadenektomii, badacze zwracają uwagę na możliwość powikłań operacyjnych związanych z procedurą [9, 17]. Na większe zagrożenie powikłaniami śródoperacyjnymi związanymi z limfadenektomią wskazują Maggioni i wsp. Autorzy wskazują na dłuższy czas operacji i większą utratę krwi w grupie chorych, u których przeprowadzono limfadenektomię [24].

Rozważając rokownicze znaczenie limfadenektomii u chorych na raka jajnika, wielu autorów podkreśla istnienie innych czynników, o których nie należy zapominać. Są to czynniki związane z chorobą, jak wiek [12, 30, 31], czy stan ogólny [30, 31], czynniki związane z biologią nowotworu, stopień zaawansowania choroby [30], czynnik ludzki, jakim jest odpowiednia kwalifikacja do postępowania terapeutycznego, jak również jakość przeprowadzonego zabiegu [1, 12, 32].

Terapeutyczna wartość limfadenektomii u chorych na raka jajnika jest przedmiotem wielu badań. Określenie jej znaczenia jest jednak trudne ze względu na istnienie innych czynników wywierających wpływ na rokowanie w tej grupie chorych. Również, co podkreśla wielu badaczy, ze względu na rozległość zabiegu limfadenektomii i możliwość powikłań z nią związanych, decyzja o przeprowadzeniu tej procedury powinna być podejmowana po rozważeniu korzyści z niej płynących w aspekcie powikłań.

Określenie terapeutycznej roli limfadenektomii u chorych na raka jajnika wymaga dalszych prospektywnych badań z losowym doborem chorych.

Oświadczenie autorów:

1. Leszek Gmyrek – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa.

2. Joanna Jońska-Gmyrek – współautor tekstu pracy, korekta i aktualizacja literatury – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
3. Agnieszka Żółciak-Siwińska – korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.

Źródło finansowania: Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Trope C, Kaern J. Primary surgery for ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006, 32 (8), 844-852.
2. Hacker NF, Valmadre S, Robertson G. Management of retroperitoneal lymph nodes in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008, (Suppl. 1), 7-10.
3. Inciura A, Juozaityte E, Nadisauskienė R, [et al.]. Surgical treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Medicina (Kaunas).* 2004, 40 (3), 205-215.
4. Perzyło K, Miotta P, Lis E, Rechberger T. Wartość prognostyczno-terapeutyczna limfadenektomii w onkologii ginekologicznej. *Ginekol Pol.* 2013, 84, 630-636.
5. Bergman F. Carcinoma of the ovary. A clinicopathological study of 86 autopsied cases with special reference to mode of spread. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1966, 45 (2), 211-231.
6. Carnino F, Fuda G, Ciccone G, [et al.]. Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1997, 65 (3), 467-472.
7. di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, [et al.]. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol.* 1996, 62 (3), 360-365.
8. Harter P, Gnaert K, Hils R, [et al.]. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007, 17 (6), 1238-1244.
9. Angioli R, Plotti F, Palaia I, [et al.]. Update on lymphadenectomy in early and advanced ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008, 20 (1), 34-39.
10. Herzog T.J. Assessing the adequacy of surgical staging for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006, 103, 781-782.
11. Hacker NF. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer – therapeutic advance or surgical folly? *Gynecol Oncol.* 1995, 56 (3), 325-327.
12. Aletti GD, Dowdy S, Podratz KC, Cibly WA. Role of lymphadenectomy in the management of grossly apparent advanced stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 195 (6), 1862-1868.
13. Chambers SK. Systematic lymphadenectomy in advanced epithelial ovarian cancer: two decades of uncertainty resolved. *J Natl Cancer Inst.* 2005, 97 (8), 548-549.
14. Chan JK, Munro EG, Cheung MK, [et al.]. Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol.* 2007, 109(1), 12-19.
15. Chan JK, Urban R, Hu JM, [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), 1817-1822.
16. Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS. Prognostic significance of systematic lymphadenectomy as part of primary debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2012, 126 (3), 381-386.
17. Panici PB, 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), 560-566.
18. Crawford SC, Vasey PA, Paul J, [et al.]. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. *J Clin Oncol.* 2005, 23 (34), 8802-8811.
19. Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, [et al.]. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol.* 2011, 123, 610-614.
20. Kumpulainen S, Kuoppala T, Leminen A, [et al.]. Surgical treatment of ovarian cancer in different hospital categories – a prospective nation-wide study in Finland. *Eur J Cancer.* 2006, 42 (3), 388-395.
21. 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), 1733-1739.
22. Ditto A, Martinelli F, Reato C, [et al.]. Systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy in early stage epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2012, 19, 3849-3855.
23. Kanazawa K, Suzuki T, Tokashiki M. The validity and significance of substage III C by nodal involvement in epithelial ovarian cancer: impact of nodal metastasis on patient survival. *Gynecol Oncol.* 1999, 73, 237-241.
24. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, [et al.]. Randomized study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer.* 2006, 95 (6), 699-704.
25. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, [et al.]. Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to stage I/II patients and superior survival to other stage III patients. *Cancer.* 1998, 83 (8), 1555-1560.
26. Verleye L, Ottevanger PB, van der Graaf W, [et al.]. EORTC-GCG process quality indicators for ovarian cancer surgery. *Eur J Cancer.* 2009, 45 (4), 517-526.
27. Fukasawa H, Kikkawa F, Tamakoshi K. Lymphadenectomy in stage-III serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Obstet.* 1995, 51 (3), 239-245.
28. Ho CM, Chien TY, Shih BY, Huang SH. Evaluation of complete surgical staging with pelvic and para-aortic lymphadenectomy and paclitaxel plus carboplatin chemotherapy for improvement of survival in stage I ovarian clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2003, 88 (3), 394-399.
29. Spiro NM, Gross GM, Freddo JL, Ballon SC. Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: the impact of aortic and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 1995, 56, 345-352.
30. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, [et al.]. 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, 115 (6), 1234-1244.
31. Wang Z, Xiong Z, Wang S. Effect of retroperitoneal lymphadenectomy on prognosis of patients with epithelial ovarian cancer. *Clin Med J (Engl).* 2003, 116 (4), 588-592.
32. Oshita T, Itamochi H, Nishimura R, [et al.]. Clinical impact of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer: a retrospective survey by the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Clin Oncol.* 2013, 18 (6), 1107-1113.