

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Злокачественные опухоли яичников (неэпителиальные опухоли и собственно рак яичников) в онкологической заболеваемости женского населения России занимают стабильно 7-е место (5%). Среди новообразований органов репродуктивной системы на долю злокачественных опухолей яичников приходится около 13,8%. Заболеваемость этой нозологической формой в России составляет 15,6 на 100 000, смертность – 9,8 на 100 000 женщин в год. Средний возраст заболевших раком яичников 63 года, злокачественными неэпителиальными опухолями яичников 43 года. Пик заболеваемости раком яичников приходится на 7–8-ю декады жизни, заболеваемость женщин в возрасте 65–75 лет составляет 37,3 на 100 000 человек в год. В то же время пик заболеваемости неэпителиальными опухолями яичников приходится на 3–4-ю декады жизни, причём от злокачественных опухолей яичников ежегодно умирает больше женщин, чем от рака шейки матки и рака эндометрия вместе взятых. Приблизительно в 5–10% случаев рак яичников является наследуемой формой заболевания (семейный рак яичников). Выделяют 3 формы семейного рака: собственно рак яичников, рак яичников в сочетании с раком молочной железы и рак яичников в сочетании с колоректальным раком (синдром Линча). При выявлении мутаций в BRCA-1 и BRCA-2 риск развития рака яичников повышается от 16 до 60%. Значимым фактором риска эпителиальных опухолей яичников являются такие особенности репродуктивного статуса женщины, как повышение возраста первой беременности, снижение числа беременностей, укорочение сроков лактации, удлинение периода активности яичника. Беременность в раннем возрасте, ранняя менопауза, увеличение числа беременностей и сроков лактации, использование пероральных контрацептивов снижают риск развития рака яичников.

Многофакторные исследования показали, что наиболее значимыми благоприятными факторами в течении злокачественных опухолей яичников можно считать следующие:

- возраст глубокой постменопаузы;

- хороший общесоматический статус;
- определённые морфологические формы опухоли: эпителиальные — все, кроме светлоклеточной и опухоли Бреннера, неэпителиальные — чистые дисгерминомы, высокодифференцированные опухоли стромы полового тяжа, незрелая тератома G1;
- ранние стадии процесса;
- высокая дифференцировка опухоли;
- отсутствие асцита;
- минимальный размер остаточной опухоли после оперативного вмешательства.

Высокая степень дифференцировки, отсутствие спаек между опухолью и окружающими тканями, отсутствие асцита, подстадия процесса a/b в сравнении с подстадией c, определённые морфологические формы опухоли считают благоприятными прогностическими факторами для больных с I стадией болезни.

СКРИНИНГ

В настоящее время нет эффективных скрининговых программ по выявлению злокачественных опухолей яичников. У женщин с «обычным» риском развития этой нозологической формы заболевания достаточно бимануального осмотра с обязательной оценкой состояния ректовагинальной перегородки, УЗИ малого таза и определения уровня опухолевого маркера СА 125. Пациенткам с наличием в анамнезе семейного рака яичников необходимо проводить генетическое тестирование для определения мутаций BRCA-1 и BRCA-2 [25, 44].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Стадирование процесса осуществляют по системам TNM и FIGO [10, 32, 42].

Стадия I	Процесс ограничен яичниками
Ia	Процесс ограничен одним яичником
Ib	Процесс ограничен двумя яичниками
Ic	Повреждение капсулы, опухоль выходит за пределы капсулы или позитивные смывы
Стадия II	Опухоль распространяется на структуры малого таза
IIa	Вовлечение матки и маточных труб
IIb	Распространение на другие структуры малого таза
IIc	Позитивные смывы или асцит

Окончание таблицы

Стадия III	Опухоль распространяется на брюшную полость и/или регионарные лимфатические узлы
IIIa	Микроскопические перитонеальные метастазы
IIIb	Макроскопические перитонеальные метастазы размером менее 2 см
IIIc	Макроскопические перитонеальные метастазы размером более 2 см и/или вовлечение регионарных лимфатических узлов
Стадия IV	Отдалённые метастазы за пределами брюшной полости

N-регионарные лимфатические узлы

- NX – нет достоверных данных о состоянии регионарных лимфатических узлов.
- N0 – нет метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
- N1 – метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M-отдалённые метастазы

- MX – нет достоверных данных об отдалённых метастазах.
- M0 – нет отдалённых метастазов.
- M1 – есть отдалённые метастазы (исключая метастатическое поражение брюшины, метастатическое поражение капсулы печени).

Группировка по стадиям

- Стадия IA – T1aN0M0.
- Стадия IB – T1bN0M0.
- Стадия IC – T1cN0M0.
- Стадия IIA – T2aN0M0.
- Стадия IIB – T2bN0M0.
- Стадия IIC – T2cN0M0.
- Стадия IIIA – T3aN0M0.
- Стадия IIIB – T3bN0M0.
- Стадия IIIC:
 - ◇ T3cN0M0;
 - ◇ любая TN1M0.
- Стадия IV – любая T любая N M1.

Морфологическая классификация опухолей яичников разработана экспертами ВОЗ (пересмотр 1996 г.) [40]. Классификацию по степени дифференцировки производят в соответствии с количеством недифференцированных клеток в опухоли.

	Степень дифференцировки опухоли	Количество недифференцированных клеток в опухоли, %
G1	Высокодифференцированная	0–25
G2	Умереннодифференцированные	26–50
G3	Низкодифференцированные	51–75
G4	Недифференцированные	76–100

Гистологическая классификация опухолей яичников (ВОЗ, 1996)

- Эпителиальные:
 - ◇ серозные;
 - ◇ муцинозные;
 - ◇ светлоклеточные;
 - ◇ опухоли Бреннера;
 - ◇ плоскоклеточные;
 - ◇ смешанные эпителиальные;
 - ◇ недифференцированные карциномы;
 - ◇ неклассифицированные эпителиальные.
- Опухоли стромы полового тяжа:
 - ◇ гранулёзостромальные;
 - ◇ андробластомы;
 - ◇ гинандробластомы;
 - ◇ неклассифицированные опухоли стромы полового тяжа.
- Липидно-клеточные (липоидно-клеточные).
- Герминогенные:
 - ◇ дисгерминомы;
 - ◇ опухоли эндодермального синуса;
 - ◇ полиэмбриомы;
 - ◇ хориокарциномы;
 - ◇ тератомы;
 - ◇ смешанные герминогенные опухоли.
- Гонадобластомы.
- Опухоли мягких тканей, неспецифичные для яичников.
- Неклассифицированные опухоли.
- Вторичные (метастатические) опухоли.
- Опухоли неясного генеза.
- Опухоли сети яичника.
- Опухелевидные процессы.

ДИАГНОСТИКА

Успех проводимого лечения зависит от ранней диагностики заболевания. Однако в связи с бессимптомностью течения злокачественные опухоли яичников в 70–80% случаев выявляют в распространённой (III–IV) стадии болезни. Патогномоничных симптомов для неоплазий гонад не существует. Наиболее часто выявляют следующие симптомы:

- боли и чувство дискомфорта в брюшной полости;
- диспепсия и другие нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта;
- нарушения менструального цикла (чаще при гормонально-активных опухолях) [11];
- увеличение размеров живота за счёт как асцита, так и опухолевых масс в брюшной полости и малом тазу;
- респираторные симптомы (одышка, кашель) за счёт транссудации жидкости в плевральную полость, а также за счёт увеличения внутрибрюшного давления (нарастание асцита и массы опухоли).

Диагностический алгоритм обследования

- Прецизионный сбор анамнеза (с учётом наследственных и других факторов риска).
- Полное физикальное обследование пациентки (с обязательной оценкой состояния молочных желёз).
- Бимануальное ректовагинальное исследование с цитологическим контролем состояния шейки матки и эндометрия, целесообразно проведение пункции заднего свода влагалища для верификации характера опухолевого процесса (при условии соблюдения правил асептики).
- Лабораторные тесты, включая развёрнутые биохимический и общеклинический анализы крови, анализ мочи.
- Рентгенологическое исследование грудной клетки.
- Абдоминальная (чувствительность 62–100%) и трансвагинальная (чувствительность 100%, специфичность 97%) ультрасонография с использованием цветной доплерометрии или КТ (в процессе диагностики, лечения и мониторинга используют один и тот же метод визуализации). Возможно в качестве уточняющего метода диагностики использование МРТ.
- Обследование органов желудочно-кишечного тракта (эндоскопическое или рентгенологическое).
- Исследование уровня опухолевых маркёров:
 - ◇ для эпителиальных опухолей – СА 125;

- ◇ для муцинозных опухолей – СА 72-4 и СА 19-9;
- ◇ для герминогенных опухолей – ХГЧ, АФП;
- ◇ для гранулёзоклеточных опухолей – ингибин [39].

Определение уровня опухолевых маркёров рекомендуют для оценки эффективности проводимого лечения и дальнейшего мониторинга.

Для постановки окончательного диагноза необходимо хирургическое вмешательство [5, 10, 31], т.е. проведение адекватного хирургического стадирования опухолевого процесса [20, 38]. При подозрении на злокачественный характер процесса показана только нижнесрединная лапаротомия с последующей тщательной ревизией брюшной полости. Необходимы следующие манипуляции:

- смывы или мазки с печёночной поверхности диафрагмы, с брюшины латеральных каналов и малого таза;
- субтотальная резекция большого сальника;
- выборочная лимфаденэктомия или биопсия тазовых и парааортальных лимфатических узлов;
- биопсия и/или резекция всех подозрительных повреждений, опухолевых образований;
- выборочная биопсия неизменённой брюшины, включая поддиафрагмальную брюшину, брюшину латеральных каналов и малого таза;
- экстирпация матки с двусторонним удалением придатков или органосохраняющая операция в объёме удаления придатков со стороны поражения и резекцию контралатерального яичника;
- аппендэктомия (при муцинозных опухолях), так как высок риск поражения вследствие близости расположения в малом тазу и имплантационного пути метастазирования.

При обнаружении плеврального выпота, внутриорганных объёмных образований показана биопсия с целью адекватного стадирования. Вмешательство необходимо проводить в специализированном стационаре^В [42].

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТА

Все больные с подозрением на злокачественные опухоли яичников должны быть консультированы онкологом (онкогинекологом) для проведения уточняющего обследования.

При установленном диагнозе злокачественной опухоли яичника до начала лечения необходима консультация онкогинеколога, радиолога и химиотерапевта для выработки плана лечения. После на-

правления для консультации или лечения в специализированный центр необходимо контролировать обращение больной за лечением.

ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Цели лечения

При начальных стадиях злокачественных опухолей яичников у лиц молодого репродуктивного возраста возможно проведение органосохраняющего лечения. Основная цель органосохраняющих операций – ликвидация опухолевого процесса с соблюдением принципов онкологической радикальности и сохранением репродуктивной функции [53]. Радикальное лечение предполагает полное выздоровление пациентки в результате использования хирургического или комбинированного воздействия.

При распространённом процессе или возникновении метастазов может быть достигнуто продление жизни (паллиативное лечение) и/или улучшение её качества (симптоматическое лечение).

Показания к госпитализации

Госпитализация показана для проведения хирургического лечения, химио- и лучевой терапии, комбинированного лечения и в ряде случаев для проведения сложных диагностических исследований. Лучевую и химиотерапию можно проводить амбулаторно.

План лечения

Выбор объёма хирургического вмешательства и послеоперационной терапии (химио- и/или лучевая терапия) определяется стадией заболевания и другими клинико-морфологическими прогностическими факторами [29].

Ранние стадии (I и IIa по FIGO)

- Оперативное вмешательство должно включать гистерэктомию и двустороннюю сальпингоофорэктомию с удалением большого сальника, выполнением биопсии брюшины и проведение всех диагностических манипуляций, включённых в процедуру адекватного хирургического стадирования. У молодых женщин, желающих сохранить детородную функцию, с I стадией заболевания и благоприятной гистологической формой (кроме светлоклеточных опухолей и новообразований GIII–IV) допустимо выполнение односторонней сальпингоофорэктомии с обязательной клиновид-

ной резекцией контралатеральной гонады без существенного увеличения риска рецидивирования [6, 12, 50, 52].

- При несветлоклеточных опухолях GI–II, пограничных опухолях, чистых дисгерминомах, незрелых тератомах GI, опухолях стромы полового тяжа Ia/b стадий оперативное вмешательство является достаточным^A [10]. При выявлении новообразования, по морфологической структуре отличного от вышеперечисленных, необходимы радикальное хирургическое вмешательство со стадированием и адьювантная химиотерапия^B [32].
- При II стадии по FIGO показаны полное или максимально возможное удаление опухолевых масс и стадирование болезни с последующей химиотерапией.
- Оптимальный расчет дозы карбоплатина производится по формуле Cockcroft-Gault и Кальверта, учитывающим площадь под фармакокинетической кривой (AUC) и клиренсе креатинина.

$$\text{Доза (мг)} = \text{необходимая AUC} \times (\text{СГФ} + 25),$$

где СГФ – скорость клубочковой фильтрации.

По формуле Кальверта доза карбоплатина рассчитывается в мг (а не в мг/кв. м), позволяя осуществлять правильный подбор дозы карбоплатина как у больных с пониженной функцией почек, так и больных с высокими значениями почечного клиренса. Скорость клубочковой фильтрации соответствует клиренсу креатинина, который может быть рассчитан по методу Cockcroft-Gault:

$$K (\text{коэф.}) \times (140 - \text{возраст}) \times \text{вес в кг}$$

K – креатинин сыворотки, где K = 1,05 для женщин.

- Оптимальные режимы химиотерапии.
 - ◇ Для эпителиальных опухолей: карбоплатин AUC 5–6 (или цисплатин 50–100 мг/м² с гипергидратацией) в сочетании с паклитакселом 135–175 мг/м² каждые 3 нед, всего 3–6 курсов (в зависимости от прогностических факторов) либо карбоплатин AUC 5–6 (или цисплатин 75–100 мг/м² с гипергидратацией) в сочетании с циклофосфамидом 600–1000 мг/м² каждые 3 нед, всего 3–6 курсов (в зависимости от прогностических факторов) [9, 23, 51].
 - ◇ Для герминогенных опухолей и опухолей стромы полового тяжа: эпопозид 100 мг/м² в течение 5 дней и карбоплатин AUC 5–6 (или цисплатин 50–100 мг/м² с гипергидратацией) без или с блеомицином 10 мг/м² внутривенно через день, всего 5 инъекций. Ранее применяемый режим VAC (винкристин, дактиломицин, циклофосфан) можно использовать, однако вероятность рециди-

ва и укорочения безрецидивного периода при безплатиновой схеме лечения, по данным клинических исследований, повышается. Могут быть использованы также следующие комбинации: ифосфамид и доксорубицин; винбластин, ифосфамид и цисплатин; циклофосфамид, доксорубицин и цисплатин^А [14, 43, 48, 49].

- При герминогенных опухолях с неблагоприятными прогностическими факторами и противопоказаниях к системной цитостатической терапии возможно проведение лучевой терапии.
- У пациенток с высоким хирургическим риском возможно проведение системной цитостатической терапии.

Распространённая (Ib, Ic и III по FIGO) стадия болезни

- Оперативное вмешательство должно включать гистерэктомию и двустороннюю сальпингоофорэктомию с удалением большого сальника, выполнением биопсии брюшины и проведение всех диагностических манипуляций, включённых в процедуру адекватного хирургического стадирования. По возможности нужно стремиться к выполнению максимальной циторедукции, чтобы оставшиеся опухолевые массы не превышали 1 см^В [10].
- Классификация циторедуктивных операций в зависимости от объема оставленной опухоли:
 - ◇ оптимальная циторедуктивная операция – отсутствие визуальных признаков остаточной опухоли в брюшной полости, малом тазу и забрюшинном пространстве;
 - ◇ субоптимальная циторедуктивная операция – наличие остаточной опухоли до 2 см в наибольшем измерении;
 - ◇ неоптимальная циторедуктивная операция – наличие остаточной опухоли более 2 см в наибольшем измерении.
- Данные литературы свидетельствуют об увеличении медианы выживаемости до 39 мес при выполнении оптимальной (без остаточной опухоли) циторедукции по сравнению с 17 мес при хирургическом вмешательстве субоптимального объёма. В послеоперационном периоде показана химиотерапия [3].
- Если по каким-либо причинам на первом этапе не была выполнена максимальная циторедукция, то больным с положительным эффектом или стабилизацией процесса на фоне химиотерапии показана промежуточная циторедукция^В [9]. Оптимальной считают промежуточную циторедукцию после 3 курсов химиотерапии с последующим проведением после хирургического вмешательства ещё 3–5 курсов [10, 28, 46]. Начало цитостатической терапии возможно только после верификации опухолевого про-

цесса (цитологическое исследование пунктата заднего свода или морфологическое исследование биоптатов).

- В выработке показаний к первичной циторедукции важную роль играет уровень СА 125. Чувствительность и специфичность данного теста составляет 62–78 и 73–83% соответственно^D [2, 37].
- Всем пациентам с распространёнными стадиями болезни показана химиотерапия на базе препаратов платины [1, 10].
 - ◇ Для эпителиальных опухолей: карбоплатин АUC 5–6 (или цисплатин 50–100 мг/м² с гипергидратацией) в сочетании с паклитакселом 135–175 мг/м² (или доцетаксел 75 мг/м²) каждые 3 нед, всего 6–8 курсов^A либо карбоплатин АUC 5–6 (или цисплатин 75–100 мг/м² с гипергидратацией) в сочетании с циклофосфамидом 600–1000 мг/м² каждые 3 нед, всего 6–8 курсов [26, 33, 34].
 - ◇ Для герминогенных опухолей и опухолей стромы полового тяжа: этопозид 100 мг/м² в течение 5 дней, карбоплатин АUC 5–6 (или цисплатин 50–100 мг/м² с гипергидратацией) и блеомицин 10 мг/м² внутривенно через день, 5 введений через день^A. Возможно использование химиотерапии по схеме PVB, VAC, и комбинации цисплатин, винбластин, ифосфамид [16].
- В настоящее время не получено данных о том, что операции типа second-look, выполняемые у пациенток с полной регрессией, продлевают жизнь больных [4, 21, 30, 35]. Эти операции не являются стандартом лечения, их можно проводить только в рамках научных исследований с обязательным подписанием информированного согласия пациенткой [7, 15, 47].
- Проведение консолидирующей терапии, использование альтернативных методов введения (интраперитонеально), высокодозной химиотерапии и последовательных режимов введения, лучевой терапии (радиоактивный ³²P, тотальное облучение брюшной полости) допустимы^C.

Распространённая (IV по FIGO) стадия болезни

- У больных с IV стадией болезни увеличение продолжительности жизни может быть достигнуто с помощью максимальной циторедукции^B, однако этот вопрос пока не изучен в рамках соответствующих рандомизированных исследований [19].
- Лечение пациенток следует начинать с предоперационной химиотерапии для уменьшения массы опухоли и полисерозитов. Начало цитостатической терапии возможно только после верификации опухолевого процесса (цитологическое исследование пунктата заднего свода или морфологическое исследование биоптатов). Однако боль-

ным молодого возраста с удовлетворительным общим состоянием и наличием плеврита как единственного отдалённого проявления болезни, небольшой опухолевой массой и нормальной функцией основных органов показано хирургическое лечение [1].

- Если хирургическое лечение не планируется, то диагноз и стадию процесса необходимо верифицировать морфологически с помощью биопсии и в дальнейшем проводить химиотерапию с использованием тех же режимов, что и при III стадии болезни.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Лечение высокоактивными цитостатическими агентами сопровождается различными клиническими проявлениями токсичности, основные из которых гематологическая, нефро- и нейротоксичность. Эффективность химиотерапии зависит от соблюдения доз препаратов и интервалов между введением, значимый компонент лечения — использование препаратов из арсенала поддерживающей терапии. Патогенетический подход в лечении гематологической токсичности — использование эритропоэтинов и гранулоцитарно-колониестимулирующих факторов. Для профилактики нефротоксичности показана пре- и постгипергидратация.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

- Динамика уровня опухолевых маркёров (в большей степени опухолевоассоциированного антигена — СА-125) в процессе терапии тесно коррелирует с эффективностью лечения и выживаемостью^А [2]. Их уровень необходимо определять перед каждым курсом химиотерапии с использованием идентичных диагностических тест-систем.
- У больных с заболеванием, выявленным при КТ до начала лечения, это исследование необходимо повторить после завершения 6 курсов химиотерапии. При отсутствии каких-либо проявлений болезни по данным КТ повторять это исследование в динамике не требуется, если отсутствуют другие клиничко-лабораторные признаки прогрессирования болезни. КТ может быть выполнена после 3 курсов химиотерапии у больных с отрицательными значениями онкомаркёров, а также при планировании промежуточной циторедукции.
- Результаты рандомизированных исследований не подтвердили улучшения отдалённых результатов лечения при проведении более 6 курсов химиотерапии, однако изучались комбинации без

включения таксанов. Больным, у которых достигнута частичная регрессия в результате 6 курсов химиотерапии, могут быть рекомендованы ещё 3 аналогичных курса при продолжающемся снижении уровня онкомаркёров^В.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

- Динамическое наблюдение должно включать выяснение анамнестических данных, общий и гинекологический осмотр, определение уровня опухолевых маркёров, проведение УЗИ и/или КТ (в зависимости от ранее использованного метода) с периодичностью 1 раз в 3 мес на протяжении первых 2 лет, 1 раз в 4 мес в течение 3-го года, 1 раз в 6 мес в течение 4-го и 5-го годов или до прогрессирования. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки необходимо проводить каждые 6 мес. Всем пациенткам показана ежегодная маммография^А.
- Са-125 (при эпителиальных опухолях) способен с высокой точностью предсказать рецидив болезни^А, и определять уровень этого маркёра следует при каждом визите к врачу [2]. КТ следует выполнять при наличии клинических и лабораторных (СА-125) признаков прогрессирования болезни.

ТАКТИКА ПРИ РЕЦИДИВАХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

У большинства пациенток после окончания первичного лечения в течение первых 2 лет появляются рецидивы болезни. В зависимости от срока возникновения рецидива принято выделять: рецидивирующий рак яичников – потенциально чувствительный к производным платины (к этой группе относятся больные, достигшие полной регрессии опухоли при проведении химиотерапии 1 линии с включением платиновых производных, у которых прогрессирование наступило не ранее чем через 6 месяцев после прекращения лечения), резистентный рак яичников (больные, достигшие полной регрессии опухоли при проведении химиотерапии 1 линии с включением платиновых производных, у которых прогрессирование наступило ранее чем через 6 месяцев после прекращения лечения), персистирующий рак яичников (больные, достигшие частичной регрессии при проведении химиотерапии 1 линии с включением платиновых производных, у которых сохраняется повышенный уровень Са 125 в сыворотке крови или имеются определяемые проявления болезни), рефрактерный рак яичников (больные, у которых не было эффекта или отмечено прогресси-

вание заболевания на фоне проведения химиотерапии 1 линии). Для пациенток, у которых подтверждена чувствительность к платиносодержащим схемам, возможны два варианта дальнейшего лечения. Первый вариант – возврат к полихимиотерапии на основе препаратов платины в сочетании другими цитотоксическими агентами (таксаны – I линия химиотерапии, гемцитабин, антрациклины, алкилирующие агенты, алкалоиды, антиметаболиты). Второй вариант – применение монотерапии платиновыми производными (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин) [27]. В настоящее время нет рандомизированных исследований, подтверждающих лучшую эффективность комбинаций или моноагентов и влияние их на общую выживаемость^B. Эффективность платиносодержащих схем лечения у пациенток с платинорезистентными формами заболевания низка, поэтому у них рекомендуют применять схемы без платиновых агентов (общий ответ от 10 до 40%). В настоящее время используют гемцитабин, антрациклины, алкилирующие агенты, алкалоиды, антиметаболиты и их комбинации^C [13, 17, 18, 22, 36, 41].

Альтернативный вариант лечения – интраперитонеальная химиотерапия^B.

При диагностике локального рецидива (при сроке его возникновения не менее 12 мес с момента циторедукции) возможны хирургическое вмешательство и как альтернатива лучевая терапия в месте рецидива^B.

При рецидиве заболевания, диагностированного на основании повышения уровня опухолевого маркера – «маркёрный рецидив» (подтверждённого как минимум дважды с интервалом не менее 2 нед), без клинических проявлений болезни возможны два варианта лечебной тактики. Первый вариант – начало цитотоксической терапии в соответствии с временем констатации факта рецидива. Второй вариант – наблюдение и начало лечения после клинической манифестации заболевания^C.

Общие принципы лечения рецидивов неэпителиальных опухолей аналогичны таковым раке яичников, учитывая низкую встречаемость этой патологии и сложности в выработке стандартов ведения этих пациенток [11].

Литература

1. Aabo K., Adams M., Adnitt P. et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group // Br. J. Cancer. — 1998. — Vol. 78, N 11. — P. 1479–1487.

2. *Bast R.C.Jr., Xu F.J., Yu Y.H. et al.* CA 125: the past and the future // *Int. J. Biol. Markers.* — 1998. — Vol. 13, N 4. — P. 179–187.
3. *Berek J.S., Bertelsen K., du Bois A. et al.* Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements // *Ann. Oncol.* — 1999. — Vol. 10. — Suppl. 1. — P. 87–92.
4. *Bertelsen K.* Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study // *Gynecol. Oncol.* — 1990. — Vol. 38, N 2. — P. 203–209.
5. *Burghardt E., Girardi F., Lahousen M. et al.* Patterns of pelvic and para-aortic lymph node involvement in ovarian cancer // *Ibid.* — 1991. — Vol. 40, N 2. — P. 103–106.
6. *Casey A.C., Bhodauria S., Shapter A. et al.* Dysgerminoma: the role of conservative surgery // *Gynecol. Oncol.* — 1996. — Vol. 63, N 3. — P. 352–357.
7. *Culine S., Lhomme C., Michel G. et al.* Is there a role for second-look laparotomy in the management of malignant germ cell tumors of the ovary? Experience at Institut Gustave Roussy // *J. Surg. Oncol.* — 1996. — Vol. 62, N 1. — P. 40–45.
8. *Dao A.H.* Malignant lymphoma of the ovary: report of a case successfully managed with surgery and chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* — 1998. — Vol. 70, N 1. — P. 137–140.
9. *Dembo A.J., Davy M., Stenwig A.E. et al.* Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer // *Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol. 75, N 2. — P. 263–273.
10. *DiSaia P., Creasman W.* Epithelial ovarian cancer // *Clinical Gynecologic Oncology.* — 6th ed. — Mosby, 2002. — P. 289–350.
11. *DiSaia P., Creasman W.* Epithelial ovarian cancer // *Ibid.* — P. 351–378.
12. *Ezzat A., Raja M., Bakri Y. et al.* Malignant ovarian germ cell tumours - a survival and prognostic analysis // *Acta Oncol.* — 1999. — Vol. 38, N 4. — P. 455–460.
13. *Friedlander M., Millward M.J., Bell D. et al.* A phase II study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer // *Ann. Oncol.* — 1998. — Vol. 9, N 12. — P. 1343–1345.
14. *Gershenson D.M., Morris M., Cangir A. et al.* Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin // *J. Clin. Oncol.* — 1990. — Vol. 8, N 4. — P. 715–720.
15. *Gershenson D.M.* The obsolescence of second-look laparotomy in the management of malignant ovarian germ cell tumors // *Gynecol. Oncol.* — 1994. — Vol. 52, N 3. — P. 283–285.
16. *Gershenson D.M.* Update on malignant ovarian germ-cell tumors // *Cancer.* — 1993. — Vol. 71, N 4. — Suppl. — P. 1581–1590.
17. *Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D. et al.* Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19, N 14. — P. 3312–3322.

18. *Hatch K.D., Beecham J.B., Blessing J.A., Creasman W.T.* Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen. A Gynecologic Oncology Group study of second-line therapy in 105 patients // *Cancer*. — 1991. — Vol. 68, N 2. — P. 269–271.
19. *Hoskins W.J.* Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer // *Ibid.* — 1993. — Vol. 71. — P. 1534–1540.
20. *Hoskins W.J., Bundy B.N., Thigpen J.T., Omura G.A.* The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* — 1992. — Vol. 47, N 2. — P. 159–166.
21. *Hoskins W.J., Rubin S.C., Dulaney E. et al.* Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma // *Ibid.* — 1989. — Vol. 34, N 3. — P. 365–371.
22. *Hoskins P.J., Swenerton K.D.* Oral etoposide is active against platinum-resistant epithelial ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 12, N 1. — P. 60–63.
23. *Jeffrey Bell, Mark Brady, Janet Lage et al.* A Randomized Phase III Trial of Three versus Six Cycles of Carboplatin and Paclitaxel as Adjuvant Treatment in Early Stage Ovarian Epithelial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. Proceedings of 34th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists. — 2003. Abstract 1: 70.
24. *Kaern J., Trop6 C.G., Abeler V.M.* A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities // *Cancer*. — 1993. — Vol. 71, N 5. — P. 1810–1820.
25. *Lynch H.T., Watson P., Lynch J.F. et al.* Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at onset // *Cancer*. — 1993. — Vol. 71, N 2. — Suppl. — P. 573–581.
26. *Markman M., Liu P.Y., Wilczynski S. et al.* Phase in Randomized Trial of 12 versus 3 Months of maintenance after Paclitaxel in Patients with Advanced Ovarian Cancer Complete Response to Platinum and Paclitaxel-Based Chemotherapy: A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group Trial // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 13. — P. 2460–2465.
27. *Markman M., Rothman R., Hakes T. et al.* Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin // *Ibid.* — 1991. — Vol. 9, N 3. — P. 389–393.
28. *McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. et al.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334, N 1. — P. 1–6.
29. *Nejt J.P., du Bois A., Williams C.* (eds). Advanced Ovarian Cancer — What Do We Know and What Do We Need? // *Ann. Oncol.* — 1999. — Vol. 10. — Suppl. 1. — P. 1–92.

30. Nicoletto M.O., Tumolo S., Talamini R. et al. Surgical second look in ovarian cancer: a randomized study in patients with laparoscopic complete remission—a Northeastern Oncology Cooperative Group-Ovarian Cancer Cooperative Group Study // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15, N 3. — P. 994–999.
31. Omura G.A., Brady M.F., Homesley H.D. et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience // *Ibid.* — 1991. — Vol. 9, N 7. — P. 1138–1150.
32. *Ovary* // American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. — 5th ed.. — Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997. — P. 201–206.
33. Ozols R.F., Bundy B.N., Fowler J. et al. Randomized phase III study of cisplatin (CISVpaclitaxel (PAC) versus carboplatin (CARBO)/PAC in optimal stage HI epithelial ovarian cancer (OC): a Gynecologic Oncology Group trial (GOG 158). [Abstract] Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. — 1999: 18: A-1373, 356a.
34. Paul A. Vasey, on behalf of the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group, CRC Trials Unit Glasgow, UK. Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study: docetaxel-carboplatin (DC) vs. paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer (EOC). ASCO Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. — 2002: Abstract 804.
35. Potter M.E. Secondary cytoreduction in ovarian cancer: pro or con? // *Gynecol. Oncol.* — 1993. — Vol. 51, N 1. — P. 131–135.
36. Rose P.G., Blessing J.A., Mayer A.R. et al. Prolonged oral etoposide as second line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16, N 2. — P. 405–410.
37. Rusting G.J., Nelstrop A.E., McClean P. et al. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA-125 // *Ibid.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1545–1551.
38. Schueler J.A., Cornelisse C.J., Hermans J. et al. Prognostic factors in well differentiated early-stage epithelial ovarian cancer // *Cancer.* — 1993. — Vol. 71, N 3. — P. 787–795.
39. Schumer S.T., Cannistra S.A. Granulosa cell tumors of the ovary // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21, N 6. — P. 1180–1189.
40. Scully R.E. Tumors of the ovary and mal developed gonads, fallopian tubes and broad ligaments // *Atlas of Tumor Pathology.* — 3rd ser. / eds R.H. Young, P.B. Clements. — Washington . Armed Forces Institute of Pathology, 1996. — P. 27.
41. Shapiro J.D., Millward M.J., Rischin D. et al. Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel // *Gynecol. Oncol.* — 1996. — Vol. 63, N 1. — P. 89–93.
42. Shepherd J.H. Revised FIGO staging for gynaecological cancer // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1989. — Vol. 96, N 8. — P. 889–892.

43. *Slayton R.E., Park R.C., Silverberg S.G. et al.* Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report) // *Cancer*. — 1985. — Vol. 56, N 2. — P. 243–248.
44. *Struewing J.P., Hartge P., Wacholder S. et al.* The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 1401–1408.
45. *Trope C., Kaern J., Vergote I.B. et al.* Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically? A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors // *Gynecol. Oncol.* — 1993. — Vol. 51, N 2. — P. 236–243.
46. *Van der Burg M.E., van Lent M., Buyse M. et al.* The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332, N 10. — P. 629–634.
47. *Williams S.D., Blessing J.A., DiSaia P.J. et al.* Second look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the gynecologic oncology group experience // *Gynecol. Oncol.* — 1994. — Vol. 52, N 3. — P. 287–291.
48. *Williams S.D., Blessing J.A., Hatch K.D., Homesley H.D.* Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* — 1991. — Vol. 9, N 11. — P. 1950–1955.
49. *Williams S.D., Blessing J.A., Liao S.Y. et al.* Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group // *Ibid.* — 1994. — Vol. 12, N 4. — P. 701–706.
50. *Wu P.C., Huang R.L., Lang J.H. et al.* Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility: a report of 28 cases // *Gynecol. Oncol.* — 1991. — Vol. 40, N 1. — P. 2–6.
51. *Young R.C., Walton L.A., Ellenberg S.S. et al.* Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322, N 15. — P. 1021–1027.
52. *Zanetta G., Bonazzi C., Cantu M. et al.* Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19, N 4. — P. 1015–1020.
53. *Zanetta G., Chiari S., Rota S. et al.* Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1997. — Vol. 104, N 9. — P. 1030–1035.
54. *Zanetta G., Rota S., Chiari S. et al.* Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19, N 10. — P. 2658–2664.