

ЛИТЕРАТУРА

1. Coucke P.F., Maingon P., Ciernik I.F., Phuoc D.H. A survey on staging and treatment in uterine cervical carcinoma in the radiotherapy cooperative group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Radiat Oncol* 2000;54(3):221—8.
2. Nag S., Cardenes H., Chang S. et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from Image-Guided Brachytherapy Working group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1160—72.
3. Stewart A.J., Viswanathan A.N. Current controversies in high-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Cancer* 2006;107(5):908—15.

СТАНДАРТЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ В ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РАКА ЯИЧНИКОВ

Н.Г. Кормош, К.П. Лактионов, Н.С. Кержковская

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

MANAGEMENT IN EARLY OVARIAN CANCER: STANDARDS AND UNSOLVED PROBLEMS

N.G. Kormosh, K.P. Laktionov, N.S. Kerzhkovskaya

Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The appropriate management of early-stage ovarian carcinoma is controversial. The literature has been analyzed to find answers to the following questions: how to make an early diagnosis of ovarian cancer and to minimize the treatment in order to avoid complications and toxicity without any harm to health and to increase therapeutic effectiveness. The use of the current noninvasive techniques (positron emission tomography, magnetic resonance imaging) is shown to considerably improve the diagnostic estimation of the extent of a tumor. This fact and deeper knowledge of prognostic factors will allow us to optimize and individualize treatment.

Key words: *Stage I—II ovarian cancer, screening, diagnosis, treatment*

По стандартизованным показателям заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2006 г. рак яичников (РЯ) занимает 8-е место и составляет 11 на 100 000 женщин, а по смертности — 4-е место (6 на 100 000). Заболеваемость за последние 5 лет увеличилась на 6,5%, из них на 1,1% — в связи с изменениями численности и возрастной структуры населения; а на 5,4% — за счет риска заболеть. В 10,4% случаев заболевание выявлено при профилактическом осмотре. У 33% пациенток диагностирована I—II стадия заболевания [1].

По классификации Международной ассоциации гинекологии и акушерства (FIGO) к раннему РЯ относят Ia—c, IIa стадии. По гистологическому строению до 80% случаев приходится на эпителиальные злокачественные опухоли, которые подразделяют на серозные, муцинозные, эндометриодные, светлоклеточные, опухоль Бреннера, недифференцированные и смешанные формы. Благоприятными факторами прогноза, согласно данным многофакторных исследований, при начальных формах РЯ являются высокая степень дифференцировки, отсутствие плотных сращений опухоли с окружающими тканями, гистотип опухоли (за исключением светлоклеточного); более низкая стадия; отсутствие асцита и разрыва опухоли [2]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при сочетании этих факторов может приближаться к 98% [3]. Основным путем прогрессирования РЯ является имплантационный — внутрибрюшинная диссеминация. Лимфогенное, гематогенное метаста-

зирование чаще наблюдается при поздних стадиях. Стандартом лечения, согласно клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Национального института рака (NCI), FIGO, является оперативное вмешательство с процедурой полного хирургического стадирования и проведением последующей адъювантной химиотерапии (ХТ) у больных ранним РЯ с неблагоприятными прогностическими факторами. При хорошо дифференцированных неслетлоклеточных опухолях Ia—b стадий оперативное вмешательство является достаточным (уровень доказательности IA).

Несмотря на наличие стандартов лечения с высоким уровнем доказательности, выявление и адекватное лечение больных ранними стадиями РЯ остается предметом дискуссий до настоящего времени. Идеальной является ситуация, когда больная ранним РЯ оперируется опытным онкогинекологом, который, получив полную информацию об опухолевом процессе в соответствии с изученными факторами прогноза, принимает решение о целесообразности назначения пациентке адъювантной ХТ. В реальной жизни возникает ряд вопросов:

- как осуществить раннюю диагностику РЯ?
- как минимизировать лечение с точки зрения развития осложнений и токсичности без ущерба для эффективности?

Нами была сделана попытка ответить на эти вопросы на основании проведенного анализа доступной литературы.

Скрининг и раннее выявление РЯ

Поздняя диагностика РЯ в значительной степени объясняется тем, что симптомы раннего рака выражены слабо, неспецифичны или вообще отсутствуют. В то же время В.А. Goff и соавт. [4] продемонстрировали, что симптомы РЯ имеют место у 90% заболевших женщин даже на ранней стадии заболевания, однако часто они не воспринимаются врачами как серьезные, и, как следствие, до 37% женщин с болезнью длительно, по крайней мере 6 мес от момента появления жалоб, наблюдаются докторами до диагностики заболевания. В.А. Goff и соавт. разработали «индекс симптома»: более чем 12 эпизодов по крайней мере одного из следующих проявлений: боли или вздутие живота, учащенное мочеиспускание или позывы; изменение пищевых пристрастий; быстрое насыщение пищей, существующее меньше года. Несмотря на то что эти симптомы не могут быть использованы в скрининге и существуют сомнения относительно диагностики именно раннего рака, эксперты FIGO считают, что врачи, оценивающие женщин с этой совокупностью симптомов, должны быть осведомлены о возможной связи этих проявлений с патологией яичников. По мнению экспертов FIGO, это может способствовать более ранней диагностике РЯ с последующим уменьшением смертности, связанной с лечением, и, возможно, увеличением выживаемости [5].

Благодаря проведению эпидемиологических исследований факторы риска развития РЯ были идентифицированы. Уменьшение риска на 30–60% связывают с молодым возрастом пациенток во время первой беременности и первых родов (≤ 25 лет), использованием оральных контрацептивов и/или грудным вскармливанием [6]. Наоборот, бесплодие или старший (≥ 35 лет) возраст при первых родах увеличивают риск развития рака. Семейный анамнез (прежде всего пациентки, имеющие ≥ 2 родственниц первой степени, больных РЯ), в том числе связь с BRCA1- и BRCA2-генотипами, также ассоциирован с заболеваемостью РЯ в молодом возрасте. Однако наследственные формы РЯ составляют только 5%.

Общеизвестно, что прогноз и возможность излечения напрямую связаны со своевременностью выявления заболевания. К сожалению, ни одна из скрининговых программ, направленных на раннее выявление РЯ, до сих пор не позволила добиться улучшения результатов лечения. Основными методами скрининга, оценивавшимися в больших проспективных исследованиях, были ультразвуковое исследование (УЗИ) и СА-125 [7–9]. В случае если для скрининга использовалось только УЗИ (скринингу в рамках исследования было подвергнуто 15 500 женщин), положительный предсказательный уровень состав-

лял от 1,5% при чрезбрюшинном до 10% при трансвагинальном методе исследования. Такая низкая диагностическая ценность происходит из-за схожести сонографической картины доброкачественных и злокачественных изменений, относящихся даже к менопаузальному периоду. Необходимо отметить, что при диагностике РЯ высокая специфичность скринингового теста крайне важна, так как при положительном результате нередко требуется хирургическое вмешательство. С учетом относительно низкой распространенности заболевания даже скрининговый тест, обладающий 95% специфичностью, привел бы к необходимости проведения 50 диагностических лапаротомий для выявления 1 случая РЯ [10].

Как уже было отмечено ранее, диагностическая ценность СА-125 в качестве маркера РЯ низкая — не более 50% при ранних стадиях; в детородном возрасте он может повышаться при многих доброкачественных состояниях: менструации, беременности, эндометриозе и воспалительных процессах придатков матки. Высокий уровень СА-125 наблюдается также при аутоиммунных заболеваниях, гепатите, хроническом панкреатите, циррозе печени. Опухоли желудочно-кишечного тракта, карциномы бронхов и карцинома молочной железы могут также в некоторых случаях быть причиной значительного подъема уровня СА-125. Попытки повысить прогнозирующую ценность СА-125 были предприняты J.J. Jacobs и соавт. [11] 22 000 женщин, находящихся в состоянии менопаузы, были рандомизированно распределены на проведение 3 ежегодных измерений СА-125 или наблюдение. При уровне СА-125 > 30 ЕД/мл пациенткам выполняли трансвагинальное УЗИ. Двадцати девяти женщинам было выполнено хирургическое вмешательство в связи с подозрением на РЯ, у 6 из них был диагностирован рак (у 3 — в I стадии заболевания). Положительная прогнозирующая ценность составляла 20,7%. Десять женщин в группе скрининга и 20 — в группе контроля заболели РЯ в ходе исследования. Исследователи показали увеличение выживаемости (медиана 73 мес в группе скрининга против 42 мес в контрольной группе; $p=0,01$), однако снижения смертности не получено.

Ведение больных с выявленной патологией яичников/малого таза

Проблему представляет не только раннее выявление больных с подозрением на РЯ, но и тактика ведения пациенток с уже выявленными образованиями малого таза. Большинство объемных образований яичников (до 85%) — доброкачественные, но последствия необнаружения раннего РЯ смертельны. В случае когда врач сталкивается с впервые выявленным образованием яичников, ему нужно определить, нуждается ли оно в даль-

нейшей оценке (и кем — гинекологом общего профиля или онкологом) или достаточно просто наблюдения. Онкологическая настороженность, а также комплексная оценка жалоб, анамнеза, наследственной предрасположенности, данных осмотра, трансвагинального УЗИ, уровня СА-125 позволяют в большинстве случаев заподозрить злокачественную опухоль [12]. При наличии плотного, неподвижного, бугристого или шероховатого образования в малом тазу дифференциальный диагноз с овариальным раком обязателен. При сопутствующем асците или объемном образовании в эпи- или мезогастрии диагноз РЯ не вызывает сомнения. Немаловажным является также вопрос о сроках наблюдения кистозных образований яичников. Большие (>8 см) размеры в отсутствие индукции овуляции не характерны для функциональных кист. При меньших размерах сроки активного наблюдения (гинекологический осмотр, УЗИ) не должны превышать 2—6 мес. В случае если объемное образование не уменьшается или, напротив, увеличивается, показано его удаление. Выжидательная тактика не приемлема в период менопаузы [13].

Группой Society of Gynecologic Oncology и American College of Obstetricians and Gynecologist разработаны рекомендации по тактике ведения больных с впервые выявленными объемными образованиями малого таза: при наличии любого объемного образования в малом тазу у пациенток детородного возраста с уровнем СА-125 > 200 ЕД/мл, а у женщин в менопаузе > 35 ЕД/мл с асцитом, отягощенным семейным анамнезом (РЯ или рак молочной железы у родственниц первой степени), показана диагностическая лапаротомия в условиях онкологического стационара. Выполнение этих рекомендаций позволяет в 30% случаев диагностировать РЯ, рак маточной трубы или брюшины [14].

На сегодняшний день диагностический арсенал дополнили такие методы исследований, как позитронно-эмиссионная (ПЭТ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография. А.В. Kurtz и соавт. [15] проспективно оценили данные 280 женщин с подозрением на РЯ, которым до операции были выполнены эхография, КТ и МРТ. МРТ была самой точной в диагностировании злокачественного процесса — выявлен 91% случаев, при КТ — 85%, ультразвуковой КТ (УЗКТ) — 78%. Е. Nam и соавт. [16] сравнили диагностическую ценность ПЭТ с УЗКТ, КТ и МРТ как для обнаружения, так и для оценки распространенности РЯ. Сто тридцать три женщины с подозрением на РЯ были включены в проспективное исследование; предоперационное обследование включало изучаемые методы диагностики. Гистопатологическое исследование подтвердило наличие доброкачественных

опухолей у 25 пациенток, пограничных — у 13 и злокачественных — у 95. При дифференцировке злокачественных опухолей от доброкачественных и пограничных овариальных точность ПЭТ составила 87%, что было выше, чем при УЗКТ — 77% и КТ или МРТ — 79%. Из 95 пациенток с морфологически подтвержденным РЯ у 16 ПЭТ показала не обнаруженные другими методами метастазы в лимфатические узлы (ЛУ) и 1 внутриспеченочный метастаз, у 10 больных из этого числа гистологически подтверждены метастазы в надключичные ЛУ. Кроме того, с помощью ПЭТ были выявлены синхронные злокачественные опухоли в 7 случаях (щитовидной железы, почки, молочной и поджелудочной железы и рак легкого).

Ведение больных с ранними стадиями РЯ

При планировании лечения больных с клиническим ранним РЯ одним из основных критериев является определение истинной стадии заболевания.

Важность полного и адекватного хирургического стадирования продемонстрирована многоцентровым исследованием, в котором участвовали 100 больных с I—II клиническими стадиями заболевания, подвергшихся хирургическому рестадированию. У 31% пациенток диагностирована более поздняя стадия заболевания, из них у 23 (77%) — III стадия [17]. Авторы заключили, что начальное клиническое определение стадии, используемое в оценке пациенток с ранним овариальным раком, часто является неполным и неадекватным. Правильное определение стадии приводит к перераспределению больных с субклиническими метастазами из группы ранних стадий в позднюю, что, в конечном счете, увеличивает среднюю продолжительность жизни в обеих группах. Это явление носит название феномена Уилла Роджерса [18]. Неполное хирургическое определение стадии приводит к неадекватному послеоперационному лечению, которое может ухудшить прогноз для пациенток.

Согласно клиническим рекомендациям ESMO, для адекватного хирургического стадирования РЯ выполняют срединный разрез передней брюшной стенки, что позволяет осмотреть всю брюшную полость. Асцит аспирируют для цитологического исследования, при отсутствии асцита берутся смывы с брюшины малого таза и латеральных каналов. У большинства больных выполняют экстирпацию матки с придатками с удалением большого сальника. Все отделы брюшной полости, включая поддиафрагмальное пространство, тонкую и толстую кишку и их брыжейки, поверхность париетальной и висцеральной брюшины, забрюшинное пространство, тщательно и методично осматривают; все подозрительные участки подвергают биопсии. Даже в случае если срочное исследо-

вание не подтвердило наличие опухоли, выполняют биопсию брюшины боковых поверхностей малого таза, прямокишечно-маточного углубления, мочевого пузыря, латеральных каналов и диафрагмы, а также парааортальных и тазовых ЛУ [19]. В клиниках США выполняют сначала селективную, а в случае получения отрицательных результатов срочного гистологического исследования удаленных ЛУ — тотальную тазовую и парааортальную лимфаденэктомию (ЛАЭ) [20]. У молодых женщин, желающих сохранить детородную функцию, с Ia стадией высококодифференцированного несветлоклеточного РЯ возможны одностороннее удаление придатков матки и ревизия контралатерального яичника с последующим адекватным хирургическим стадированием [21]. Отдельным пациенткам — лапароскопическое вмешательство, выполняющееся опытным онкогинекологом.

Наиболее неоднозначным для клинициста является вопрос о выполнении селективной биопсии ЛУ в рамках полного хирургического стадирования. Забрюшинно, только в парааортальной области насчитывается от 80 до 120 ЛУ, и практически любой из них может быть поражен микрометастазами. Пораженные опухолью узлы могут оставаться обычного размера и консистенции, быть свободно смещаемыми. Необходимость проведения тотальной ЛАЭ показана в исследовании W. Cliby и соавт. [22]. При наличии лимфогенных метастазов изолированное поражение тазовых узлов было отмечено у 27,5% больных, только парааортальных — у 33,5% и тазовых и парааортальных — у 33,5% (дополнительно 5,5% пациенток имели метастазы в паховые ЛУ). Таким образом, выявление метастазов практически равновероятно в любой группе регионарных ЛУ.

Серия исследований по изучению целесообразности выполнения тотальной тазовой и парааортальной ЛАЭ у больных РЯ III стадии была проведена E. Burghardt и соавт. [23]. Показано, что изолированное поражение парааортальных ЛУ имело место в 13%, только паховых — в 13% наблюдений, сочетанное поражение выявлено у 51% пациенток. Пятилетняя выживаемость больных зависела от наличия метастазов в регионарные ЛУ: 69% — у пациенток без поражения узлов, 58% — при наличии метастаза в 1 узел и 28% — у больных с множественными лимфогенными метастазами. На основании собственных наблюдений и данных других исследователей, Burghardt заключил, что частота тазового и парааортального лимфогенного метастазирования при этом заболевании высока, и ХТ кажется неэффективной для уничтожения метастазов в ЛУ.

В 2006 г. A. Maggioni и соавт. [24] опубликовали результаты рандомизированного, проспективного исследования по сравнению больных пред-

полагаемым ранним раком с клинически не увеличенными ЛУ, которым была выполнена тотальная или селективная тазовая и парааортальная ЛАЭ. Несмотря на то что у большинства пациенток были метастатические ЛУ в группе тотальной ЛАЭ (22% против 9%; $p=0,007$) при среднем сроке наблюдения 87,8 мес, не было никакого значительного различия в безрецидивной (71,3% против 78,3%; $p=0,16$) и общей (81,3% против 84,2%; $p=0,56$) выживаемости. Авторы заключили, что, возможно, клинически важное преимущество тотальной ЛАЭ нивелировалось за счет ХТ, которую получило большинство больных контрольной группы (66% против 56%). Это исследование подтвердило интересный факт, на который еще в 1998 г. указали T. Onda и соавт. [25], что у пациенток с IIIc стадией болезни только на основании поражения забрюшинных ЛУ 5-летняя выживаемость равнялась 84%, что было значительно лучше, чем выживаемость у пациенток с IIIc стадией вследствие интраперитонеальной диссеминации. Что касается увеличенных узлов, то они должны быть удалены, так же как и вся масса макроскопически определяемой болезни [26].

С учетом того что при неизмененных ЛУ ЛАЭ выполняется с диагностической целью, следует помнить, что проведение обширных ЛАЭ приводит к значительному повышению объема оперативного вмешательства, удлинению времени операции, увеличению кровопотери, осложнению течения послеоперационного периода. Наиболее распространенными послеоперационными осложнениями, непосредственно связанными с ЛАЭ, являются ложные забрюшинные лимфокисты, требующие дренирования, и их нагноение. Еще одно из отдаленных осложнений, развивающихся после тазовой и парааортальной ЛАЭ, — лимфостаз нижних конечностей, истинные данные о частоте которого занижены в литературе. В исследовании M. Ryan и соавт. [27] показано, что частота лимфостаза нижних конечностей после тазовой лимфаденэктомии составляет 20%. Лимфостаз — хроническое прогрессирующее состояние, отрицательно воздействующее на качество жизни. Другим редким, но возможным осложнением является лимфатический асцит, имевший место у 2,7% пациенток после обширной забрюшинной ЛАЭ, который, в конечном счете, разрешим, но может потребовать многократных лапароцентезов [28].

Роль применения адъювантной ХТ при ранних стадиях РЯ долгое время была неоднозначной. В одних исследованиях сообщалось о 5-летней выживаемости при Ia—с стадии 93,7—84% без проведения ХТ [29], в других — 10-летняя выживаемость колебалась в диапазоне 50—70%, и приблизительно 50% женщин с ранними стадиями РЯ погибали от прогрессирования заболевания [30]. Проблема

адьювантной терапии для пациенток с ранним РЯ состоит в том, что большинство из них будет подвергнуто ХТ-воздействию излишне. В связи с этим усилия онкологов были направлены на поиск факторов риска развития рецидива.

Единственное исследование, позволяющее выделить пациенток с ранним РЯ, не нуждающихся в ХТ, было проведено GOG в 1980 г. [31]. Оно определило группу больных РЯ Ia и b стадии с высокодифференцированными опухолями, которым проведение адьювантной терапии нецелесообразно. Пятилетняя выживаемость пациенток, получавших мелфалан, составляет 98%, не получавших адьювантной ХТ — 94%.

Все дальнейшие исследования проводились у больных с неблагоприятным прогнозом и включали пациенток со стадиями болезни Ia—b (G_{2-3}), Ic, IIa и всех больных светлоклеточным раком I—IIa стадии. Эти работы показали, что внутрибрюшинное введение ^{32}P и моно-ХТ мелфаланом сопровождаются идентичными показателями 5-летней выживаемости — около 80% [32]. Следует отметить, что на фоне длительного приема алкилирующих средств, к которым относится мелфалан, у 10% больных в течение 5—10 лет развивается острый миелоидный лейкоз, кроме того, описано развитие пневмосклероза, васкулита, катаракты, бесплодия. Внутрибрюшинное введение ^{32}P сопровождается трудностями, связанными с введением препарата, приводит к развитию поздних кишечных осложнений, самым грозным из которых является прободение кишки.

В нескольких исследованиях по сравнению различных платиновых режимов с интраперитонеальными ^{32}P различия в 5-летней выживаемости отсутствовали [33, 34]. GOG сравнили ^{32}P с 3 циклами цисплатина плюс циклофосфан [35]. Десятилетняя безрецидивная выживаемость составила 65% для ^{32}P и 72% — для ХТ. Несмотря на то что разница статистически не достоверна, было сделано заключение, что ХТ препаратами платины может быть стандартом лечения больных ранним РЯ с неблагоприятными прогностическими факторами с точки зрения улучшения безрецидивной выживаемости и меньшей токсичности.

В двух больших европейских исследованиях — EORTC-ACTION и ICON 1, включавших 925 пациенток со стадией болезни Ia—b (G_{2-3}), Ic, IIa и всех больных светлоклеточным раком I—IIa стадии, пациентки были рандомизированы на получающих адьювантную платиносодержащую ХТ или наблюдающихся [36]. Объединенные данные этих исследований показали, что адьювантная ХТ увеличивает как 5-летнюю безрецидивную, так и общую выживаемость на 11 и 8% соответственно. Однако неадекватное определение стадии не было критерием исключения в этих исследованиях. Де-

тальный анализ показал, что наиболее выраженное влияние ХТ на общую и безрецидивную выживаемость отмечено в подгруппе пациенток с неполным хирургическим стадированием, а в подгруппе больных с полным хирургическим стадированием эффекта от ХТ не зафиксировано. В группе контроля авторы наблюдали лучшую выживаемость пациенток с адекватно стадированной болезнью.

Результаты EORTC-ACTION и ICON 1 позволяют сделать следующие выводы:

- даже в лучших европейских клиниках полное хирургическое определение стадии может быть проблематичным;
- прогноз неоптимально стадированных пациенток может быть улучшен за счет проведения адьювантной ХТ;
- существует группа больных, которые, несмотря на минимальную болезнь и оптимальное лечение, все же умирают от прогрессирования заболевания.

Дальнейшие исследования подтвердили, что оптимальное хирургическое стадирование является независимым прогностическим фактором наравне с дифференцировкой и гистологическим типом опухоли [37]. Влияние хирургического определения стадии на прогноз не удивительно, поскольку оптимальное хирургическое определение стадии минимизирует вероятность обнаружения остаточной опухоли, а неполное хирургическое стадирование увеличивает возможность наличия скрытого рака в брюшной полости.

Показано, что у больных ранним РЯ при оптимальном хирургическом стадировании стадия FIGO теряет прогностическую ценность. Например, Ic стадия болезни не была связана с более высоким риском развития рецидива или смерти по сравнению с умеренно и низкодифференцированными стадиями Ia и b. Это подтвердили I. Vergote и соавт. [38] в метаанализе, включающем более чем 1500 случаев раннего РЯ: прогноз при Ic и b стадии болезни был одинаковым.

Оригинальное исследование было выполнено D.F. Kolomainen и соавт. [39], которые изучили возможности применения альтернативной стратегии, состоящей в том, чтобы после операции наблюдать пациенток с I стадией болезни и лечить только тех, у кого возник рецидив заболевания. У 61 (31%) из 194 больных развился рецидив, по поводу которого проводилась ХТ на основе платины. В 24% случаев в течение 5 лет после этого лечения не отмечено признаков прогрессирования. Светлоклеточный гистотип и разрыв опухоли перед первичной операцией были независимыми неблагоприятными прогностическими факторами для выживаемости после ХТ. Степень дифференцировки не имела значения. Общая 10-летняя выживаемость для всех 194 пациенток составила 72%

(медиана прослеженности 8,7 года), а выживаемость, ассоциированная с болезнью, 80%. Детальный анализ смертельных случаев показал, что у 30% больных I стадии, умерших в течение 10 лет, основной причиной смерти было не опухолевое заболевание.

В данном исследовании детально изучены рецидивы раннего РЯ, что кажется достаточно важным для понимания процесса в целом и отличает эту работу от многих других, в которых исследование рецидивов РЯ проводится независимо от стадий. Показано, что большинство рецидивов раннего овариального рака развивается в первые 2—3 года с момента первичной диагностики заболевания. Клиническое течение рецидива у пациенток I стадии заболевания подобно первичной болезни при III стадии: выживаемость в первые 2 года после развития рецидива раннего рака схожа с таковой у субоптимально оперированных первичных больных с III стадией. Однако после 4 лет выживаемость близка к выживаемости больных после оптимальной циторедукции с хорошим прогнозом. Высказано предположение о том, что значительное начальное снижение выживаемости ассоциировано со светлоклеточным гистотипом опухоли и наличием дооперационного разрыва опухоли. Исследователи установили, что существует группа пациенток, у которых применение отсроченной ХТ действительно эффективно. Дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление факторов, которые позволят идентифицировать 3 группы больных I стадии:

- 1) без развития рецидива — ХТ не показана;
- 2) с возникновением рецидива в ближайшие 2—3 года — показана адъювантная ХТ;
- 3) с развитием рецидива через 5 лет и более — не показана адъювантная ХТ; эти пациентки получают эффективную ХТ при возникновении рецидива.

При отсутствии различий в показателях выживаемости при разных послеоперационных режимах ХТ у больных ранним раком с неблагоприятными прогностическими факторами дальнейшие исследования по выбору схем ХТ основаны на снижении токсичности, побочных эффектов, возможности амбулаторного применения.

В исследовании GOG 157 сравнивали 3 и 6 циклов режима паклитаксел плюс карбоплатин. Риск развития рецидива в течение 5 лет составил 20,1% (6 циклов) и 25,4% (3 цикла). Показатель смертности был одинаков для изучаемых режимов. Следовательно, после полного хирургического определения стадии 3 цикла режима паклитаксел плюс карбоплатин являются обоснованным лечением, а дополнительные 3 цикла терапии не дают значимого снижения риска развития рецидива, увеличивают токсичность и ухудшают качество жизни [40].

Заключение

На основании проанализированной литературы можно сделать следующие выводы. На сегодняшний день адекватных методов скрининга раннего РЯ не существует. Строго доказанными факторами прогноза для развития раннего РЯ являются патоморфологическая стадия заболевания и степень дифференцировки опухоли. Хирургическое определение стадии проводится далеко не всегда, а оценка этой процедуры не лишена субъективизма. Даже в крупных международных исследованиях, где критерием включения являлось полное хирургическое стадирование, при окончательном анализе в 30% случаев процедура стадирования признана неполной (GOG 157). Именно благодаря этой процедуре существенно уменьшается число больных с нераспознанным диссеминированным процессом в группе пациенток с клинически ранним раком. При этом доля случаев раннего рака становится намного ниже — 10—15%, а результаты лечения — лучше [41].

Рекомендации по послеоперационному лечению построены в соответствии с данными исследований, в которые были включены больные как с полным, так и с неполным хирургическим определением стадии. Таким образом, остается нерешенным вопрос целесообразности назначения ХТ пациенткам с ранним РЯ с высоким риском развития рецидива при условии полного хирургического определения стадии болезни. У больных с Ia—b G₁ стадией лечение может быть ограничено хирургией с соблюдением адекватных методов определения стадии.

Полное хирургическое стадирование с тотальной ЛАЭ — достаточно дорогая диагностическая процедура, особенно для больных с подтвержденным ранним РЯ. Нельзя также не считаться с осложнениями, особенно с неустраняемыми и ухудшающими качество жизни, так как речь идет о больных с ожидаемой длительной продолжительностью жизни. К сожалению, на данном этапе мы не располагаем другими способами диагностики раннего рака. Возможно изучение опыта маммологов по выявлению «сторожевых» ЛУ, где применение селективной ЛАЭ может быть успешным. Чрезвычайно интересным представляется первый опыт использования ПЭТ для обнаружения субклинических метастазов РЯ.

Перспектива улучшения результатов терапии РЯ состоит в индивидуализации лечения на основе уже изученных и доказанных факторов прогноза и поиске новых прогностических критериев, характеризующих опухолевый процесс. Наши пациентки, несомненно, нуждаются в более совершенных методах лечения, так как, даже несмотря на раннюю форму РЯ и проведенное агрессивное лечение, они все еще умирают от этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. Вестн РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН 2008;19(2 прил 1).
2. 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. *J Clin Oncol* 1991;9(7):1138—50.
3. Dembo A.J., Davy M., Stenwig A.E. et al. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990;75(2):263—73.
4. Goff B.A., Mandel L., Drescher C.W. et al. Development of an ovarian cancer symptom index. *Cancer* 2007;109:221—7.
5. NCCN Practice Guidelines in Oncology 2009. Vol. 1.
6. Ozols R.F., Rubin S.C., Thomas G. et al. Epithelial ovarian cancer. In: Principles and practice of gynecologic oncology. W.J. Hoskins, C.A. Perez, R.C. Young, eds. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 919—22.
7. Grover S., Quinn M.A., Weideman P. et al. Screening for ovarian cancer using serum CA125 and vaginal examination: report on 2550 females. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:291—5.
8. Jacobs I.J., Skates S., Davies A.P. et al. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ* 1996;313:1355—8.
9. Skates S.J., Menon U., MacDonald N. et al. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2003;21(10 suppl):206—10.
10. Rosenthal A.N., Menon U., Jacobs I.J. Screening for ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:433—47.
11. Jacobs I.J., Skates S.J., MacDonald N. et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1207—10.
12. McBee W.C., Escobar P.F., Falcone T. Which ovarian masses need intervention? *Cleveland Clin J Med* 2007;74(2):149—77.
13. Rulin M.C., Preston A.L. Adnexal masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1987;70:578—81.
14. Im S.S., Gordon A.N., Buttin B.M. et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 2005;105:35—41.
15. Kurtz A.B., Tsimikas J.V., Tempany C.M. et al. Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis—report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1999;212:19—27.
16. Nam E., Kim Y., Kim J. et al. Diagnosis and staging of ovarian cancer: Comparative values of PET/CT, Doppler US, CT, and MRI correlated with histopathologic analysis. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl):5567.
17. Young R.C., Decker D.G., Wharton J.T. et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983;250:3072—6.
18. Piver M.S., Marchetti D.L. Potential for cure in ovarian cancer. *Compr Ther* 1986;12:13—20.
19. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии. Под ред. С.А. Тюляндина, Н.И. Переводчиковой, Д.А. Носова. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2007. с. 34—7.
20. Faber A.N., Rose P.G. Роль хирургии в лечении рака яичников. *J Clin Oncol* 2007;1(4):331—41.
21. 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;104(9):1030—5.
22. Cliby W.A., Alekti G.D., Wilson T.O., Podratz K.C. Is it justified to classify patients to Stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? *Gynecol Oncol* 2006;12:103:797—801.
23. Burghardt E., Pickel H., Lahousen M., Stettner H. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:315—9.
24. Maggioni A., Benedetti Panici P., Dell A.T. et al. Randomized study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006;95:699—704.
25. Onda T., Yoshikawa H., Yasugi T. et al. Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage IIIC after systematic lymphadenectomy have similar survival to stage I/II patients and superior survival to other stage III patients. *Cancer* 1998;83:1555—60.
26. Hacker N.F., Valmadre S., Robertson G. Management of retroperitoneal lymph nodes in advanced ovarian cancer. *J Gynecol Cancer* 2008;18(Suppl 1):7—10.
27. Ryan M., Stainton C., Slaytor E. et al. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. *Aust NZ Obstet Gynaecol* 2003;43:148—51.
28. Krishnan C.S., Grant P.T., Robertson G., Hacker N.F. Lymphatic ascites following lymphadenectomy for gynaecological malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:392—6.
29. Ahmed F.Y., Wiltshaw E., Nocol B. et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2968—75.
30. Robert C. Young early-stage ovarian cancer: to treat or not to treat. *J National Cancer Inst* 2003;95(2).
31. Hreshchyshyn M.M., Park R.C., Blessing J.A. et al. The role of adjuvant therapy in stage I ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:139—45.
32. 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;322:1021—7.
33. Vergote I.B., Vergote-De Vos L.N., Abeler V.M. et al. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole abdomen irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer* 1992;69:741—9.
34. Bolis G., Colombo N., Pecorelli S. et al. G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). *Ann Oncol* 1995;6:887—93.
35. Young R.C., Brady M.F., Nieberg R.K. et al. Adjuvant treatment for early ovarian cancer: a randomized phase III trial of intraperitoneal 32P or intravenous cyclophosphamide and cisplatin — a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2003;21:4350—5.
36. Trimbs J.B., Parmar M. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm Trial: Two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(2):105—12.
37. Trimbs J.B., Vergote I., Bolis G., Vermorken J. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(2):113—25.
38. Vergote I., De Brabander J., Fyles A. et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176—82.
39. Kolomainen D.F., A'Hern R., Coxon F.Y. et al. Can patients with relapsed, previously untreated, stage I epithelial ovarian cancer be successfully treated with salvage therapy? *J Clin Oncol* 2003;21(16):3113—8.
40. Bell J., Brady M.F., Young R.C. et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102(3):432—9.
41. Winter-Roach B.A., Kitchener H.C., Dickinson H.O. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD004706. DOI: 10.1002/14651858.CD004706.pub2.