

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК:

ШАХАНОВА ШАХНОЗА ШАВКАТОВНА

**«СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ,
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ
ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ
РЕЦИДИВОВ И МЕТАСТАЗОВ РАКА ЯИЧНИКА».**

5А 510110- онкология

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание академической степени магистра

Научный руководитель: доктор
медицинских наук, профессор:
Хасанов Шавкат Ризаевич

Самарканд-2016 г .

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава I. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ДИАГНОСТИКИ РЕЦИДИВА И МЕТАСТАЗОВ РАКА ЯИЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	7
1.1 Прогностические факторы развития рецидивов рака яичника.....	7
1.2. Методы диагностики рецидива и метастазов рака яичника.....	14
Глава II. ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	26
2.1. Клиническая характеристика больных.....	26
2.2. Характеристика методов исследования.....	32
Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВА И МЕТАСТАЗОВ РАКА ЯИЧНИКА.....	36
Глава IV. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ РЕЦИДИВА И МЕТАСТАЗОВ РАКА ЯИЧНИКА.....	48
4.1. Клинические и лабораторные методы исследования.....	48
4.2. Ультразвуковая диагностика рецидива и метастазов рака яичника.....	53
4.3. Компьютерная томография в диагностике рецидива и метастазов рака яичника.....	57
4.4. Магнитно-резонансная томография в диагностике рецидива и метастазов рака яичника в малом тазу.....	60
4.5. Сравнительная характеристика клинических и лучевых методов диагностики рецидива и метастазов рака яичника.....	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	76
ВЫВОДЫ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	84
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	84

Список сокращений

- СА-125- опухолево-ассоциированный маркер
ДУ - дискриминационный уровень опухолево-ассоциированного маркера СА-125, равный 35 Е/мл
УЗИ - ультразвуковое исследование
КТ- компьютерная томография
МРТ- магнитно-резонансная томография
Т1-ВИ- Т1-взвешенное изображение
Т2-ВИ- Т2-взвешенное изображение

Актуальность проблемы:

Проблема рака яичника является одним из наиболее актуальных и трудных разделов клинической онкогинекологии. Среди злокачественных новообразований женских половых органов рак яичника занимает третье место после рака шейки и тела матки, его доля достигает 30%. Ежегодно в мире регистрируется около 200 тыс. новых случаев рака яичника и более 114 тыс. смертей (Greenly R.T., 2000, Аксель Е.М., 2003). В США в 2002 году было зарегистрировано новых случаев рака яичника 23,4 тыс. и 13,9 тыс. смертей. В Европе заболеваемость в настоящее время составляет 17 на 100 тыс. женского населения, а смертность - 12; в России - 15,4 и 9,5, соответственно В России ежегодно регистрируется до 12 тыс. новых случаев рака яичника, в Узбекистане 3.5 тыс. [Аксель Е.М., Козаченко В.П., Ушакова Т.И. 2011г, Винокуров В.Л. 2004 г].

Лечение больных раком яичника заключается в индивидуализированном использовании хирургического, лекарственного противоопухолевого, лучевого и иммунологического методов. Несмотря на постоянное усовершенствование различных методов диагностики и использование новых эффективных лекарственных препаратов, показатели общей пятилетней выживаемости не превышают 35% [Плохова Е.Ю., Плохов В.Н., Тахтамыш А.Н. 2002 г, Ринк П.А. 1995 г, Хвастунов Р.А., Столоренко В.В., Лютая Е.Д., Девятченко Т.Ф., Егин Е.И. 2004 г.]

Основной причиной высокой смертности больных раком яичника является распространенность процесса на момент установления диагноза, раннее возникновение и позднее выявление рецидива и метастазов. Частота возникновения рецидивов при ранних стадиях составляет 20-30% [Паниченко И.В. 2004 г], при III-IV стадиях, по данным разных авторов, достигает 65-96% [Блюменберг А.Г. 2002 г, Жордания К.И. 1992 г, Amendola MA, Walsh JW, Amendola BE, Tisnado J, Hall DJ, Goplerad DR. 2002 г.].

В связи с вышеизложенными выбранная нами тема является весьма актуальной в современной онкогинекологии.

Цель исследования.

Улучшение путем ранней диагностики рецидивов и метастазов рака яичников на основании клиничко-лабораторных, инструментальных и морфологических методов исследования

Задачи исследования:

1. Сравнительная характеристика УЗИ исследования для ранней диагностики рецидивов и метастазов при раке яичников
2. Определения концентрации онкомаркера СА-125 в сыворотке крови у больных раком яичников для выявления ранних

рецидивов и метастазов.

3. Изучить возможности КТ и МРТ методов исследования для оптимизации ранней диагностики рецидивов и метастазов рака яичника.

4. Определить частоту появления рецидивов и метастазов рака яичников в зависимости от гистологической структуры опухоли.

Научная новизна

Изучение клинико- лабораторных, инструментальных и морфологических методов исследования позволят нам определить эффективность проведенного метода лечения

Ожидаемые результаты:

Полученные данные помогут нам в раннем выявлении рецидивов и метастазов рака яичника и улучшить отдаленные результаты лечения этой категории больных.

Основные положения работы, выносимые на защиту:

1. Ведущими прогностически неблагоприятными факторами, влияющими на частоту возникновения рецидива и метастазов рака яичника, являются III-IV стадии заболевания, низкая степень дифференцировки клеточных элементов первичной опухоли и размеры остаточной опухоли после циторедуктивной операции более 2 см в диаметре.

2. Диагностическая информативность МРТ в выявлении рецидива и метастазов рака яичника выше, чем УЗИ, КТ, показателя СА-125 в сыворотке крови и других клинических методов исследования.

3. Магнитно-резонансная томография, выполненная на аппарате с высокой индукцией магнитного поля, более информативна в оценке степени распространенности опухолевого процесса и инвазии опухоли в подлежащие ткани, что влияет на выбор тактики и метода лечения.

4. МРТ целесообразно включать в алгоритм обследования больных в диагностически сложных случаях.

Практическая значимость.

Применение в клинической практике индивидуального опросника позволило получить объективную характеристику анамнеза у больных раком яичника.

Использование диагностического алгоритма при мониторинге данной категории больных способствовало раннему выявлению рецидива и метастазов и выбору оптимальной тактики лечения.

Полученные данные в целом позволили прогнозировать появление рецидива и метастазов рака яичника и улучшить отдаленные результаты лечения этой категории больных.

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 4 статьи в центральной печати.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 97 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и списка сокращений. Диссертация иллюстрирована рисунками, таблицами. Указатель литературы включает 172 источника, из них 75 - отечественных и 97 - иностранных авторов.

Актуальные вопросы прогнозирования и диагностики рецидива и метастазов рака яичника

(Обзор литературы)

1.1. Прогностические факторы развития рецидивов рака яичника

Проблема рака яичника является одним из наиболее актуальных и трудных разделов клинической онкогинекологии. Среди злокачественных новообразований женских половых органов рак яичника занимает третье место после рака шейки и тела матки, его доля достигает 30%. Ежегодно в мире регистрируется около 200 тыс. новых случаев рака яичника и более 114 тыс. смертей (Greenly R.T., 2000, Аксель Е.М., 2003). В США в 2002 году было зарегистрировано новых случаев рака яичника 23,4 тыс. и 13,9 тыс. смертей. В Европе заболеваемость в настоящее время составляет 17 на 100 тыс. женского населения, а смертность - 12; в России - 15,4 и 9,5, соответственно [1,14].

Эпидемиологические исследования показали, что заболеваемость раком яичника в разных странах мира имеет тенденцию к увеличению. В России этот показатель за последние 10 лет увеличился на 11,9% [23],

Статистические данные, касающиеся распределения больных по возрасту, свидетельствуют о довольно стабильной картине по России в целом в течение последних 5 лет, где пик заболеваемости отмечается между 60-70 годами. Однако в последнее время рак яичника стал чаще выявляться у женщин более молодого возраста. Средний возраст больных раком яичника составляет 59,7 лет [51].

Неутешительными являются и данные о распределении больных по стадиям заболевания. Несмотря на расширение диапазона методов диагностики опухолевого процесса, по-прежнему преобладают генерализованные формы рака яичника. В 70-75% случаев заболевание выявляется в далеко зашедших стадиях (III и IV), когда радикальное и эффективное лечение выполнить невозможно, поэтому смертность от этого заболевания продолжает оставаться на первом месте у онкогинекологических больных.

Лечение больных раком яичника заключается в индивидуализированном использовании хирургического, лекарственного противоопухолевого, лучевого, а в последние годы - иммунологического методов. Несмотря на постоянное усовершенствование различных методов диагностики и использование новых эффективных лекарственных препаратов, показатели общей пятилетней выживаемости не превышают 35% [44,51,63].

Другой причиной высокой смертности больных раком яичника

является раннее возникновение и позднее выявление рецидива и метастазов [49]. Частота возникновения рецидивов при ранних стадиях составляет 20-30% [43], при III-IV стадиях, по данным разных авторов, достигает 65-96% [8,22,71]. В подавляющем большинстве наблюдений при изначально

диссеминированном процессе рецидив заболевания возникает у большинства больных в сроки от 6 до 18 месяцев [29,50]. Прогноз у таких больных зависит от многих факторов, важнейшими из которых являются: длительность безрецидивного периода, локализация и размер рецидивной опухоли, наличие метастазов и их локализация, чувствительность опухоли к первоначальной химиотерапии и к лекарственной терапии последующих линий.

Трудности выявления рецидива рака яичника связаны с многообразием локализаций патологического процесса, недоступностью для визуального осмотра, нарушением анатомического взаиморасположения органов, спаечным процессом после перенесенного ранее оперативного лечения, отсутствием выраженных клинических проявлений заболевания. Поэтому поиск более информативных и неинвазивных методов диагностики для своевременного выявления рецидива заболевания имеет важное значение [4,160].

В связи с тем, что рак яичника характеризуется высоким процентом рецидивов и низкими показателями выживаемости, определение прогностических факторов, влияющих на время возникновения рецидива, представляет актуальную задачу для онкогинекологов.

К клиничко-морфологическим прогностическим факторам могут быть отнесены: стадия заболевания (по клинической классификации FIGO), гистологический тип опухоли и степень ее дифференцировки, а также остаточный объем опухолевых масс после циторедуктивной операции [8,15,21,50,63,110,115,116,155]. Стадия заболевания является одним из основных прогностических факторов. Частота ранних стадий рака яичника составляет приблизительно 30% от всех эпителиальных злокачественных опухолей яичника [62]. Несмотря на то, что прогноз при локализованном раке яичника лучше, чем при III и IV стадиях, 10-40% женщин погибают и при ранних стадиях, к которым в настоящее время принято относить Ia, Ib, Ic и Pa по классификации FIGO 1988г [62,157,158].

Пятилетняя выживаемость больных раком яичника при IA и IB стадиях-при высокой степени дифференцировки опухоли составляет около 90% [168]. К не менее важным прогностическим факторам при ранних стадиях также относятся прорастание опухолью капсулы кисты или наличие опухолевых клеток в асцитической жидкости, нарушение целостности капсулы опухоли, массивные

сращения и спайки опухоли с окружающими органами и тканями, низкая степень дифференцировки и светлоклеточная гистоструктура (мезонефроидный рак) опухоли, высокая митотическая активность, анеуплоидия, высокая экспрессия мутаций гена p53, супрессора опухолевого роста [122,133,63,15,21]. Пятилетняя выживаемость больных раком яичника ранних стадий с прогностически неблагоприятными факторами снижается до 40% [169].

Таким образом, к группе высокого риска рецидива при раннем раке яичника относятся пациентки с 1a и 1b G2,3 или светлоклеточным гистотипом; с 1c и Pa стадиями с любой степенью дифференцировки и гистотипом опухоли [62]. Независимым прогностическим фактором для больных раком яичника ранних стадий помимо клеточной дифференцировки и гистологического типа, опухоли является правильное хирургическое стадирование, что было установлено при однофакторном и многофакторном анализе [62^89,157,158,172,50]. Оптимальным хирургическим, стадированием при выполнении гистерэктомии с аднексэктомией и оментэктомией при локализованном раке яичника следует считать ревизию органов брюшной полости, биопсию всех подозрительных на метастазы очагов, цитологическое исследование перитонеальной жидкости; «слепую», биопсию правой. половины: диафрагмы, брюшины правого и левого боковых, флангов. брюшной: полости, малого, таза, биопсию подвздошных и парааортальных узлов. Общая; выживаемость в группе больных с неоптимальным стадированием^ по данным Trimbos J.B., Vergote Г., Bolis G. etal (2003), была хуже, чем в группе с оптимальным хирургическим; стадированием (79^7% и, 88;1%, соответственно) [158]. Частота возникновения рецидивов:у больных; «начальными стадиями» заболевания также связана с неправильным интраоперационным стадированием и, соответственно, неадекватностью проводимой впоследствии терапии. По данным Порхановой Н.В: (1999) у больных Г («Ac)- стадиями рецидив заболевания, наблюдался: в 40%=случаев [50].

Завершены два больших европейских рандомизированных исследования. *KXIII* и *ACTION*, целью которых являлся вопрос об эффективности адьювантной химиотерапии, у больных с высоким риском рецидива при ранних стадиях рака яичника. Больные были рандомизированы на получавших и не получавших (группа наблюдения) адьювантную химиотерапию после хирургического лечения [89,158]. В группе неоптимального стадирования различия в общей и безрецидивной выживаемости с или без адьювантной химиотерапии были статистически достоверны в пользу адьювантной химиотерапии, 84,5% и 74,9%, соответственно [158]. Адьювантная химиотерапия улучшает общую и

безрецидивную выживаемость, что говорит о целесообразности её проведения при наличии неблагоприятных прогностических факторов и неоптимальном хирургическом стадировании. Современное адьювантное: лечение включает 4-6 циклов моно- или комбинированной химиотерапии с включением препаратов платины.

Пятилетняя выживаемость больных раком яичника III стадии колеблется от 15 до 20%, а при IV стадии снижается до 5% и менее. При распространенном раке яичника наиболее важным прогностическим фактором является объем оставшихся опухолевых масс после циторедуктивной операции [104,105,102,146,152,156,23,6,7,128]. ,

Так по данным Hoskins (1992, 1994), пятилетняя выживаемость больных после оптимальной циторедуктивной операции составила 60%, после субоптимальной (остаточная опухоль до 2 см) - 46%, а при остаточной опухоли более 2 см - только 28%. Аналогичные результаты получены в крупных европейских и японских исследованиях [102,146,152,156,128]. По данным Горбуновой В,А. с соавт. (2003), оптимальные операции при диссеминированном раке яичника удается выполнить у каждой третьей больной, что способствует увеличению их 5 - летней выживаемости до 40,4%, что достоверно выше, чем при нерадикальных операциях- 18,1%.

При проведении многофакторного анализа результатов лечения больных после оптимальной циторедуктивной операции были получены основные факторы прогнозирования возникновения рецидива заболевания. Наиболее значимыми признаками были: наличие опухолевого асцита до операции, метастазы в большом сальнике, увеличенные забрюшинные лимфоузлы (при операции без лимфаденэктомии), недифференцируемая, смешанная и светлоклеточная форма опухоли, исходный уровень СА-125 более 1000 Ед/мл и его низкая скорость снижения на фоне химиотерапии [8,116,155]. Возраст больных, особенно при распространенном раке яичника, также имел прогностическое значение. Медиана выживаемости больных раком яичника моложе 65 лет на 2 года больше, чем у больных старше 65 лет [23,121].

Многочисленные исследования показали, что важным прогностическим фактором при ранних стадиях заболевания является степень дифференцировки опухоли [8,15,50,91,115,155]. Пятилетняя выживаемость при высокодифференцированном (G1) раке яичника составила 70-80%, умереннодифференцированном (G2) - 30-45%, низкодифференцированном (G3) - 5-25%. По данным Ahmed F.Y. и некоторых других исследователей, эти показатели составили 90% при G1 и только 30% при G3 [116,138,155]. Вместе с тем, при оценке гистологической структуры опухоли и степени её дифференцировки нельзя исключить

некоторую долю субъективизма, которая зависит от профессионализма морфолога, к тому же различные участки опухоли зачастую могут иметь разную степень дифференцировки.

Наиболее объективным прогностическим фактором является метод проточной цитофлуорометрии [28]. С помощью этого метода возможно определение ДНК в клетках опухоли, ее ploидности, соотношения клеток, находящихся в различных фазах митотического цикла. Это позволяет уточнить особенности пролиферации в клетках опухоли, исключив элемент субъективизма. По данным И.В. Паниченко (1998), важным прогностическим признаком при раке яичника является ploидность ядер опухолевых клеток. Так, двухлетняя выживаемость больных с диплоидным набором хромосом составила $93,5 + 7,4\%$, что достоверно выше по сравнению с выживаемостью больных, имевших полиploидный набор ($67,7 + 7,4\%$ при $p < 0,005$) [46].

Весьма актуальным и перспективным является использование опухолево-ассоциированного маркера СА-125 в качестве прогностического фактора течения заболевания, а также для мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов рака яичника. По данным Ахмедовой Г.А. (2003), у больных раком яичника после комбинированного лечения по достигнутому минимальному уровню СА-125 можно прогнозировать продолжительность клинической ремиссии. Наибольшим ($26,8 + 4,6$ мес.) этот период был у женщин, закончивших комбинированное лечение с уровнем СА-125 менее $5,0$ Е/мл. В тоже время у всех пациенток с минимальным уровнем СА-125 свыше $20,0$ Е/мл, уже через $4,2 + 0,5$ мес. отмечалось повышение уровня маркера. Промежуток времени между началом увеличения уровня маркера и клиническим проявлением рецидива колебался от 2 до 8 месяцев, в среднем составляя $4,7 \pm 0,5$ мес.

В некоторых работах показано, что уникальным прогностическим параметром рецидива можно считать время удвоения опухоли (DT - Double time), определяемое по скорости нарастания уровня СА-125. В исследовании Riedinger et al., 1997, индивидуальные DT варьировали от 5 до 375 дней и именно этот показатель определял, через какое время можно ожидать появление рецидива, диагностируемое клинически или инструментальными методами исследования [142].

По мнению некоторых исследователей, важное прогностическое значение имеет наличие метастазов в забрюшинных лимфатических узлах.

Так Chen S.S. с соавт. (1998), основываясь на результатах биопсии забрюшинных лимфатических узлов, предположили, что неблагоприятными факторами прогноза являются наличие

метастазов и морфологически определяемое лимфоидное истощение в лимфатических узлах, низкая степень дифференцировки опухоли. Вместе с тем, по данным исследования Onda T. с соавт. (2001), метастазирование в забрюшинные лимфатические узлы при клинически установленных ранних стадиях не имеет прогностической значимости. Первый сторонник забрюшинной лимфаденэктомии Burghardt E. сообщил о том, что после радикальной лимфаденэктомии у больных с III стадией заболевания 5-летняя выживаемость улучшилась и составила 53%, а в контрольной группе, где больным выполняли стандартный объем операции - 13%. По данным Горбуновой В.А. с соавт. (2003), в РОЦ РАМН им. Н.Н. Блохина 46 больным раком яичника III-IV стадии была выполнена операция в объеме: экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника и забрюшинная лимфаденэктомия (подвздошная и/или парааортальная, паховая). При этом частота поражения удаленных лимфатических узлов составила 78%, что показывает целесообразность выполнения хотя бы селективной лимфаденэктомии при наличии увеличенных забрюшинных лимфатических узлов.

Таким образом, вопрос о целесообразности системной парааортально-тазовой лимфаденэктомии до настоящего времени остается дискуссионным. Очевидно лишь то, что селективная лимфаденэктомия необходима для правильного хирургического стадирования и адекватного лечения больных раком яичника, так как метастазы в лимфатических узлах часто резистентны к химиотерапии [6,7,23,83].

Горбунова В.А. с соавт. (2003) наиболее информативными факторами прогноза возникновения рецидивов считают представленные в таблице показатели (табл.1). Таблица 1.

Факторы прогноза возникновения рецидивов рака яичника (+- благоприятные, - - неблагоприятные)

Клинические факторы		Прогноз
1	Возраст, старше 65 лет	-
2	Стадия I-II Стадия III-IV	+
3	Общее состояние больной (по шкале ВОЗ) 0-1 баллов 2-3 балла	+
4	Асцит до лечения	-

5	Уровень СА-125 до лечения (для серозного рака) до ЮООМЕ/мл вышеЮ00МЕ/мл	+
Гистологические факторы		
6	Морфологическая структура опухоли: серозная цистаденокарцинома эндометриоидная цистаденокарцинома муцинозная цистаденокарцинома светлоклеточная аденокарцинома	+ +
7	Степень дифференцировки опухоли высокодифференцированная низкодифференцированная	+
8	Плоидность опухоли опухоль преимущественно диплоидная опухоль преимущественная анеуплоидная	+
Факторы, определяемые в процессе лечения		
9	Остаточная опухоль после циторедуктивной операции: нет остаточной опухоли до 2 см более 2 см	+ +
10	Динамика снижения СА-125 при проведении химиотерапии После 2 курсов более 50% После 2 курсов менее 50%	+
11	Чувствительность опухоли к химиотерапии 1-й линии, оценка после 4 курса эффект более 50% эффект менее 50%	+
12	Степень лечебного патоморфоза опухоли: выраженный лечебный патоморфоз слабый лечебный патоморфоз	+

Диагностика рецидива и метастазов рака яичника представляет собой трудную задачу для клинической онкогинекологии. Сопоставление клинико-морфологических факторов прогноза с данными лучевых методов диагностики и с динамикой колебания уровня опухолево-ассоциированного маркера СА-125 помогает установить рецидив заболевания и соответственно разработать оптимальную тактику ведения этой категории больных. Поэтому чрезвычайно важным представляется дальнейшее изучение различных факторов прогноза возникновения рецидива и метастазов рака яичника.

1.2. Методы диагностики рецидива и метастазов рака яичника.

Термин «рецидив заболевания», используемый в отношении опухолей яичника, условный, так как речь идет не о рецидиве, а о возобновлении, прогрессировании, дальнейшем клиническом проявлении роста метастазов, преимущественно имплантационных, не удаленных при первичном лечении или возникших вновь [10]. Появление признаков прогрессирования заболевания в течение 6 месяцев после лечения принято считать ранним рецидивом (другой термин - продолженный рост опухоли), после 6-12 месяцев - поздним или истинным рецидивом заболевания [8,22,65,64,67,52].

Диагностика рецидивов рака яичника остается еще далеко не решенной задачей в онкогинекологии и лучевой диагностике. Прогрессирование заболевания протекает практически бессимптомно. Клинические проявления рецидива чаще всего выявляются при уже далеко зашедшем опухолевом процессе, в связи с чем важное значение приобретает активный мониторинг за данной группой больных [72].

Мониторинг, или динамическое наблюдение за пациенткой, проводится после применения любого метода противоопухолевого лечения. Целью регулярного обследования больных является своевременное выявление рецидива или метастазов опухоли [5]. Новикова Е.Г. с соавт. (2000) считают, что после достижения клинической ремиссии обследование данной категории больных целесообразно проводить каждые 3-4 месяца в течение первых двух лет после окончания специального лечения, каждые 6 месяцев в течение 3-4 лет, а затем ежегодно. При мониторинге необходим осмотр онкогинеколога, определение опухолевых маркеров (СА-125, СА-19,9, ГА-72,4), ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенография легких, по показаниям - компьютерная и магнитно-резонансная томография органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, лапароскопия. Вышеперечисленные исследования позволяют выявить рецидив заболевания в 90% случаев [10,43,167].

Своевременное лечение рецидива и метастазов заболевания позволяет увеличить продолжительность жизни больных в 3-4 раза, но доклиническая диагностика возможна только у 29;5% больных (Винокуров ВЛ., Нечаева ЮВД. 1999). Наиболее опасным по прогрессированию заболевания: и возникновению рецидива являются, первые 2 года, после окончания.. специального лечения. Следовательно, в этом интервале времени- больные нуждаются особенно тщательном наблюдении с целью ранней диагностики рецидива болезни и адекватного противорецидивного лечения [43]; Своевременная оценка степени распространенности: опухолевого; процесса при

возникновении рецидива позволяет выполнить. вторичную циторедуктивную, операцию, основным показанием которой являются одиночные, солидные, или кистозно-солидные рецидивные опухоли без признаков диссеминации по брюшине [8,22].

В момент обнаружения рецидива больные могут предъявлять жалобы на боли, недомогание, увеличение живота, в объеме, однако, эти жалобы маловыражены и неспецифичны. Хорошее самочувствие также не позволяет исключить наличие рецидива заболевания, так как примерно у 1/4 больных при прогрессировании заболевания жалобы отсутствуют. В 70-80% наблюдений рецидив в малом тазу может быть обнаружен, при гинекологическом осмотре, но чаще всего для этого требуются дополнительные методы диагностики [8].

Одним из наиболее перспективных направлений в. Диагностике рецидива рака яичника является определение опухолевых маркеров. Для уточняющей диагностики рака яичника и последующего мониторинга больных Международным противораковым союзом (VICC) рекомендовано определение уровня опухолево-ассоциированного маркера СА-125-. Данный опухолевый маркер, впервые описанный Р. Бастом в 1981г., представляет собой гликопротеиновый антиген, вырабатываемый: клетками серозных-злокачественных опухолей яичников и определяемый с помощью,

моноклональных антител. Показано, что в процессе эмбриогенеза СА-125 экспрессируется клетками эпителия серозных оболочек плода и их производными, а также обнаруживается в эпителии, целома, в экстракте плаценты. У взрослых людей сохраняется незначительная экспрессия, белка в тканях, производных серозных оболочек плода - в мезотелии брюшины и плевральных полостях; в перикарде, эндометрии, эпителии маточных труб и эндоцервиксе. При этом в сыворотке крови значения этого маркера близки к нулю. Вместе с тем повышение уровня СА-125 в сыворотке крови характерно не только для опухолевого поражения яичников. Описаны случаи положительных реакций на этот маркер у больных с острым гепатитом, панкреатитом, перитонитом, эндометриозом, туберкулезом и при других онкологических заболеваниях, например у больных, страдающих раком молочной железы (15-20%), тела матки (25%), легких (17%) [30,55,36].

При серозном раке яичника СА-125 является основным опухолево-ассоциированным маркером. По данным различных авторов, чувствительность метода составляет 75-90% [30,55]. При других гистологических типах рака яичника (муцинозном, эндометриоидном, и светлоклеточном) уровень маркера повышен только в 25-30% случаев [55].

Дискриминационным уровнем принято считать 35 Е/мл. Повышение уровня СА-125 выше дискриминационной кривой является клинически значимым и прогнозирует развитие рецидива. По данным Ахмедовой С.А. (2003), установлено, что верхняя граница нормы GA-125 при удалении матки и яичников должна быть снижена по крайней мере до 10,0 Е/мл, следовательно, монотонное повышение уровня этого маркера у больных раком яичника после комбинированного лечения, даже в диапазоне 10-35,0 Е/мл, следует расценивать как начало развития рецидива заболевания. При динамическом наблюдении за больными раком яичника после первичного специального лечения рекомендуется исследование уровня СА-125 с периодичностью 2-3 месяца. В ряде случаев начало повышения уровня СА-125 опережает клиническое проявление рецидива заболевания на 4-6 месяцев [3,50,101,144,161]: Это может быть обусловлено тем, что рецидив рака яичника в большинстве случаев представляет собой многочисленные микроскопические образования, находящиеся за пределами разрешающей способности современных методов исследования (УЗИ, КТ, лапароскопии). Поэтому самым первым индикатором наличия рецидивной опухоли является продукт ее жизнедеятельности- опухолевый маркер [50]. Начало роста уровня СА-125 требует от клинициста более тщательного обследования больной динамике с целью максимально раннего выявления клинического проявления рецидива заболевания: [3,30,55,165]. Чувствительность СА-125 в диагностике рецидива и метастазов рака яичника составляет 90-97%. [3,50]; По данным других авторов - **85%** [72]. Для мониторинга больных раком яичника после первичного специального лечения широко используется ультразвуковой метод исследования. Достоинством эхографии являются высокая информативность, неинвазивность и возможность проведения неоднократных исследований. За короткий промежуток времени ультразвуковая аппаратура быстро: развивалась и совершенствовалась: от одномерной, эхографии и простого линейного сканирования, дающих очень небольшой объем, информации до аппаратов, работающих на основе последних достижений электроники с использованием цветного доплеровского картирования. Внедрение в гинекологическую практику трансвагинальной эхографии с доплерометрией расширило возможности. ультразвукового сканирования..

При трансвагинальном исследовании наличие выраженного подкожного жирового слоя или обширного спаечного процесса в брюшной полости не оказывает влияния на визуализацию органов малого таза. Использование датчиков высокой частоты (5-7,5МГц) в сочетании, с возможностью практически непосредственного

соприкосновения их с исследуемым органом или новообразованием позволяет значительно повысить информативность исследования.

Ультразвуковая томография позволяет своевременно выявить рецидив заболевания, правильно оценить степень распространенности опухолевого процесса и эффективность проводимой терапии [70,69,72,73,50,39,85,111,129]. Ультразвуковыми критериями возврата болезни следует считать опухолевые образования от 0,5 см и более в диаметре, округлой или неправильной формы, солидной, кистозной или смешанной солидно-кистозной структуры, единичные или множественные.

По данным Чекаловой М.А. (2004), Порхановой Н.В, (1999), Caserta D. et al (2003), наиболее типичными локализациями рецидива и метастазов рака яичника при первичной диагностике являются: область малого таза (по брюшине в прикультевой области), латеральные каналы, капсула печени, область ворот печени, культия большого сальника. Ультразвуковое сканирование позволяет обнаружить метастазы по париетальной и висцеральной брюшине, в селезенке, забрюшинных, надключичных и паховых лимфатических узлах. Эхографии доступно выявление любого количества свободной жидкости в области малого таза и латеральных каналах брюшной полости. Ультразвуковое исследование позволяет выявить инфильтрацию брюшины малого таза, прорастание опухолевых масс в мочевой пузырь и кишечник по изменению стенки полых органов и наличию солидных включений, визуализируемых на внутренней поверхности стенки в зоне инвазии. Еще одним- важным преимуществом эхографии является возможность обнаружения пальпируемых образований, которые обычно не определяющей клиническом осмотре и другими методами исследования. В 25% случаев возможно выявление признаков рецидива заболевания в доклинической стадии и за несколько месяцев до появления его клинических симптомов,[50];

УЗИ в диагностике рецидива и метастазов рака яичника особенно информативно, в сочетании с определением в сыворотке крови уровня опухолево-ассоциированного маркера СА-125. При этом, приблизительно у 15%! больных раком яичника. опухоль является маркернегативной, что, затрудняет раннюю- диагностику рецидива. Практически единственным методом субклинической диагностики рецидива заболевания, у этой категории больных является эхография [9,72]. Чувствительность.трансабдоминального УЗИ в диагностике рецидива рака яичника составляет 41,7%, специфичность - 43%. При использовании; трансвагинального, датчика при эхографии значительно

повышается диагностическая значимость метода - до 83,3 и 71,5%, соответственно [8,66].

Ограниченный пространством малого таза рецидив выявлялся у 42% пациенток, распространенный, по брюшной полости - у 58%. При опухолевых образованиях в области малого таза диаметром до 2 см с нечеткими контурами и пониженной эхогенностью в 27% случаев отмечались ложноположительные заключения. Эти данные сочетались с сомнительными результатами, бимануального исследования. Ложноотрицательные заключения были обусловлены мелкоочаговым поражением брюшины [66,8].

Блюменберг А.Г. (2002) в результате сопоставления данных УЗИ с интраоперационными и морфологическими результатами исследования выделила следующие признаки операбельное™ больных с рецидивом рака яичника:

1. Наличие одного или нескольких опухолевых узлов преимущественно солидной структуры с четкими, ровными контурами, правильной формы, с признаками полной или относительной подвижности, расположенных в малом тазу или брюшной полости.
2. Отсутствие отдаленных метастазов рака яичника в печень, селезенку, забрюшинные лимфоузлы.

Использование доплерографии в диагностике рецидивов значительно расширило возможности ультразвукового исследования. У больных раком яичника после комбинированного лечения этот метод позволяет дифференцировать рецидивы от инфильтратов неопухолевой этиологии. В большинстве случаев при рецидивной опухоли выявлялась богатая неоваскуляризация с высокой скоростью и низкой резистентностью кровотока, при которых индекс резистентности (ИР) $\leq 0,44$ в 90% случаев, максимальная скорость артериального кровотока (МАС) $\geq 19,0$ см/с - в 86% [13,86]. С другой стороны, по мнению Чекаловой М.А. (2004), многочисленные исследования, посвященные использованию цветного доплеровского картирования и доплерометрии, отличаются субъективизмом, в связи с чем не находят практического применения, так как качественно не улучшают диагностику опухолей матки и придатков.

В последние годы ультразвуковое исследование вышло за рамки лишь диагностического метода, позволяющего установить наличие или отсутствие патологического процесса в органах брюшной полости и малого таза. В настоящее время этот метод нашел широкое применение при проведении

диагностических и лечебных пункций под контролем эхографии, с целью оценки эффективности химиотерапии рака яичника и планирования лучевой терапии.

Благодаря безвредности, неинвазивности и простоте эхография стала методом совершенно нового направления объективного контроля за злокачественными опухолями в процессе лекарственного лечения. В 84,2 - 90% наблюдений УЗИ позволяет правильно оценить эффективность химиотерапии, что является большой помощью при планировании лечебной тактики у этого контингента больных [39,72].

Неоспоримым достоинством эхографии является ее безвредность, дающая возможность многократного применения и динамического наблюдения с целью первичной и уточняющей диагностики рецидивов рака яичников.

Вместе с тем данный метод в определенной степени основан на субъективном восприятии эхографического изображения выявленной патологии, что нередко приводит к возникновению диагностических ошибок.

Среди причин диагностических ошибок И.С. Назарова и соавт. выделяют те, которые обусловлены:

- недостаточной технической оснащенностью;
- недостаточной подготовкой больных к исследованию;
- ошибками при проведении УЗИ и анализе полученной информации.

Врач, выполняющий УЗИ, должен обладать прочными знаниями в области клинической онкологии. Диагностические ошибки, связанные с недостаточным уровнем знаний, опыта, умения, специальной подготовки врача, зависят, прежде всего, от стажа практической работы [72].

Другим лучевым методом диагностики рецидивов рака яичника, позволяющим установить локализацию и степень распространенности процесса, является рентгеновская компьютерная томография (РКТ) [20,76,97,124,150]. В основе метода лежит математическая обработка данных о поглощающей способности тканей в отношении рентгеновских лучей с получением аксиальных томограмм органов.

Современные рентгеновские компьютерные томографы отличает короткое время сканирования (1-5с), большая разрешающая способность и одновременная возможность реконструкции сагиттальных и фронтальных срезов из серии следующих друг за другом отдельных поперечных сечений тела. Реконструкции срезов позволяют наглядно представить положение патологического очага и его точное пространственное распределение [75]. Новым достижением в конструкции компьютерных томографов явилось

создание «спиральной» РКТ, которая основывается на непрерывной ротации рентгеновской трубки и движении стола, что в свою очередь увеличивает скорость исследования, повышает разрешающую способность и улучшает качество изображения [19].

Внутривенное введение рентгеноконтрастного препарата повышает поглощение рентгеновского излучения, возрастает контрастность изображения, выделяются, с одной стороны, образования с повышенной васкуляризацией (сосудистые опухоли), а с другой стороны - бессосудистые или маловаскуляризированные участки (кисты) [59,54].

Появление нового поколения неионных рентгеноконтрастных препаратов (омнипак, ультравист), обладающих низкой осмолярностью и хемотоксичностью, позволяет значительно повысить безопасность их применения [20,56].

Под контролем РКТ возможны прицельная пункция, биопсия органов и патологических очагов, кроме того, она используется в качестве контроля за эффективностью в процессе проведения противоопухолевой лекарственной и лучевой терапии.

Благодаря серийным исследованиям с высокой вероятностью (чувствительность 80-85%) возможно выявление метастазов в печени, селезенке, большом сальнике, брыжейке кишки, забрюшинных лимфатических узлах, в малом тазу. РКТ применяется на втором этапе обследования по показаниям, т.е. в тех случаях, когда эхография не дает четкого представления о характере патологического образования [42,151]. Однако большая лучевая нагрузка на пациента, дороговизна метода ограничивают использование РКТ при мониторинге больных раком яичника после первичного специального лечения;

С начала восьмидесятых годов нашего столетия современная медицина оснащена принципиально новым- диагностическим методом исследования -магнитно-резонансной томографией (МРТ); Данный метод диагностики основан на совершенно' других физических принципах получения изображения и позволяет детализировать^ характер патологического процесса,, его локализацию, взаимосвязь с соседними органами, а? также уточнить анатомическое состояние органовмалотазу.

Метод МРТ продолжает интенсивно развиваться. В клиническую практику внедряются импульсные, последовательности, увеличивающие разрешающую способность этого метода и уменьшающие артефакты [131,94,143]: На фоне использования аппаратов . с низкой, индукцией магнитного, поля (0,064: - 0,2 Т.) используются томографы со средней и высокой индукцией поля.(0,5-1,5 Т). Преимуществом томографов с высоким

полем является лучшее пространственное разрешение и возможность использования быстрых импульсных последовательностей. С другой стороны, в высоких полях-изображение любой анатомической области, в том числе и малого таза более подвержено артефактам обусловленным химическим, сдвигом. Для решения же большинства диагностических задач в онкогинекологии вполне достаточно пространственного разрешения магнитно-резонансных томографов, со средними и низкими магнитными полями [5]. Появились новые технологии МРТ: получение изображения с подавлением магнитно-резонансного сигнала (МРС) жира и использованием эффекта химического сдвига [109,132,148,153]. Применение быстрых импульсных последовательностей, таких как турбо-спин-эхо (TSE, RARE, FSE) или градиентное эхо (ORE, FLASH, GRASS), существенно улучшило качество МР-изображений и значительно сократило время исследования.

МРТ позволяет получать изображение тонких слоев тела человека в любом сечении - во фронтальной, сагиттальной, аксиальной и косых плоскостях. Возможность получения трехмерных многовариантных изображений органов является особенно важным в диагностике новообразований и планировании оперативных вмешательств [123,126,159], С целью повышения эффективности диагностики опухолей используются препараты, усиливающие контрастные отличия нормальных и патологически измененных тканей. При исследовании малого таза применяются два способа контрастирования: внутривенное введение парамагнитных контрастных средств (контрастное усиление) и контрастирование желудочно-кишечного тракта. Среди парамагнитных контрастных средств, предназначенных для внутривенного введения, обычно используют соединения гадолиния, такие как «Магневист», «Омнискан». Препараты гадолиния помогают в диагностике опухолей небольших размеров, способствуют более точной оценке степени распространения опухолевого процесса, позволяют дифференцировать сгустки и инородные вещества от васкуляризированной ткани [108,78,107,141]. Однако дороговизна контрастных инъекционных препаратов существенно ограничивает широкое применение данного метода [54]. В настоящее время целесообразность применения МРТ в диагностике новообразований женских половых органов определяется уже не столько финансовыми соображениями, сколько ее эффективностью, по сравнению с РКТ и УЗИ, в обнаружении этих заболеваний [149,106,117, 118]. В определенных клинических ситуациях относительно дорогостоящая МРТ, примененная в качестве первой диагностической процедуры, позволяет сэкономить не только деньги, исключая проведение предварительных малоэффективных диагностических процедур, но и время, существенно сокращая весь диагностический процесс [74,37].

Роль МРТ в диагностике рецидивов рака яичника в настоящее время еще недостаточно изучена. Важность этого направления в онкогинекологии обусловлена сложностью клинического, лабораторного, ультразвукового контроля ответа рака яичника на специальное лечение, а также увеличением числа пациенток, нуждающихся в мониторинге в связи с улучшением результатов лечения рака яичника [4],

При МРТ у больных раком яичника, получивших первичное специальное лечение, оценивается состояние культи влагалища или шейки матки, выявляется наличие дополнительных образований и увеличенных лимфатических узлов [5]. Основными МР-признаками рецидива заболевания на МР-томограммах считают следующие: дополнительное образование в тазовой клетчатке или полости таза, асцит, расширение мочеточников, увеличение забрюшинных лимфоузлов, чаще парааортальных [4]. После комбинированного лечения рецидив может проявляться канцероматозом брюшины, когда на МР - томограммах выявляется большое количество асцитической жидкости в полости таза. Диагноз более достоверен, при визуализации папиллярных разрастаний на фоне асцита, однако для этого размеры разрастаний должны быть достаточно большими, не менее 5-8 мм [5]. При МРТ наличие асцита не является препятствием в обнаружении рецидива и метастазов рака яичника. Асцитическая жидкость хорошо видна на T2 - взвешенных изображениях, как однородная жидкость с гиперинтенсивным МР-сигналом [74]. Точность МРТ в выявлении рецидивной опухоли размером менее 2 см составляет 35% и повышается до 82% при размере опухоли более 2 см [96].

При сравнительном изучении возможностей повторных оперативных вмешательств и МРТ в диагностике рецидива и метастазов рака яичника было обнаружено, что точность диагностических лапароскопии составляет 98,1%, по сравнению с МРТ - 90,2% [96]. По данным различных авторов, комбинация нескольких методов исследования (УЗИ, КТ, МРТ, определение уровня СА-125 в сыворотке крови) позволяет повысить эффективность диагностики рецидивов рака яичника [96,112]. Точность МРТ с использованием контрастного «усиления» в выявлении рецидива и метастазов рака яичника повышается, составляя 83-90%, чувствительность - 91% и специфичность - 87% [137,119]. Сравнительное изучение данных МРТ, выполненной на аппаратах различной индукции магнитного поля, в отечественной и зарубежной литературе недостаточно освещено.

Комментируя в сравнительном аспекте роль РКТ и МРТ в выявлении рецидива и метастазов рака яичника, следует отметить значительный

приоритет МРТ [66,140,80,82,92,162]. Это связано с тем, что при РКТ затруднена визуализация органов малого таза при наличии спаечного процесса после оперативного лечения первичной опухоли, а также ограничены возможности распознавания перифокальной инфильтрации, которая в той или иной степени всегда сопутствует рецидиву [66].

В настоящее время в лучевой диагностике все более широкое применение находит метод функциональной интроскопии - позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) - обладающий уникальными возможностями прижизненного определения локального кровотока и метаболизма в организме на молекулярном и клеточном уровнях. ПЭТ используется в клинической онкологии как для выявления первичной опухоли, так и для диагностики регионарных и отдаленных метастазов (с чувствительностью метода близкой к 100%), что позволяет максимально точно определить степень распространенности опухолевого процесса и назначить адекватное лечение. Однако дороговизна метода ограничивает широкое использование ПЭТ в клинической практике. При сравнительном изучении возможностей ПЭТ, РКТ и МРТ в диагностике рецидива и метастазов рака яичника было обнаружено, что чувствительность ПЭТ составляет 98,2%, специфичность -50,1% и точность - 90,4%. Результаты для РКТ составляют 40,2, 50,4 и 43,5%, и для МРТ 86,2, 98,3 и 89,4%, соответственно [112].

Таким образом, основной предпосылкой для использования МРТ в диагностике рецидива и метастазов рака яичника служат ее преимущества перед другими методами исследования, состоящие, помимо отсутствия ионизирующего излучения, в высоком естественном тканевом контрасте, свободном выборе плоскости исследования, способности визуализировать весь таз в целом и эффективно отображать большинство анатомических структур и пространств, которые могут быть вовлечены в опухолевый процесс [4,74,45,54,37]. С другой стороны, высокая стоимость и ограниченная доступность метода обуславливают необходимость точного определения его диагностических возможностей для правильного выбора показаний к проведению МРТ.

Особое место в диагностике рецидива и метастазов рака яичника занимает лапароскопия. Это информативный метод, позволяющий уточнить распространенность процесса. Диагностические возможности лапароскопии значительно возрастают, если одновременно производится взятие мазков и биопсия с поверхности опухоли или подозрительных участков брюшины с последующим морфологическим исследованием. На практике примерно 30% пациенткам перед возобновлением лечения производится лапароскопия [42,50,79]. Однако зачастую выполнение лапароскопии с целью диагностики рецидива и метастазов рака яичника представляется затруднительным из-за

спаечного процесса в брюшной полости после первичного лечения [84,88,125;68].

В некоторых случаях показана операция «second-look» (повторная хирургическая операция), которая выполняется с ревизионной целью после завершения 6 курсов индукционной полихимиотерапии пациенткам без клинических проявлений заболевания [26,41]. В нашей стране наиболее обширный материал представлен в работе Е.И. Пуло (1990), которая пропагандирует лапаротомию для ревизии органов! брюшной полости[^] у больных, находящихся в состоянии клинической ремиссии; для, удаления остаточной опухоли: после первично-нерадикальной операции; в процессе лечения остаточной опухоли; для выявления рецидива заболевания ис целью выполнения вторичной циторедуктивной. операции. Недостатком программируемых лапаротомии являются травматичность метода и риск последующих вмешательств на фоне образования спаек.

В диагностике рака яичника «нельзя забывать о таком рутинном методе, как пункция; заднего свода, которая является инвазивным; методом выбора материала- из позади маточного пространства при наличии, свободной жидкости, даже в малых количествах с целью верификации диагноза. Пункция должна выполняться толстой иглой с мандреном для предотвращения попадания содержимого, влагалища в исследуемый материал. Полученный в результате пункции материал может быть как в виде жидкости, так и в виде скудного; плотного содержимого. Пункция считается проведенной правильно, если: в мазках при цитологическом исследовании присутствуют клетки мезотелия, что свидетельствует о том, что материал получен из брюшной полости. При наличии клеток аденокарциномы устанавливается диагноз рецидива рака яичника, однако отсутствие клеток рака в исследуемом препарате еще не означает отсутствие прогрессирования процесса, так как информативность метода составляет 85-93% [42,43].

Необходимо также подчеркнуть ценность использования таких эндоскопических методов исследования, как гастроскопия, колоноскопия, ректоскопия и цистоскопия, которые позволяют уточнить локализацию опухолевого процесса, а также определить состояние соседних органов, что принципиально важно при выборе тактики лечения.

Таким образом, для мониторинга больных раком яичника после первичного специального лечения используется широкий спектр диагностических методов от простых неинвазивных до эксплоративной лапаротомии. Среди методов лучевой диагностики наиболее важное место занимает УЗИ с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков с доплерометрией. В последние годы, по показаниям,

используются рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография. Место МРТ в традиционной схеме мониторинга больных раком яичника еще недостаточно четко определено. Анализ диагностического потенциала применяемых методик в диагностике рецидивов рака яичников с созданием алгоритма клинико-лучевого исследования этой категории больных требует дальнейшего изучения, чему и посвящена данная работа.

Общая клиническая характеристика больных и методы исследования

В исследование включены 100 женщин, получивших первичное специальное лечение с 2013 по 2016г. по поводу рака яичника и состоящих на учете в Самаркандского Областного Онкологического диспансера .

Критерием отбора больных был гистологически верифицированный диагноз рака яичника.

2.1. Клиническая характеристика больных.

Все обследованные пациентки были разделены на 2 группы. Первую группу составили 50 пациенток раком яичника с клинической ремиссией после первичного специального лечения. Вторую группу - 50 больных с рецидивом и метастазами рака яичника различной локализации (табл. 2).

Таблица №2.

Распределение больных раком яичника по группам с учетом возраста.

Группы больных:	Возраст				Всего 50 (100%)
	До 45	46-49	50-65	Старше 65	
I - больные раком яичника с клинической ремиссией.	15 (30%)	7 (14%)	12 (24%)	16 (32%)	50 (100%)
II - больные с рецидивом и метастазами рака яичника.	9 (18%)	8 (16%)	16 (32%)	17 (34%)	
Итого	24	15	28	33	100

Возраст, включенных в наше исследование больных, варьировал от 20 до 84 лет, составляя в среднем - $55,5 \pm 14$ лет, при этом в возрасте до 45 лет было 24 (24%) женщины, от 46 до 49 лет - 15 (15%), от 50 до 65 - 28 (28%) и старше 65 лет - 33 (33%) пациенток. Большинство больных были в возрасте от 50 до 76 лет (55%).

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза своевременное наступление менархе (до 14 лет) наблюдалось у 71 (71%), с 15 до 16 лет у 23 (23%) и после 17 лет - у 6 (6%) больных. Первичное и вторичное бесплодие отмечено у 15 больных (15%), у 12 (12%) пациенток все имевшиеся беременности закончились мед. абортами, у 41 (41%) женщины были одни роды, у 26 (26%) - двое, у 4 (4%) - трое и у 2 (2%) больных - более трех родов. На момент выявления рака яичника в постменопаузальном периоде находились 59

(59%) больных; у 41 пациентки (41%) менструальная функция оставалась сохраненной, при этом возраст прекращения менструаций до 47 лет наблюдался у 56 (56%) больных, от 48 до 49 лет - у 9 (9%), старше 50 лет - у 35 (35%).

Из перенесенных или сопутствующих гинекологических заболеваний, наиболее часто отмечалась миома матки - у 37 (37%) пациенток, хронический аднексит в анамнезе у 23 (23%), у 19 (19%) - гиперпластические процессы эндометрия, доброкачественные опухоли яичников - у 9 (9%), эндометриоз - 14 (14%), различные формы мастопатии - 15 (15%) и у 19 (19%) - никакой патологии выявлено не было. Оперативные вмешательства на матке и придатках в анамнезе наблюдались у 18 (18%) больных.

Следует отметить, что из 100 обследованных женщин, подавляющее большинство - 56 (56%) имели неотягощенный наследственный онкологический анамнез, у 17 пациенток (17%) родственники имели злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта, у 14 (14%) - злокачественные опухоли молочной железы, у 5 (5%) - рак яичника и у 8 (8%) - злокачественные опухоли других локализаций.

Стадия заболевания определялась на основании клинической классификации FIGO (1988г.):

Стадия I- опухоль ограничена яичниками.

Стадия IA - опухоль ограничена одним яичником, капсула не поражена, нет опухолевого разрастания на поверхности яичника, нет опухолевых клеток в асците или смыве из брюшной полости.

Стадия IB - опухоль ограничена двумя яичниками, капсула не поражена, нет опухолевого разрастания на поверхности яичника, нет опухолевых клеток в асците или смыве из брюшной полости.

Стадия IC - опухоль ограничена одним или двумя яичниками, сопровождается разрывом капсулы, наличием опухолевого разрастания на поверхности яичника, наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости.

Стадия II - Опухоль поражает один или два яичника с распространением на таз.

Стадия IIA - Распространение и/или метастазирование в матку и/или одну или обе трубы, нет опухолевых клеток в асците или в смыве из брюшной полости.

Стадия-IIB - Распространение на другие ткани таза, нет опухолевых клеток в асците или в смыве из брюшной полости.

Стадия IIC - Распространение в тазу (2a или 2b) с наличием опухолевых клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости.

Стадия III - Опухоль поражает один или оба яичника с микроскопически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах.

Стадия IIIA - Микроскопически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза.

Стадия IIIB - Макроскопически внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см в наибольшем измерении.

Стадия IIIC - Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах.

Стадия IV - Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы).

Таблица № 3.

Распределение больных раком яичника по группам с учетом стадии заболевания (по классификации FIGO).

Стадия заболевания Группы больных	Ia	Ib	Ic	IIa	IIb	IIc	IIIa	IIIb	IIIc	IV	Все го
I гр.-больные раком яичника с клинической ремиссией	2	6	2	3	24	0	11	2			50
II гр. - больные с рецидивами рака яичника	2	0	4	0	1	3	36	4			50
Итого	4	6	6	3	25	3	47	6			100

В нашем исследовании I стадия выявлена у 14 (14%) пациенток, из них Ia - у 2 (2%), Ib - у 6 (6%), Ic - у 6 (6%); II стадия у 28 (28%), при этом IIa - у 3 (3%) больных; IIb - у 25 (25%), IIc - 0; III стадия определялась у 50 (50%) пациенток, IIIa - 0, IIIb - у 3 (3%) пациенток, IIIc - 47 (47%); IV - у 6 (6%) женщин. В I группе больных с клинической ремиссией преобладала I-II стадия заболевания - 37 пациенток (74%), тогда как в группе больных с рецидивами рака яичника преобладала III - IV стадия - 43 (86%).

Среди 100 больных раком яичника у 67 (67%) выявлена серозная аденокарцинома, 8 (8%) - муцинозная аденокарцинома, 4 (4%) - смешанная аденокарцинома, 8 (8%) - эндометриоидная аденокарцинома, 4 (4%) - светлоклеточная аденокарцинома, 9 (9%) - недифференцируемая.

Анализ степени дифференцировки опухоли показал, что высокую степень (G1) имели 37 (37%) пациенток, умереннодифференцированную (G2) - 29 (29%) больных и недифференцированную (G3) - 34 (34%) пациентки. В I группе больных с клинической ремиссией преобладали опухоли с высокой степенью дифференцировки - 32 больных (64%) тогда как во II группе с

рецидивами рака яичника - с низкой степенью дифференцировки - 30 больных (60%).

В зависимости от степени распространенности опухолевого процесса при первичном лечении 12 пациенткам (12%) было выполнено только оперативное лечение, 69 (69%) - операция + химиотерапия, 19 (19%) - химиотерапия + операция + химиотерапия.

Всем наблюдаемым женщинам по поводу рака яичника были выполнены следующие виды оперативных вмешательств: надвлагалищная ампутация матки с придатками и резекцией большого сальника - 33 (33%) больным, экстирпация матки с придатками и удалением большого сальника - 63 (63%), удаление только придатков матки - 4 (4%) пациенткам. Таким образом,

радикальную операцию удалось выполнить 21 (21%) пациенткам, циторедуктивную-79(79%).

Нами учитывался также размер остаточной опухоли после циторедуктивной операции: у 34 больных раком яичника (34%) макроскопически остаточная опухоль в брюшной полости не определялась, у 19 (19%) оказалась менее 2 см и у 26 (26%) - более 2 см. В I группе больных (с клинической ремиссией) преобладали пациентки без остаточной опухоли после циторедуктивной операции - 19 (66%) больных. Во II группе (с рецидивами) большинство больных 24 (48%) имели размер остаточной опухоли более 2 см в диаметре. На II этапе лечения по поводу рака яичника 88 (88%) пациенткам проводилась комбинированная химиотерапия по одной из схем.

Количество курсов химиотерапии варьировало от двух до восьми в зависимости от стадии заболевания, размеров остаточной опухоли после оперативного вмешательства, морфологического строения опухоли, степени ее дифференцировки и показателей уровня опухолево-ассоциированного антигена СА-125.

Оценка лечебного эффекта химиотерапии проводилась согласно критериям комитета экспертов ВОЗ: 1) полная регрессия - исчезновение всех поражений; частичная регрессия - большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов;

2) стабилизация (без изменений) - уменьшение менее чем на 50% при отсутствии новых поражений или увеличение не более чем на 25%;

3) прогрессировать - большее или равное 25% увеличение размеров одной или более опухолей или появление новых поражений.

У 50 больных раком яичника в сроки от 2 до 84 месяцев (в среднем 9 месяцев) диагностирован рецидив или прогрессирование основного заболевания

(табл. 4). В большинстве наблюдений рецидив заболевания возникал в сроки от 7 до 18 месяцев.

Необходимо подчеркнуть, что термин рецидив заболевания является достаточно условным. Под рецидивом понимается клиническое проявление (рост) как метастазов, так и неудаленных остатков первичного очага. Главное, во всех случаях этому предшествует объективная клиническая ремиссия.

Таблица №4. Сроки возникновения рецидива у больных раком яичника в зависимости от стадии заболевания.

Время возникновения рецидива рака яичника	Больные с рецидивом рака яичника						Всего
	Ia	Ib	Ic	IIa	IIb	III-IV	
До 3 месяцев			1		1	9	11
От 4 до 6 месяцев	1		1			4	6
От 7 до 12 месяцев			3			11	14
От 13 до 18 месяцев						9	9
Более 18 месяцев						10	10
Итого	1		5		1	43	50

Таким образом, рецидив заболевания при I стадии был выявлен у 6 (12%) больных раком яичника, при II стадии - у 1 (2%), при III-IV стадии - у 43 (86%) пациенток. Наличие рецидива было подтверждено морфологически у 21 (42%) больной, из них гистологически - 9 (43%), цитологически - 12 (57%). У 29 (58%) пациенток прогрессирование основного заболевания было установлено в результате клинико-лабораторных и лучевых методов исследования.

Общее состояние больных оценивалось по шкале ВОЗ и влияло на выбор тактики дальнейшего лечения.

На основании данных литературы о факторах прогноза заболевания, влияющих на сроки возникновения рецидива заболевания, а также методах его ранней диагностики был составлен кодификатор с параметрами, отражающими сведения о больных, полученных из историй болезни и амбулаторных карт.

Кодификатор был разделен на 4 части. Первая его часть включала в себя информацию о паспортных данных больной, анамнеза жизни, перенесенных заболеваниях, данных наследственного и акушерско-гинекологического анамнеза. Вторая часть отражала данные клинического обследования на момент установления диагноза, объем и

характер ранее проведенного оперативного вмешательства, операционные находки, размеры и локализацию остаточной опухоли и включала в себя ряд вопросов, относящихся ко второму этапу комбинированного лечения (схема химиотерапии и количество проведенных курсов, оценка лечебного эффекта проведенной лекарственной терапии). В третьей части были отображены данные о последующем течении заболевания (сроки возникновения рецидива и его локализация, с учетом эффективности проведенного лечения), общее состояние больной (по шкале ВОЗ) на момент последнего обследования. Четвертая часть включала в себя данные, характеризующие методы диагностики рецидива заболевания.

Для выявления прогностических факторов развития рецидива рака яичника был проведен многофакторный анализ по следующим параметрам:

- стадия заболевания
- гистологическая структура опухоли
- степень дифференцировки опухоли
- возраст пациентки
- объем оперативного вмешательства
- размеры остаточной опухоли
- наличие асцита до первичного лечения
- проведение адьювантной химиотерапии при ранних стадиях
- уровень опухолево-ассоциированного маркера СА-125 до начала лечения и по достижению объективной клинической ремиссии.

Оценка полученных результатов производилась по критериям длительности безрецидивного периода и общей выживаемости больных.

2.2. Характеристика методов исследования.

Мониторинг или динамическое наблюдение за больными раком яичника осуществлялось после проведенного первичного специального лечения. Целью регулярного обследования больных являлось своевременное выявление рецидива или метастазов опухоли [5].

После достижения клинической ремиссии все пациентки находились под постоянным наблюдением. Комплексное клиничко-лучевое обследование этой категории больных проводилось каждые 3-4 месяца в течение первых двух лет после окончания специального лечения, каждые 6 месяцев в течение 3-4 лет, а затем - ежегодно. Обследование больных включало в себя:

1. Гинекологический осмотр
2. Определение уровня опухолево-ассоциированного маркера СА-125 в сыворотке крови.
3. Ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства и периферических лимфатических узлов.
4. Компьютерная томография органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.
5. Магнитно-резонансная томография органов малого таза.

У больных, находящихся под наблюдением с клинической ремиссией уровень СА-125 определяли 1 раз в 3-5 месяцев, а в группе больных с диагностированным рецидивом заболевания - 1 раз в 1,5-2 месяца.

Для выяснения значимости СА-125 в ранней диагностике рецидива заболевания, проводился сравнительный анализ динамики опухолевого маркера в процессе первичного лечения, у пациенток, находящихся в клинической ремиссии и при наличии рецидива.

Определение уровня опухолево-ассоциированного антигена СА-125 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических тест-систем.

Концентрация маркера, равная 35 Е/мл была принята за дискриминационную.

Всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование с доплеровским картированием органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства и периферических лимфатических узлов на аппарате Logic 400 с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков.

Исследование органов малого таза проводилось с предварительной подготовкой по общепринятой методике: обязательным условием являлся наполненный мочевой пузырь, создающий не только своеобразное акустическое «окно», но и механически отодвигающий наполненные газом

петли кишечника вверх. При трансабдоминальном исследовании использовался конвексный датчик с частотой 3,0 МГц. На втором этапе выполнялась трансвагинальная эхография с использованием датчиков высокой частоты (5-7,0 МГц). Данное исследование проводилось при опорожненном мочевом пузыре.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили многопроеекционно: в стандартных проекциях (продольной и поперечной) и косонаправленных.

Данные ультразвукового исследования сопоставлялись с результатами клинического осмотра, заключениями других методов диагностики, интеграционными находками и данными в процессе динамического наблюдения.

Рентгеновская спиральная компьютерная томография была выполнена 10 пациенткам с рецидивом и метастазами рака яичника на рентгеновском компьютерном томографе «HiSpeed», GE. Толщина срезов составляла 4-7 мм, Всем пациенткам проводили внутривенное контрастное усиление («Омнипак» в дозировке 0,2 мл/кг веса) и пероральное контрастирование для маркировки петель кишки (3% раствор йодсодержащего контрастного препарата).

Магнитно-резонансная томография органов малого таза была выполнена 62 больным, из них 50 пациенткам с рецидивом рака яичника и 12 больным раком яичника с клинической ремиссией. Всего проведено 92 МР-исследований, из них 30 пациенткам МРТ выполнена неоднократно с целью оценки эффективности проводимой химиотерапии.

Низкопольную МРТ проводили на магнитно-резонансном томографе «Эллипс». Его основой является постоянный магнит с индукцией магнитного поля 0,5 Тесла. При исследовании использовали приемную катушку «body».

Проводили специальную подготовку к исследованию. Для снижения артефактов от перистальтики кишечника МРТ обычно проводили натощак. Накануне вечером перед исследованием пациентку просили сделать очистительную клизму. За 30 минут до исследования пациентка выпивала 300 мл жидкости, чтобы во время процедуры мочевого пузыря был умеренно наполнен. Исследование проводили в положении пациентки лежа на спине. Область таза помещали в центр приемной катушки.

Основной протокол исследования органов малого таза включал получение T2 взвешенных изображений в сагиттальной и аксиальной плоскостях с использованием импульсной последовательности TSE (Turbo Spin Echo) и T1 взвешенных изображений в аксиальной и фронтальной плоскостях с помощью импульсной последовательности SE (Spin Echo). Толщина среза при

исследовании больных с рецидивами рака яичника составляла 6-7 мм, интервал между срезами-1мм.

Дополнительный протокол включал использование импульсных последовательностей T1GE, STIR2 и STIR1 (Short TR Inversion Recovery). Протокол изменялся в зависимости от целей и задач исследования. Так, при возникновении диагностических трудностей при визуализации метастазов в жировой клетчатке таза, основной протокол исследования дополняли получением T2 взвешенного изображения с подавлением жирового сигнала. Кроме того, получали T1 взвешенное изображение с контрастным усилением, что было необходимо для более точной характеристики выявленных патологических изменений и оценки степени распространенности опухолевого процесса. Из парамагнитных контрастных препаратов, предназначенных для внутривенного введения, использовали, «Омнискан» в дозировке 0,2 мл/кг веса:

В дальнейшем проводилось сравнительное исследование возможностей МРТ с низкой и высокой; индукцией магнитного поля в диагностике рецидивов рака яичника/ Были обследованы 10 пациенток на МР-томографе «Vista Polaris» фирмы «Picker» с индукцией магнитного поля-1,0 Тесла. У этих больных получали T2 взвешенные томограммы в аксиальной и сагиттальной; проекциях, T2 ВИ с подавлением жирового сигнала; - в аксиальной и, T1 взвешенное изображение до и после контрастного усиления - во фронтальной плоскостях. Временной промежуток между двумя исследованиями составлял не более 3 дней.

При выявлении; на МР-томограммах патологического процесса в области малого таза определяли его локализацию, размеры, форму, структуру, количество образований. По локализации рецидивной опухоли, выделяли полость малого таза, культю влагалища или шейки матки, метастазы париетальной и висцеральной брюшине, брыжейку тонкой или толстой кишки, мягкие ткани передней брюшной полости. Определяли 3 наибольших размера образования: длину, передне-задний и поперечный. Затем анализировали особенности структуры выявленного образования: кистозное, солидное и смешанное (кистозно-солидное). К жидкостным образованиям относили однокамерные или многокамерные кисты с толщиной стенки не более 5 мм и наличием пристеночных папиллярных структур с диаметром не более 20 мм. Кроме того, оценивали толщину стенок, наличие утолщений и разрастаний на их внутренней и наружной поверхностях, количество камер, наличие перегородок. У солидных образований определяли характер контуров, однородность или неоднородность структуры. Все остальные опухоли, имевшие в своем составе сочетание кистозных полостей и тканевых элементов, считали имеющими

смешанное строение.

К косвенным признакам опухолевого процесса относили наличие свободной жидкости в брюшной полости, к дополнительным инфильтрацию жировой клетчатки таза, имплантанты по париетальной и висцеральной брюшине, увеличение лимфатических узлов более 1 см в наибольшем размере.

При расчете диагностической эффективности проведенных исследований определялась чувствительность, специфичность и точность результатов -основные показатели информативности. Данные показатели определялись-по-следующим формулам:.

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП} \times 100\%}{\text{ИП} + \text{ЛО}}$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИО} \times 100\%}{\text{ИО} + \text{ЛП}}$$

$$\text{Общая точность} = \frac{\text{ИП} + \text{ИО} \times 100\%}{\text{ИП} + \text{ЛО} + \text{ЛП} + \text{ИО}}$$

ИП- истинноположительные результаты

ЛО - ложноотрицательные результаты

ИО-истинноотрицательные результаты

ЛП- ложноположительные результаты

Математическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel.

Вычисление и сравнение достоверности различий средних величин и показателей (с использованием критерия Стьюдента) проводилось с помощью пакета программ Biostat. При этом достоверными считались различия с вероятностью не менее 95% ($p < 0,05$).

Глава III Результаты анализа факторов прогноза возникновения рецидива и метастазов рака яичника.

Для своевременной диагностики рецидива и метастазов рака яичника в клинической практике крайне важным является вопрос о факторах прогноза их возникновения. В рамках нашего исследования мы попытались выявить наиболее значимые из них.

Проведен анализ историй болезни 100 пациенток раком яичника, получивших первичное специальное лечение с 2013 по 2016 год, состоящих на учете в Самаркандского Областного Онкологического диспансера.

50 пациенток находились в клинической ремиссии (I группа). У 50 больных (II группа) в различные сроки возник рецидив заболевания.

При сравнении данных в двух клинических группах было выявлено, что в I группе больных с клинической ремиссией преобладала I-II стадия заболевания - 37 пациенток (74%) тогда как в группе пациенток с рецидивами рака яичника преобладала III - IV стадия - 43 больных (86%) (рис.2).

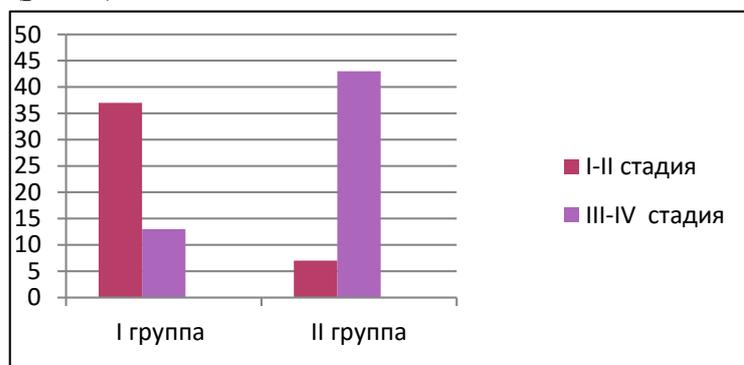


Рис. 2. Распределение больных по группам в зависимости от стадии заболевания.

В результате проведенного исследования мы установили, что частота возникновения рецидивов рака яичника при I стадии составила 16%, при II стадии - 17%, а при III-IV - 77% (рис.3).

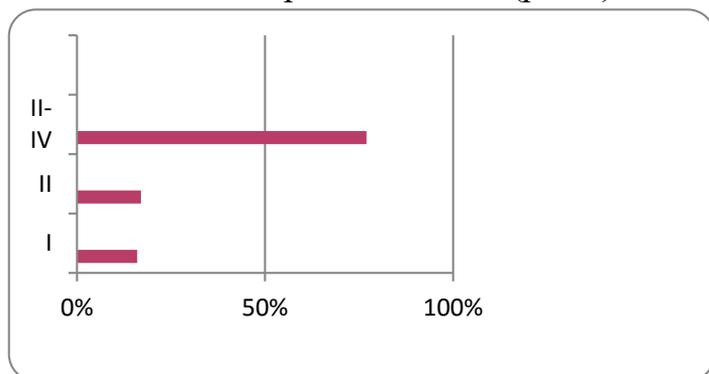


Рисунок 3. Частота возникновения рецидивов рака яичника в зависимости от стадии заболевания.

Достаточно высокий процент возникновения рецидивов (16%-17%) при ранних (II) стадиях рака яичника мы объясняем неправильной оценкой степени распространенности опухолевого процесса и, соответственно, неадекватностью проводимой терапии.

Представленная выписка демонстрирует это положение:

Больная Л. В.С., 72 лет. Амбулаторная карта № 733.

Состояла на учете в СООД по поводу рака яичника IA стадии. В марте 2014 года в гинекологическом отделении произведена экстирпация матки с придатками и резекцией большого сальника. Гистологическая структура опухоли - умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома. На втором этапе комбинированного лечения больной было проведено 3 курса адъювантной химиотерапии по схеме «СР». Через 5 месяцев после окончания специального лечения больная обратилась с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, слабость. При осмотре онкогинекологом выявлено опухолевое образование в области малого таза, неподвижное до 5 см в диаметре, прорастающее культю влагалища. Диагноз рецидива заболевания был подтвержден морфологически и при ультразвуковом и магнитно-резонансном исследовании.

Больной было проведено 4 курса монокимиотерапии таксоллом. Однако на фоне проводимого лечения наблюдалось прогрессирование заболевания и в мае 2015 года наступила смерть пациентки.

В данном клиническом примере имело место неправильное стадирование, в связи с чем, проведено неадекватное лечение и наступила смерть больной.

Таким образом, с учетом вышеизложенного, стадия заболевания у больных раком яичника является объективным прогностическим признаком развития рецидива заболевания, что согласуется с данными литературы [8,14,21,50,63,115,116,155].

На риск возникновения рецидивов рака яичника влияет его гистологическая структура. Нами проанализированы 6 гистологических типов рака яичника. В I группе больных с клинической ремиссией у 32 (64%) пациенток встречался серозный рак, у 7 (14%) - муцинозный, 4 (8%) - эндометриоидный, 1 (2%) - светлоклеточный, 3 (6%) - смешанный и у 3 (6%) - недифференцируемый. Преобладающим гистотипом среди исследуемых опухолей у больных II группы был серозный, который был выявлен у 35 (70%) пациенток. Значительно реже встречались муцинозный, эндометриоидный, мезонефроидный, смешанный и недифференцируемый - у 1

(2%), 4 (8%), 3 (6%), 1 (2%) и 6 (12%) больных «ответственно (рис.4).

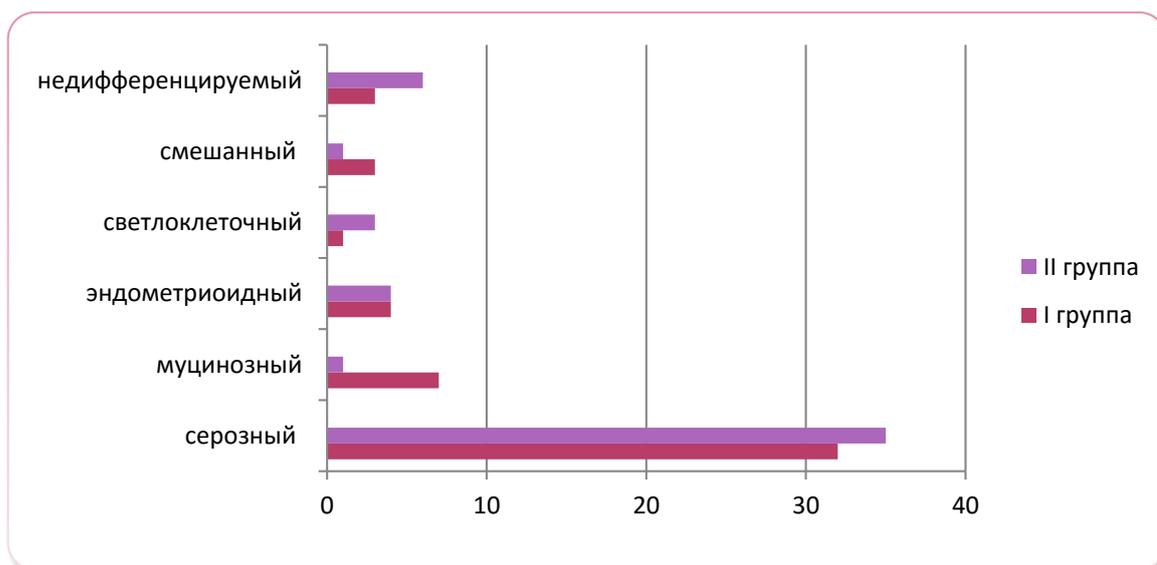


Рисунок 4. Распределение больных по группам в зависимости от гистологической структуры опухоли.

Наблюдается определенная взаимосвязь между гистологической структурой опухоли и длительностью безрецидивного периода (рис. 5).

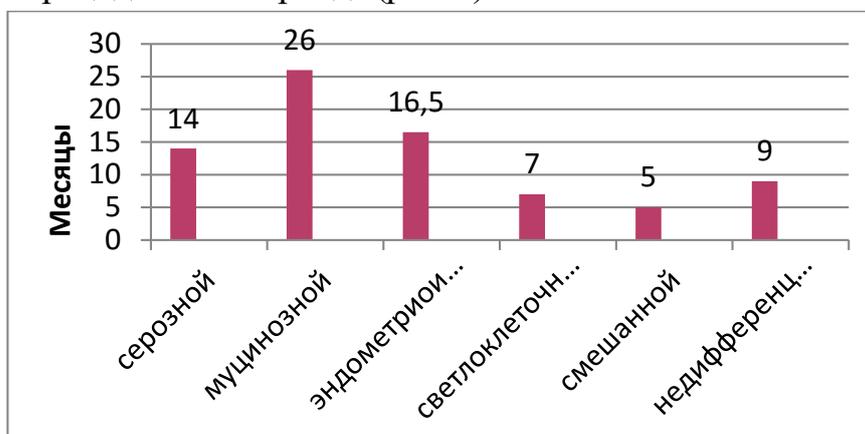


Рисунок 5. Длительность безрецидивного периода в зависимости от гистологического типа опухоли.

При серозной аденокарциноме длительность среднего безрецидивного периода составила 14 месяцев, муцинозной - 26 месяцев, эндометриоидной - 16,5, светлоклеточной - 7, смешанной - 5 и недифференцируемой - 9 месяцев.

Таким образом, низкие показатели среднего безрецидивного периода наблюдались при светлоклеточной, смешанной и недифференцируемой гистологической структуре опухоли (7, 5 и 9 месяцев, соответственно). Благоприятным прогностическим признаком для больных раком яичника был муцинозный гистологический тип опухоли (26 месяцев).

Следующей задачей в нашем исследовании была попытка установить

зависимость между степенью дифференцировки клеток первичной опухоли и временем возникновения рецидива заболевания.

При сравнении данных в двух клинических группах было выявлено, что в I группе больных с клинической ремиссией преобладали опухоли с высокой степенью дифференцировки - 32 больных (64%), тогда как во II группе с рецидивом и метастазами рака яичника - с низкой степенью дифференцировки - 30 больных (60%) (рис.6).

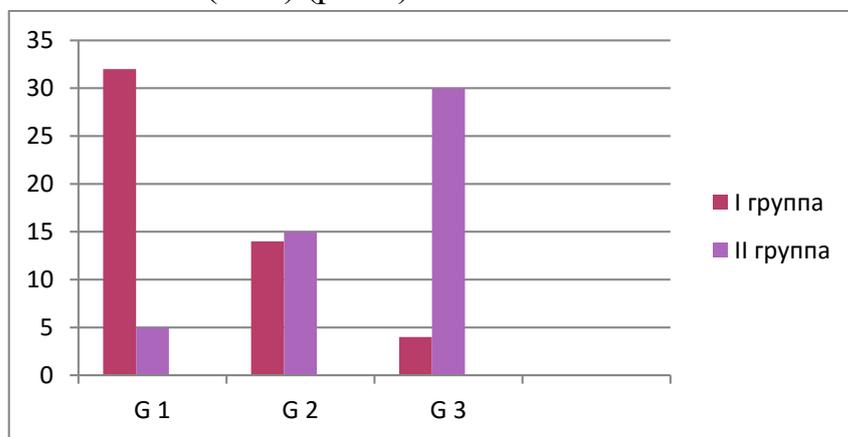


Рисунок 6. Распределение больных по группам в зависимости от степени дифференцировки клеток первичной опухоли.

Из 50 пациенток с рецидивом и метастазами рака яичника у 5 (10%) наблюдалась высокая степень дифференцировки клеточных элементов первичной опухоли; у 15 (30%) - умеренная и у 30 (60%) - низкая степень дифференцировки.

Частота возникновения рецидивов при высокой степени дифференцировки первичной опухоли составляла 13%, при умеренной - 54%, при низкой-88% (рис. 7).

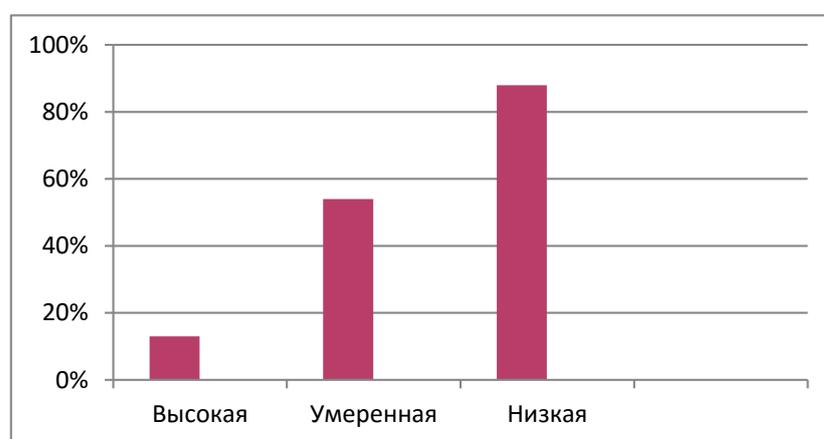


Рисунок 7. Частота возникновения рецидивов рака яичника в зависимости от степени дифференцировки клеточных элементов первичной опухоли.

Длительность среднего безрецидивного периода при высокодифференцированной аденокарциноме составила 29 месяцев, при умереннодифференцированной - 13, при недифференцированной - 10

месяцев. Следовательно, с уменьшением степени дифференцировки клеточных элементов первичной опухоли уменьшалась длительность ремиссии у больных раком яичника II группы.

Таким образом, степень дифференцировки опухоли является объективным фактором прогноза возникновения рецидивов рака яичника, что согласуется с данными литературы [8,14,21,50,63,115,116,155].

В результате проведенного исследования мы установили, что возраст больных не влияет на риск возникновения рецидива заболевания. Средний возраст пациенток, у которых не было рецидива заболевания, составил 56,4 + 15,2 лет, что приближается к данным среднего возраста пациенток, у которых наблюдался рецидив - 56,6 + 12,9 лет.

Нами проведен анализ влияния объема хирургического вмешательства при первичном лечении больных раком яичника на возникновение рецидивов заболевания (табл. 5),

Таблица 5. Частота возникновения рецидива рака яичника в зависимости от объема оперативного вмешательства.

Объем оперативного вмешательства	I группа		II группа		Частота рецидивов
	Абс.	%	Абс.	%	
Удаление придатков матки + резекция большого сальника	2	4%	2	4%	50%
Надвлагалищная ампутиация матки с придатками + резекция большого сальника	17	34,0%	16	32%	51,5%
Экстирпация матки с придатками + удаление большого сальника	31	62%	32	64%	49%

При сравнении данных в двух клинических группах, определенной зависимости, между объемом оперативного вмешательства и частотой возникновения рецидивов, нами выявлено не было.

Мы попытались определить частоту возникновения рецидива и сроки безрецидивного периода в зависимости от объема остаточной опухоли после циторедуктивной операции (табл. 6).

Таблица 6. Зависимость между размерами остаточной опухоли, частотой возникновения рецидива и длительностью ремиссии у больных раком яичника.

Размеры остаточной опухоли	Число больных		Частота рецидивов в %	Длительность среднего безрецидивного
	Ігр.	ІІгр.		
Нет остаточной опухоли	19	15	44%	21 месяц
До 2 см	8	11	57%	16 месяцев
Более 2 см	2	24	92%	6 месяцев

Если после циторедуктивной операции остаточная опухоль макроскопически не определялась, прогрессирование основного заболевания в нашем исследовании возникло в 44% случаев и длительность среднего безрецидивного периода составила 21 месяц. При размерах остаточной опухоли до 2 см, частота рецидивов составила 57% при длительности ремиссии в среднем 16 месяцев. Наибольшая частота рецидивов (92%) и самый низкий показатель безрецидивного периода (6 мес.) наблюдались при размерах остаточной опухоли более 2 см.

При сравнении данных в двух клинических группах, в I группе больных (с клинической ремиссией) преобладали пациентки без остаточной опухоли после циторедуктивной операции - 19 (66%) больных. Во II группе (с рецидивами) большинство больных 24 (48%) имели размер остаточной опухоли более 2 см в диаметре.

Таким образом, в нашем исследовании размер остаточной опухоли более 2 см в диаметре после циторедуктивной операции также является достоверным фактором прогноза и риска возникновения рецидива заболевания, что согласуется с данными литературы [6,7,102,104,105,128,146,152,156].

Следующей задачей в нашем исследовании было попытка выявить зависимость между проведением адъювантной химиотерапии при начальных стадиях рака яичника и пятилетней выживаемостью больных.

Из 44 больных раком яичника I-II стадий - 15 (34%) получили только хирургическое лечение, 29 (66%) - комбинированное. При сравнении данных в двух клинических группах было выявлено, что в I группе с клинической ремиссией преобладали пациентки, получившие комбинированное лечение - 27 (73%) больных и в подавляющем большинстве с Ia и Ib стадиями - 20 (74%). Во II группе с рецидивами рака яичника преобладали пациентки с Ic и Pб стадиями - 4 (57%) и которым не проводилась адъювантная химиотерапия

при первичном лечении (табл.7).

Таблица 7. Распределение больных раком яичника ранних стадий в зависимости от вида первичного специального лечения.

Стадия заболевания	I гр.- с клинической ремиссией		II группа -с рецидивами	
	Хирургическое	Комбинированное	хирургическое	комбиниров.
Ia	9	15	1	1
I	1	5	0	0
Ic	0	2	3	1
IIa	0	3	0	0
IIб	0	2	1	0
Всего	10	27	5	2

Пятилетняя выживаемость больных раком яичника начальных стадий значительно выше при получении адъювантной химиотерапии после хирургического вмешательства, чем без неё (86% и 74%, соответственно) (рис.8).



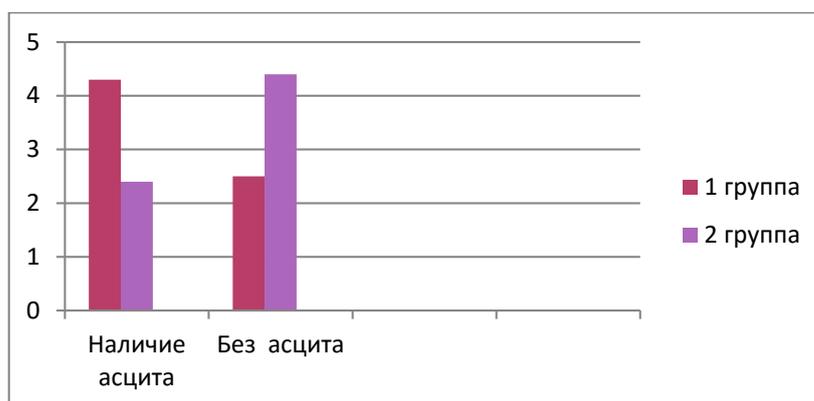
Рисунок 8. Пятилетняя выживаемость больных раком яичника ранних стадий в зависимости от проведения адъювантной химиотерапии.

Таким образом, пациенткам раком яичника ранних стадий (II) после хирургического лечения следует рекомендовать обязательное проведение адъювантной химиотерапии, которое включает 4-6 циклов моно- или комбинированной химиотерапии с включением препаратов платины. Исключение составляют больные раком яичника Ia G1 стадии при правильном хирургическом стадировании, которым лечение можно ограничить только оперативным вмешательством, что согласуется с данными литературы [62,157,158].

В результате проведенного исследования было установлено, что наличие асцита до первичного лечения является фактором риска развития рецидива заболевания.

В группе больных с рецидивами рака яичника наличие асцита до первичного лечения наблюдалось у 35 (70%) больных, тогда как в группе пациенток с клинической ремиссией - только у 12 (24%) (рис.9).

Рисунок 9. Распределение больных в зависимости от наличия асцита до первичного лечения.



Во II группе больных с рецидивами рака яичника при наличии асцита значительно уменьшалась и длительность среднего безрецидивного периода -12 месяцев по сравнению с 17 месяцами у пациенток без асцита до первичного лечения.

Вероятно, при наличии асцита до первичного лечения с током внутрибрюшинной жидкости возможно распространение имплантационных метастазов по брюшной полости, что увеличивает риск возникновения рецидива в последующем.

Нами проведен анализ исходного уровня СА-125 до первичного лечения и по достижению объективной клинической ремиссии, как возможного прогностического фактора возникновения рецидива и метастазов рака яичника.

При серозном раке яичника СА-125 является основным опухолево-ассоциированным маркером. Установлено, что для злокачественных новообразований этой локализации он является стадиоспецифическим, то есть частота и уровень этого маркера повышается с увеличением стадии заболевания. При раке яичника I-II стадии уровень концентрации СА-125 повышается примерно в половине случаев, а при III-IV его уровень превышает дискриминационный у всех пациенток. У больных с асцитными формами рака яичника уровень СА-125 может превышать 10-20 тыс. Е/мл. Это связано с секрецией маркера не только опухолевыми клетками, но и клетками реактивного мезотелия при диссеминации процесса по брюшине. Следует отметить, что если уровень СА-125 повышен у большинства больных серозным раком яичника (60-81%), то при других гистологических типах рака яичника (муцинозном, эндометриоидном и светлоклеточном) он повышен только в 25-30% случаев.

Следствием специфичности СА-125 для серозного рака яичника является обратная взаимосвязь между продолжительностью жизни этих больных и исходными уровнями СА-125 до начала лечения, то есть исходное значение СА-125 у больных раком яичника следует считать фактором прогноза заболевания [55,3,50,101].

В нашем исследовании проведен анализ колебаний уровня концентрации СА-125 у 67 больных серозным раком яичника, у 52 из них (78%) было отмечено повышение уровня СА-125 в сыворотке крови до первичного лечения (табл. 8).

Таблица 8. Частота повышения уровня СА-125 в зависимости от стадии заболевания у больных раком яичника до первичного лечения.

Стадия заболевания	Число больных		Всего	Уровень СА-125 выше 35 Е/мл.	
	Ігр.	ІІгр.		Абс.	%
I	20	3	23	11	48%
II	2	1	3	2	66%
I-II	22	4	26	13	50%
III	9	28	37	35	95%
IV	1	3	4	4	100%
III-IV	10	31	41	39	95%

Частота антиген-положительных результатов зависела от стадии заболевания: если при III-IV стадиях концентрация маркера в сыворотке крови больных превышала норму в 95% случаев, то при ранних стадиях это значение достигало лишь 50%. Это означает, что приблизительно у 34% пациенток со II стадией заболевания и у 52% - с I стадией выявить рак яичника с помощью СА-125 не представляется возможным, что согласуется с данными литературы [55,3,50,101].

Все исследуемые больные по исходному (до лечения) содержанию СА-125 были подразделены на 4 подгруппы (табл. 9).

Таблица 9. Зависимость выживаемости больных серозным раком яичника от исходного уровня СА-125 до первичного лечения.

Уровень СА-125 до лечения (Е/мл)	Группы больных		Всего	3-летняя выживаемость	5-летняя выживаемость
	I гр. -с клин. ремиссией	II гр. -с рецидивами			
До 35	13(87%)	2(13%)	15(100%)	67%	48%
36-100	11(73%)	4 (27%)	15(100%)	63%	43%
101-1000	7 (26%)	20 (74%)	27(100%)	33%	26%
более 1000	1 (10%)	9 (90%)	10(100%)	10%	0%

Так, при концентрации маркера в пределах нормальных его значений (до 35 Е/мл), 10 (67%) больных серозным раком яичника прожили 3 года и 7 (48%) не менее 5 лет. Причем среди них преобладали пациентки I группы - 11 больных (87%).

При повышении концентрации маркера от 35 до 100 Е/мл показатели трех и пятилетней выживаемости достоверно не отличались от таковых при концентрации СА-125 до 35 Е/мл.

При уровне СА-125 выше 100 Е/мл отдаленный прогноз резко ухудшался. Три года прожили лишь одна треть пациенток - 9 (33%) из 27, а до 5 лет дожили 7 (26%) больных при концентрации маркера до лечения от 100 до 1000 Е/мл. Причем среди них преобладали пациентки II группы - 20 (74%) больных.

При уровне СА-125 более 1000 Е/мл 3 года прожила 1 (10%) пациентка, в то время как до 5 лет не дожила не одна из них. При сравнении данных в двух клинических группах, концентрации маркера до лечения более 1000 Е/мл наблюдалась лишь у одной (10%) больной в I группе (с клинической ремиссией). Во II группе у 9 (90%) пациенток впоследствии развился рецидив заболевания.

Таким образом, пациентки с уровнем СА-125 менее 100 Е/мл до операции имели значительно лучший прогноз, чем те у которых СА-125 был выше данной величины. Крайне неблагоприятным фактором прогноза для больных серозным раком яичника является концентрация маркера более 1000 Е/мл до лечения.

Следующей задачей в нашем исследовании была попытка выявить зависимость между минимальным уровнем СА-125 в клинической ремиссии и длительностью безрецидивного периода.

После окончания первичного лечения уровень маркера СА-125 по достижению объективной клинической ремиссии у больных с рецидивом и

метастазами рака яичника (II группа) в среднем составил - 14,3 Е/мл. В группе больных без рецидива и метастазов заболевания (I группа) - 4,8 Е/мл.

Все больные II группы были разделены на 4 подгруппы в зависимости от уровня СА-125 по достижению клинической ремиссии (табл. 10, рис.11).

Таблица 10.

Длительность безрецидивного периода у больных серозным раком яичника в зависимости от уровня СА-125 по достижению клинической ремиссии.

Уровень СА-125 в клинической ремиссии	Количество больных		Длительность безрецидивного периода
	Абс.	%	
До 5 Е/мл	8	23%	27 + 4,6 месяцев
5-15 Е/мл	16	46%	13,2 + 5,3 месяца
Более 15 до 20 Е/мл	3	8%	11,6 + 3 месяца
Более 20 Е/мл	8	23%	3,6 + 0,7 месяца

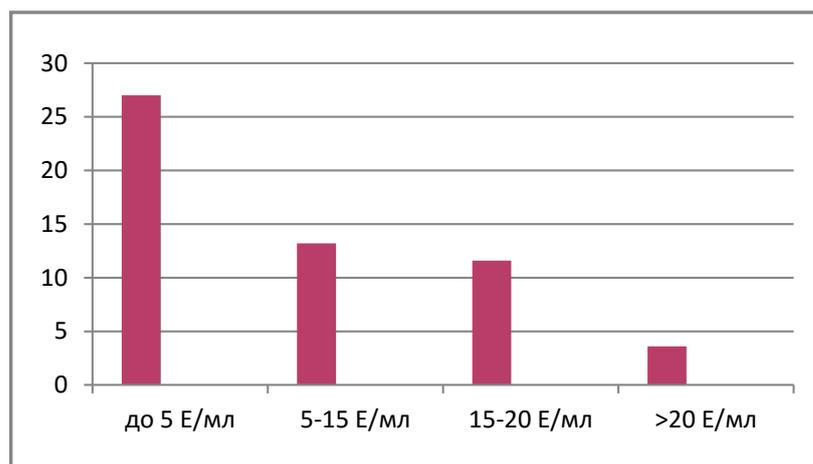


Рисунок 11. Длительность безрецидивного периода в зависимости от уровня СА-125 в клинической ремиссии.

В результате проведенного исследования мы установили, что у больных раком яичника после комбинированного лечения по достигнутому минимальному уровню СА-125 можно прогнозировать продолжительность клинической ремиссии. Наибольшим (27 + 4,6 мес.) этот период был у женщин, закончивших комбинированное лечение с уровнем

СА-125 менее 5,0 Е/мл. В то же время у всех пациенток с минимальным уровнем СА-125 свыше 20,0 Е/мл, уже через 3,6 + 0,7 мес. был выявлен рецидив заболевания.

Таким образом, неблагоприятными факторами прогноза возникновения рецидива и метастазов рака яичника являются III-IV стадия заболевания, светлоклеточная, недифференцируемая и смешанная гистологическая структура опухоли, низкая степень дифференцировки клеток первичной опухоли, размер остаточной опухоли после циторедуктивной операции более 2 см, асцит до первичного лечения, уровень СА-125 более 1000 Е/мл до лечения (для серозного рака) и минимальный уровень СА-125 по достижению клинической ремиссии более 20 Е/мл.

К благоприятным факторам прогноза для больных раком яичника относятся I-II стадия заболевания, муцинозная гистологическая структура, высокая степень дифференцировки опухоли, оптимальный объем циторедуктивной операции, отсутствие асцита до первичного лечения, уровень СА-125 менее 100 Е/мл до операции (для серозного рака) и минимальный уровень СА-125 в клинической ремиссии до 5 Е/мл.

Глава IV. Результаты клинических, лабораторных и лучевых методов диагностики рецидива и метастазов рака яичника.

4.1. Клинические и лабораторные методы исследования.

Диагностика рецидива и метастазов рака яичника представляет собой сложную задачу. Это обусловлено разнообразием структуры и локализации патологического процесса, наличием спаечного процесса после перенесенного ранее оперативного вмешательства, отсутствием специфических жалоб у больных. Особую трудность представляет ранняя диагностика рецидивных опухолей малых размеров без обширной диссеминации патологического-процесса. Своевременная диагностика рецидива и метастазов рака яичника кардинально влияет на выбор метода и тактики лечения и может улучшить отдаленные результаты лечения данной категории больных.

Под нашим наблюдением находилось 100 больных раком яичника, получивших первичное специальное лечение с 2013 по 2016 год. С целью раннего выявления рецидива и метастазов обследование данной категории больных проводилось нами каждые 3-4 месяца в течение первых двух лет после окончания специального лечения, каждые 6 месяцев в течение 3-4 лет, а затем -ежегодно. Все больные осматривались онкогинекологом, проводилось определение уровня опухолево-ассоциированного маркера СА-125 в сыворотке крови, ультразвуковое исследование и компьютерная томография органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства и магнитно-резонансная томография органов малого таза.

В нашем исследовании сроки наблюдения за больными раком яичника в клинической ремиссии составили от 3 месяцев до 5 лет.

На основании анализа результатов комплексного клинико-лучевого исследования у 50 больных в различные сроки были выявлены рецидив и/или метастазы рака яичника (таблица 11).

Таблица 11.

Сроки выявления рецидива и метастазов у больных раком яичника после специального лечения.

Время появления рецидива	Число больных	%
До 3 месяцев	11	22%
От 4 до 6 месяцев	6	12%
От 7 до 12 месяцев	14	28%
От 13 до 18 месяцев	9	18%
Более 18 месяцев	10	20%

В большинстве случаев (у 46% больных) рецидив и/или метастазы рака яичника после первичного лечения возникали в сроки от 7 до 18 месяцев.

Наиболее часто патологический процесс локализовался в области малого таза - у 16 больных (32%). Метастазы по париетальной и висцеральной брюшине наблюдались у 7 больных (14%), метастазы в лимфатические узлы - у 5 (10%). Сочетание этих локализаций отмечалось у 16 больных (32%) при распространенности опухолевого процесса и позднем выявлении рецидива заболевания. Интересным наблюдением в нашем исследовании следует отметить достаточно редкую локализацию метастазов рака яичника в щитовидную железу, которая наблюдалась у 1 пациентки и была подтверждена морфологически (таблица 12),

Таблица 12. Распределение больных в зависимости от локализации рецидива и метастазов рака яичника.

Пораженные органы	Число больных
Малый таз	16(32%)
Метастазы по париетальной и висцеральной брюшине	7 (14%)
Метастазы в лимфатические узлы	5(10%)
Печень + малый таз	3 (6%)
Культя большого сальника	1 (2%)
Брыжейка тонкой кишки + лимфатические узлы	1 (2%)
Малый таз + лимфатические узлы	5(10%)
Малый таз + метастазы по брюшине	5(10%)
Метастазы по брюшине + малый таз + лимфатические узлы	6(12%)
Щитовидная железа + метастазы в лимфатические узлы	1 (2%)

Более половины пациенток II группы - 30 (60%) не предъявляли никаких жалоб при возникновении рецидива заболевания. 20 больных отмечали периодически возникающие боли тянущего характера внизу живота. Помимо более часть пациенток предъявляли жалобы на кровянистые выделения из половых путей, увеличение живота в объеме, нарушение функции смежных органов, чаще прямой кишки (запоры, кровянистые выделения при дефекации) и мочевого пузыря (кровь в моче,

рези при мочеиспускании), увеличение надключичных и паховых лимфатических узлов (табл. 13). При гинекологическом осмотре удалось выявить прогрессировать основного заболевания только в 72% случаев.

Таблица 13. Клинические методы диагностики рецидива рака яичника.

Жалобы больных	Число больных
Тянущие боли внизу живота	20
Кровянистые выделения из половых путей	5
Увеличение живота в объеме	6
Нарушение функции смежных органов:	6
- мочевого пузыря	3
- прямой кишки	5
Жалобы на увеличение лимфатических узлов:	3
- надключичных	1
-паховых	2
Общий осмотр и бимануальное гинекологическое исследование	
Локализация рецидива и метастазов	
Мягкие ткани передней брюшной стенки	0
Периферические лимфатические узлы	4(8%)
Брюшная полость	2(4%)
Малый таз	30 (60%)
Всего	50(100%)
Определяемые размеры опухоли	
До 3 см	8 (25%)
3,1-5 см	7 (22%)
5,1 -10 см	14 (44%)
Более 10 см	3 (9%)
Асцит при клиническом осмотре	43
- отсутствует	(86%)
- определяется	7 (14%)

Определение уровня СА-125 в сыворотке крови.

До первичного лечения уровень концентрации СА-125 в сыворотке крови больных колебался в широких пределах: от 35,5 до 6000 Е/мл, что коррелировалось с величиной опухоли и степенью распространенности процесса. После операции и адъювантной химиотерапии уровень маркера снижался, в среднем составляя в клинической ремиссии 14,3 Е/мл в группе больных с рецидивом и/или метастазами рака яичника (II группа) и 4,8 Е/мл - у пациенток без рецидива заболевания (I группа) (рисунок 10).

Максимальный уровень СА-125 в клинической ремиссии в I группе больных не превышал 10 Е/мл, что согласуется с данными литературы [3].

Во II группе низкие значения уровня СА-125 в сыворотке крови до 35 Е/мл в клинической ремиссии наблюдались от 3 до 84 месяцев, вплоть до возникновения рецидива и метастазов.

Повышение уровня СА-125 выше дискриминационной кривой при прогрессировании заболевания отмечалось у 43 (86%) больных раком яичника, у 7 (14%) пациенток с рецидивом повышения СА-125 не отмечалось (табл. 14). Концентрация маркера в сыворотке крови вырвалась в широких пределах от 8 до 12000 Е/мл. Следовательно, чувствительность СА-125 в выявлении рецидива и метастазов рака яичника составляет 86%.

Таблица 14. Значения маркера СА-125 при возникновении рецидива заболевания.

Уровень СА-125 при рецидиве	Число больных
До 35 Е/мл	7 (14%)
36-100Е/мл	17(34%)
101-1000 Е/мл	22 (44%)
Более 1000 Е/мл	4 (8%)
Всего	50 (100%)

Следует отметить, что при рецидиве заболевания в большинстве случаев (86%) отмечалось повышение маркера выше порогового уровня, даже если до первичного лечения СА-125 был в пределах нормы.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует это положение:

Больная Л.И.И., 53 года. Амбулаторная карта № 120.

В июле 2013 года обратилась в СООД с жалобами на слабость, общее недомогание. При УЗИ органов малого таза в области левых придатков матки была выявлена опухоль яичника 6-8 см в диаметре. Уровень СА-125 в сыворотке крови составлял 5,9 Е/мл.

В отделении онкогинекологии 28 июля 2013 года по поводу рака яичника III стадии больной была выполнена экстирпация матки с придатками и резекция

большого сальника. Гистологическая структура опухоли -низкодифференцированная светлоклеточная цистаденокарцинома. На II этапе комбинированного лечения проведено 5 курсов полихимиотерапии по схеме «СМФ». Лечение закончено в декабре 2013 года с уровнем маркера 5 Е/мл. В течение 8 месяцев после окончания первичного специального лечения наблюдалась в СООД без признаков прогрессирования заболевания. Уровень СА-125 колебался в пределах 5 - 6,5 Е/мл.

В августе 2014 года уровень концентрации опухолево-ассоциированного маркера СА-125 повысился до 50 Е/мл. При осмотре онкогинекологом и УЗИ данных рецидив и метастазы обнаружено не было. В октябре уровень маркера повысился до 166 Е/мл. При этом в области малого таза определялось плотное образование до 4 см в диаметре, что было подтверждено данными УЗИ и МРТ. На основании полученных результатов был поставлен диагноз рецидива рака яичника и проведено 6 курсов химиотерапии по схеме «СР». Однако на фоне проводимого лечения наблюдалось прогрессировать заболевания.

Таким образом, «положительные» значения маркера СА-125 потенциально могут быть использованы для субклинической диагностики рецидива. Повышение уровня маркера на фоне ремиссии должно стать основанием для комплексного дополнительного обследования пациентки с целью выявления рецидива, своевременное лечение которого могло бы значительно повысить эффективность терапии.

4.2. Ультразвуковая диагностика рецидива и метастазов рака яичника.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства и периферических лимфатических узлов проведено 100 больным раком яичника после первичного специального лечения. 50 из них находились в клинической ремиссии, у 47 из 50 пациенток II группы при УЗИ в различные сроки был выявлен рецидив и/или метастазы заболевания. Всего проведено ультразвуковых исследований 245: неоднократно у больных I группы с клинической ремиссией, которые находились под динамическим наблюдением, и у больных II группы с рецидивом заболевания для оценки эффективности проводимой химиотерапии.

Признаком рецидива заболевания при ультразвуковом исследовании являлось наличие опухолевых образований солидной, кистозной или смешанной солидно-кистозной структуры. У 25 пациенток (53%) были выявлены гипоэхогенные опухоли солидной структуры, чаще неправильной формы, с нечеткими, неровными контурами, различных размеров (рис.13). Реже - у 12 (26%) больных встречались кистозные анэхогенные образования, овальной или овоидной формы. Эти образования могли быть однокамерными или многокамерными, с перегородками, часто с папиллярными разрастаниями по внутренней поверхности кисты (рис. 14,15,16). У 10 (21%) пациенток определялись опухоли кистозно-солидной структуры (рис.17).

Ультразвуковая томография позволила обнаружить метастазы по париетальной и висцеральной брюшине - у 6 (13%) больных, по капсуле и в паренхиме печени - у 2 (4%), в культю большого сальника - 1 (2%), в полости малого таза - 26 (55%), забрюшинных и паховых лимфатических узлах - 7 (15%), сочетание нескольких локализаций - у 5 (11%) пациенток.



Рис. 13. Больная М, 73 года.

Солидная рецидивная опухоль в полости малого таза.

УЗИ, трансвагинальное исследование.



Рисунок 14. Больная А., 43 года.
Двухкамерная кистозная опухоль в полости малого таза при ультразвуковом трансвагинальном исследовании.

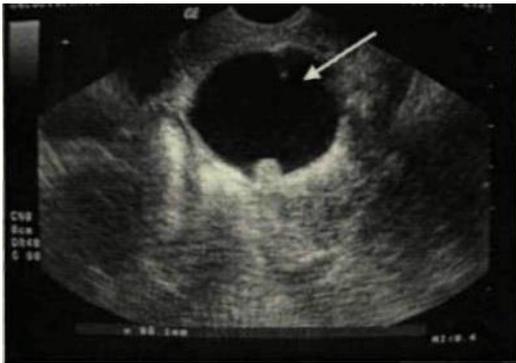


Рисунок 15. Больная Н., 33 года.
Рецидив рака яичника в малом тазу с солидным разрастанием по внутренней поверхности кисты. УЗИ, трансвагинальное исследование.



Рисунок 16. Больная С, 46 лет.
Рецидив рака яичника в полости малого таза.
УЗИ, трансвагинальное исследование



Рис. 17. Больная Ш., 29 лет.
Рецидив рака яичника кистозно-солидной структуры.
УЗИ, трансвагинальное исследование.

Ультразвуковому исследованию доступна визуализация любых количеств свободной жидкости при рецидиве заболевания. В первую очередь свободная жидкость появлялась в позадиматочном пространстве, в латеральных каналах брюшной полости, в надпеченочном пространстве. При выраженном асците можно было наблюдать канцероматоз брюшины - солидные разрастания по поверхности брюшины на фоне большого количества асцитической жидкости.

Ультразвуковые признаки опухолевой инфильтрации полых органов - мочевого пузыря, толстой кишки, проявлялись ригидностью, утолщением, отсутствием перистальтики стенки органа, а при прорастании - наличием солидных масс на внутренней поверхности стенки в зоне инвазии (рис.18).



Рис. 18. Больная Г., 54 года.
Рецидив рака яичника с инвазией в стенку мочевого пузыря.
УЗИ, трансабдоминальное исследование.

Но определение степени распространенности опухолевого процесса не всегда доступно УЗИ, что обусловлено пределами метода. У 3 пациенток II

группы, которых не был обнаружен рецидив заболевания при УЗИ, основные ошибки возникали при выявлении перитонеальных метастазов в брюшной полости, особенно без асцитического компонента. Диагностика этих образований осуществлялась с помощью трансабдоминального датчика через переднюю брюшную стенку. Причинами низкой эффективности выявления метастазов по париетальной и висцеральной брюшине являлись отсутствие акустического окна, ожирение пациентки, спаечный процесс в брюшной полости после оперативного лечения, отражение ультразвуковых волн от содержащих газ петель кишки.

В отличие от КТ и МРТ, где возникают трудности при диагностике опухолевых образований малых размеров в области культи влагалища или шейки матки, использование при ультразвуковом исследовании трансвагинального датчика, непосредственно прилегающего к исследуемой области, позволяет резко повысить эффективность диагностики рецидивных опухолей в прикультевой зоне.

В нашем исследовании чувствительность ультразвукового метода в выявлении рецидива и метастазов рака яичника составила 94,1%.

Достоинствами эхографии являются высокая информативность, неинвазивность и возможность проведения исследований неоднократно. Кроме того, эхография в 35% случаях помогает в обнаружении непальпируемых образований, которые обычно не определяются при клиническом осмотре и при использовании других методов.

К определенным недостаткам УЗИ-метода следует отнести его низкую специфичность и необходимость высокой квалификации исследователя, так как при недостаточном опыте врача информативность метода значительно снижается.

4.3. КТ в диагностике рецидива и метастазов рака яичника.

Рентгеновская спиральная компьютерная томография была выполнена 10 пациенткам с рецидивом и метастазами рака яичника на рентгеновском компьютерном томографе «HiSpeed», GE. Толщина срезов составляла 4-7 мм. Всем пациенткам проводили внутривенное контрастное усиление («Омнипак» в дозировке 0,2 мл/кг веса) и пероральное контрастирование для маркировки петель кишки (3% раствор йодсодержащего контрастного препарата).

Рецидив и метастазы рака яичника на КТ-томограммах визуализировались как низкоинтенсивные кистозные образования, либо как солидные структуры округлой или овальной формы с низкой плотностью (рис. 19,20). Реже, в 15% случаев, встречались образования со смешанной кистозно-солидной структурой. Минимальный размер опухоли, который был выявлен на КТ - это 0,5 см в диаметре, максимальный - более 20 см.

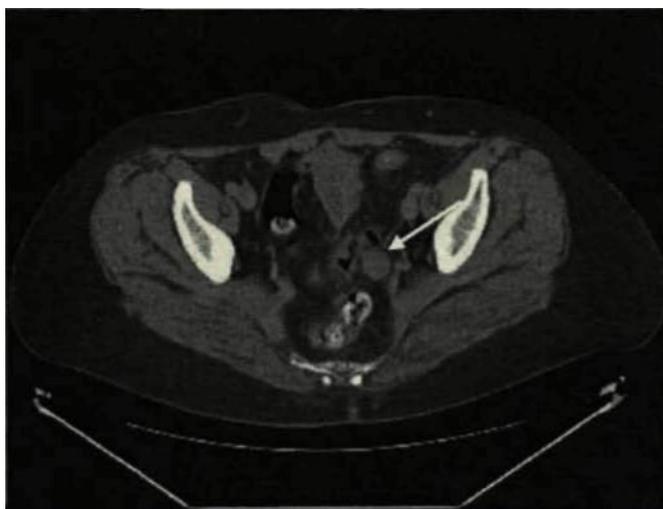


Рисунок 19. Больная Т., 62 года.

КТ-томограмма рецидива рака яичника солидной структуры вблизи стенки толстой кишки.



Рисунок 20. Больная М, 73 года.

КТ-томограмма рецидива рака яичника в полости малого таза.



Рисунок 21. Больная Д., 79 лет.

КТ, солидная рецидивная опухоль с полостью распада, сообщающаяся с полостью мочевого пузыря.

Наиболее часто выявлялись метастазы по париетальной и висцеральной брюшине, в малом тазу в прикультевой области, по капсуле печени и в паренхиме, в культе большого сальника.

Косвенными признаками прогрессирования заболевания являлись увеличенные забрюшинные и тазовые лимфатические узлы, асцит. Метастатически измененные лимфатические узлы наблюдались при увеличении их размеров более 10 мм, и при этом отмечалась неоднородность их внутренней структуры.

Часто на фоне асцита визуализировались папиллярные разрастания, либо бляшковидной формы гипоинтенсивные образования по париетальной брюшине, что расценивалось как канцероматоз брюшины.

При использовании КТ у больных раком яичника несомненным достоинством метода явились оценка топографии, возможность выявления инфильтрации окружающих тканей и вовлечения в процесс брюшины малого таза, а также обнаружение увеличенных лимфатических узлов. В отличие от УЗИ, КТ более информативна в выявлении метастазов по париетальной и висцеральной брюшине, в паренхиме и по капсуле печени, в забрюшинных лимфатических узлах и инвазии опухоли в подлежащие ткани. Низкая чувствительность КТ оказалась в выявлении рецидивных опухолей до 2 см в прикультевой зоне.

Использование контрастных веществ позволяет повысить эффективность диагностики рецидива и метастазов рака яичника.

Улучшается визуализация контуров, внутренней структуры опухолевых образований, зона инвазии в стенку соседних органов. За счет контрастирования толстой кишки КТ имеет преимущества, перед МРТ, в выявлении перитонеальных метастазов, расположенных в непосредственной близости от стенки кишки (рис.19).

Основными недостатками КТ являются большая лучевая нагрузка на пациента, дороговизна метода, затруднения при исследовании пациенток с болевой симптоматикой и ожирением. В отличие от МРТ, где лучший мягкотканый контраст, многопроеctionность изображения, КТ имеет низкую чувствительность в диагностике мелких рецидивных образований и опухолевой инфильтрации окружающих тканей.

4.4. Магнитно-резонансная томография в диагностике рецидива и метастазов рака яичника в малом тазу,

Магнитно-резонансная томография органов малого таза была выполнена 62 больным, из них 50 пациенткам с рецидивом рака яичника и 12 больным раком яичника с клинической ремиссией. Всего проведено 92 МР-исследований, из них 30 пациенткам МРТ выполнена неоднократно с целью оценки эффективности проводимой химиотерапии. Для сравнения возможностей МРТ с низкой и высокой индукцией магнитного поля 10 пациенток обследовали на высокопольном томографе «Vista Polaris» фирмы «Picker» с индукцией магнитного поля 1 Тесла.

В нашем исследовании, из 50 пациенток, с подтвержденным рецидивом рака яичника, при МРТ удалось выявить прогрессирование основного заболевания у 49 (98%) больных.

Наиболее часто рецидив и метастазы локализовались в малом тазу: в прикультевой области, в дугласовом пространстве, в культе влагалища или шейки матки - у 27 (56%) больных. У 7 (14%) больных наблюдались метастазы по париетальной и висцеральной брюшине; поражение брыжейки тонкой кишки - у 1 (2%); метастазы в забрюшинные и паховые лимфатические узлы - 7 (14%); сочетание нескольких локализаций - 7 (14%) (табл.15).

Таблица 15. Локализация рецидива и метастазов рака яичника при МР-исследованиях.

Локализация	Число больных	
	Абс.	%
Рецидив в малом тазу	27	56%
- в прикультевой области	12 (44%)	8
- в дугласовом пространстве	7 (30%)	7
- в культе влагалища или шейки матки	7 (26%)	
Метастазы по париетальной и висцеральной брюшине	7	14%
В брыжейке тонкой кишки	1	2%
Метастазы в забрюшинные и периферические лимфатические узлы	7	14%
Сочетание нескольких локализаций	7	14%

Всего	49	100%
-------	----	------

МР-признаки рецидивных опухолей малого таза оказались весьма переменчивы. Поэтому выявление в малом тазу любых, не визуализируемых ранее образований, можно считать вероятным наличием рецидива заболевания. Проанализированы МР-томограммы 49 пациенток, в результате чего выработаны признаки рецидива и метастазов рака яичника (таблица 16).

Таблица 16. МР-признаки рецидива и метастазов рака яичника.

МР-признаки	Число больных	
1. Наличие дополнительного объемного образования в малом тазу	42	86%
2. Асцит	18	37%
3. Увеличенные лимфатические узлы: регионарные (парааортальные, подвздошные)	17	35%
периферические (паховые)	15	31%
	4	8%
4. Инфильтрация жировой клетчатки малого таза	11	23%
5. Имплантанты по брюшине	14	29%

МР-признаками прогрессирования основного заболевания явились наличие дополнительного образования в малом тазу (86%), асцит (37%), увеличение лимфатических узлов, чаще забрюшинных (31%), имплантанты по брюшине (29%) и инфильтрация жировой клетчатки таза (23%). Выявление хотя бы одного из вышеперечисленных признаков говорит о наличии рецидива и/или метастазов заболевания и требует дополнительного обследования больной для подтверждения диагноза.

МР – семиотика рецидива и метастазов рака яичника приведена в таблице 17.

Таблица 17. МР-семиотика рецидива и метастазов рака яичника.

МР-семиотика	Число больных
Структура образования:	11(26%)
- солидная	24 (57%)
- кистозно-солидная	7(17%)

Форма:	12(29%)
- правильная	30(71%)
- неправильная	
Размеры: до	15(36%)
3см 3,1-5 см	11(26%)
5,1-10 см	12 (29%)
10,1-15 см	3 (7%) 1
более 15 см	(2%)
Прорастание в соседние органы:	9(21%)
-в мочевой пузырь -в толстую	5 (56%)
кишку - прочее	2 (22%)
	2 (22%)

Опухолевые узлы определялись как дополнительные объемные образования, связанные с нормальными анатомическими структурами или расположенные изолированно.

Среди вариантов магнитно-резонансного изображения структуры рецидива и метастазов рака яичника можно выделить три основных формы: кистозная, солидная и смешанная (кистозно-солидная).

У большинства больных - 24 (57%) выявлялись опухоли солидного характера. Интенсивность сигнала в этих опухолях в большинстве случаев была средней или умеренно гипоинтенсивной по отношению к мышцам на T1 ВИ и гетерогенной с преобладанием высокого или среднего сигнала на T2 ВИ. Интенсивность МР - сигнала солидного опухолевого узла на T1 и T2 ВИ отличалась в различных наблюдениях, но чаще была выше интенсивности скелетной мускулатуры (рис. 22). Структура солидных рецидивных опухолей, как правило, была неоднородной. При больших размерах образования выявлялись полости распада с жидкостным содержимым, имеющим высокий сигнал на T2 взвешенном изображении (рис. 23).

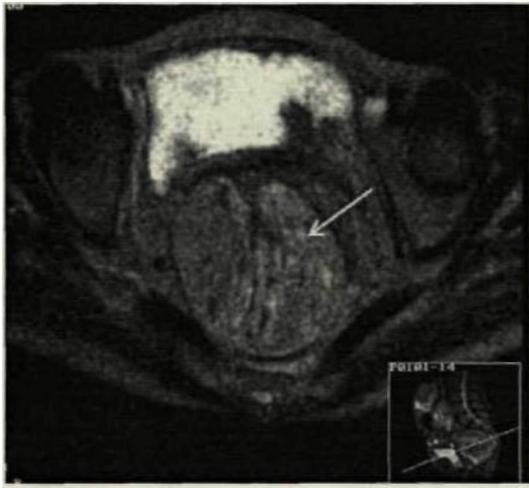


Рисунок 22. Больная В., 56 лет.
 Солидная рецидивная опухоль в полости малого таза.
 МРТ, аксиальное T2 взвешенное изображение.



Рис. 23. Больная Д., 79 лет.
 Рецидив рака яичника с полостью распада в центре опухоли и
 прорастанием в мочевой пузырь. МРТ, сагиттальное T2 ВИ.

Для рецидивных опухолей солидного характера наиболее характерен инфильтративный рост с распространением на окружающую клетчатку или соседние органы (мочевой пузырь, кишечник). Поэтому границы такой опухоли нечеткие, неровные и прослеживались не на всем протяжении. Инфильтрация прилежащей жировой клетчатки определялась по наличию тяжей, отходящих от опухолевого узла, а также по снижению интенсивности МР - сигнала от пух клетчатки на T1 взвешенных изображениях.

У 11 пациенток (26%) встречались рецидив и метастазы рака яичника с кистозной структурой образования, которая хорошо определялась по высокому сигналу от содержимого на T2 ВИ и в разной степени сниженному на T1 ВИ (рис.24,25).

Рецидивные опухоли, имевшие кистозную структуру, могли быть Однокамерными или многокамерными. В опухолях многокамерным строением определялись полные и неполные внутренние перегородки кист. При этом содержимое в разных камерах часто отличалось по характеру МР сигнала на T1 ВИ. В 80% случаев стенки опухолевых кист были ровные, толщиной 1-2 мм. На внутренней и наружной поверхностях стенок кист зачастую имелись солидные разрастания различной степени выраженности, плотности и формы.

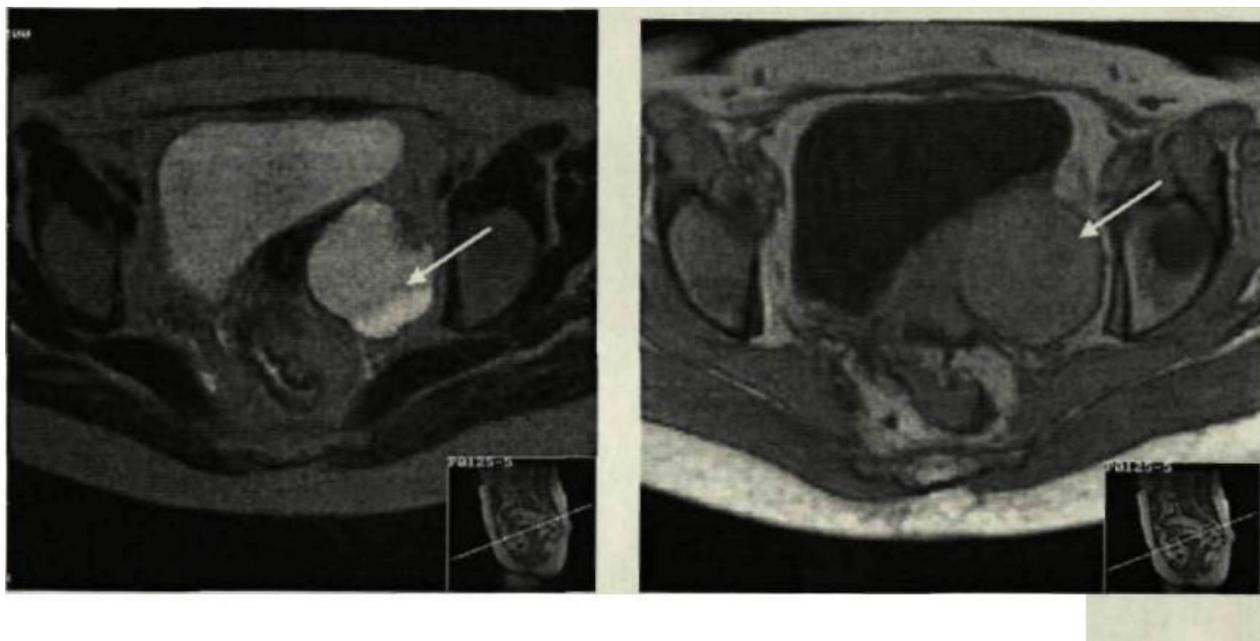


Рисунок 24. Больная П., 38 лет.
Кистозная рецидивная опухоль в полости малого таза.
МРТ: а) аксиальное T2 ВИ, б) аксиальное T1 ВИ.

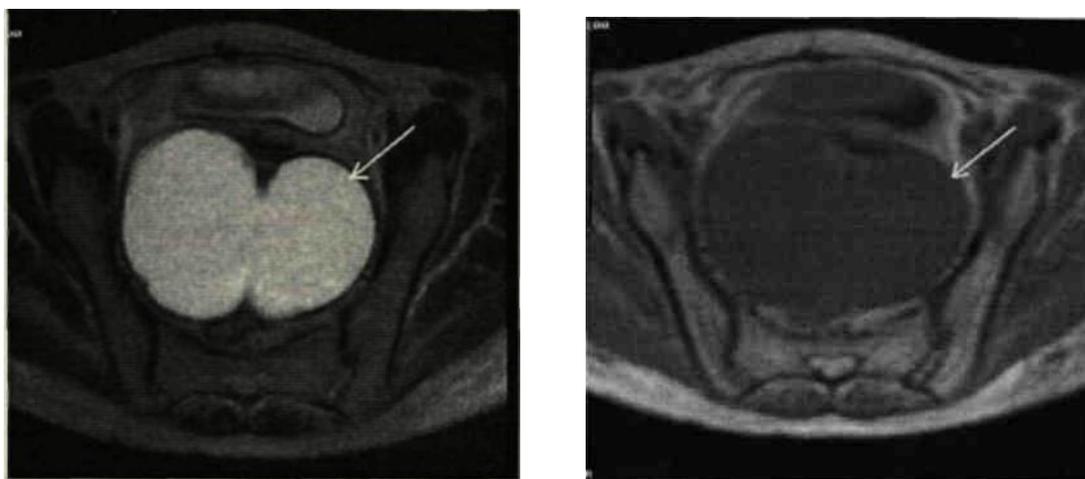


Рис. 25. Больная Л., 48 лет.
Двухкамерная кистозная рецидивная опухоль огромных размеров в полости малого таза. МРТ: а) аксиальное T2 ВИ, б) аксиальное T1 ВИ.

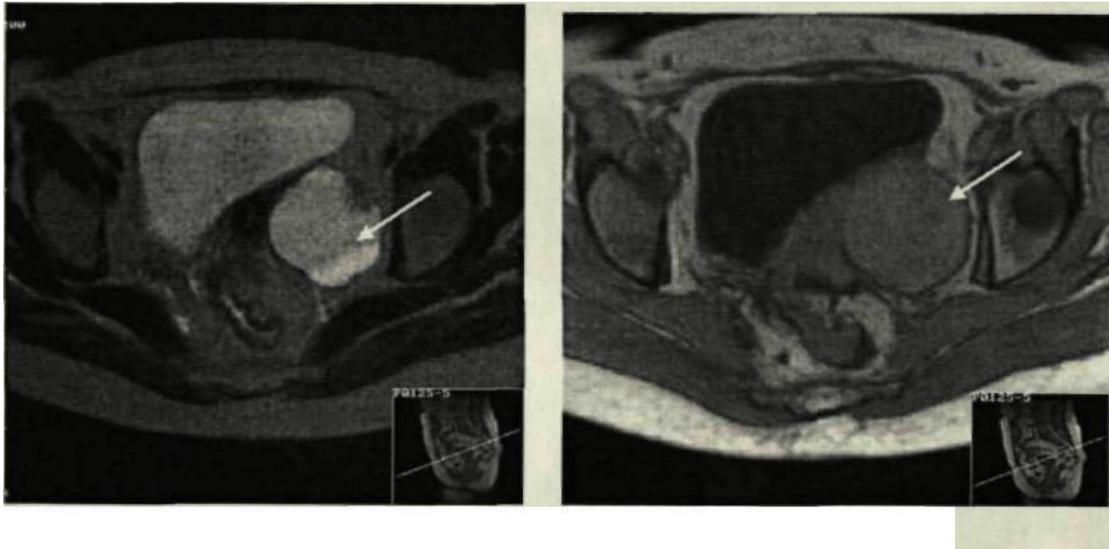


Рисунок 25. Больная П., 38 лет.

Кистозная рецидивная опухоль в полости малого таза.

МРТ: а) аксиальное T2 ВИ, б) аксиальное T1 ВИ.

Кистозно-солидная структура образования определялась у 7 (17%) пациенток при наличии кистозного и солидного компонента в различных сочетаниях. Размер солидного компонента в стенке или перегородке кисты, как правило, был более 20 мм в диаметре (рисунок 26).

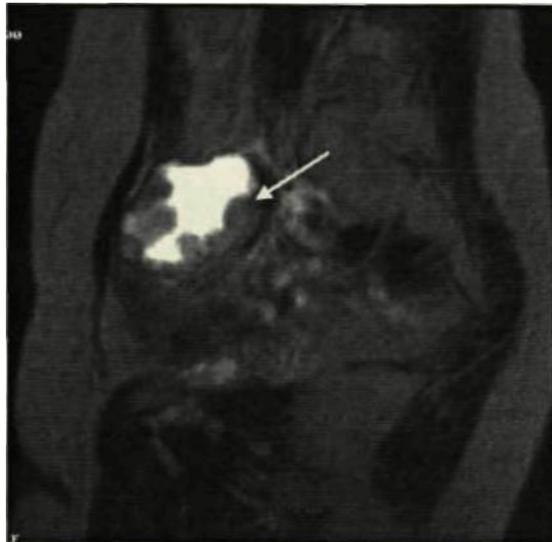


Рисунок 26. Больная Х., 66 лет.

Рецидивная опухоль кистозно-солидной структуры в полости малого таза. МРТ, сагиттальное T2 взвешенное изображение.

Размеры рецидивных опухолей яичника составляли от 0,5 до 20 см в диаметре. При динамическом наблюдении был отмечен рост образований (рис.27). Форма рецидивных опухолей была чаще неправильной, при небольших размерах - округлой или овально-вытянутой.

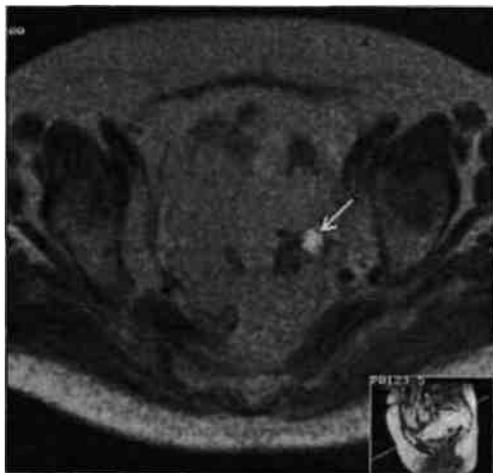


Рисунок 27. Больная Р., 74 года.

Рост рецидивной опухоли в полости малого таза при динамическом наблюдении. МРТ, аксиальное T2 взвешенное изображение.

При опухолевой инфильтрации полых органов - мочевого пузыря, толстой кишки определялось утолщение, уплотнение стенки органа. При прорастании - стенку не удавалось дифференцировать в опухолевом конгломерате, а в полости имелись солидные включения в зоне инвазии (рис.23,29,30).

В 38% случаев в опухолевый процесс вовлекалась культя шейки матки или влагалища. Если новообразование соприкасалось с культей, то удавалось проследить границу между ними. При дальнейшем прогрессировании процесса граница становилось размытой, и при прорастании в культю шейки матки, последняя полностью сливалась с конгломератом и отдельно не визуализировалась.

После контрастного усиления МР-сигнал образований на T1 ВИ повышался, более четко удавалось визуализировать контуры, внутреннюю структуру и зону инвазии опухоли в подлежащие ткани. Использование внутривенного контрастного усиления у больных с рецидивом рака яичника позволяет дифференцировать заболевание от других образований малого таза - серозоцеле, постлучевого фиброза, рубцовой ткани. Так, в отличие от рецидивных опухолей, при этих образованиях отсутствует повышение интенсивности МР - сигнала после контрастного усиления,

При метастатическом поражении регионарных и периферических лимфатических узлов их размеры увеличивались до 10 мм и более, часто обнаруживалось слияние их в единый конгломерат. Иногда в структуре узлов определялся высокий МР-сигнал на T2 ВИ, что расценивалось как наличие некротических изменений.

При МРТ улучшается диагностика рецидива и метастазов рака яичника

на фоне асцита. Свободная жидкость в брюшной полости является хорошей контрастной средой для выявления метастазов по париетальной и висцеральной брюшине от 0,5 см и более, особенно на T2 ВИ (рис. 28).

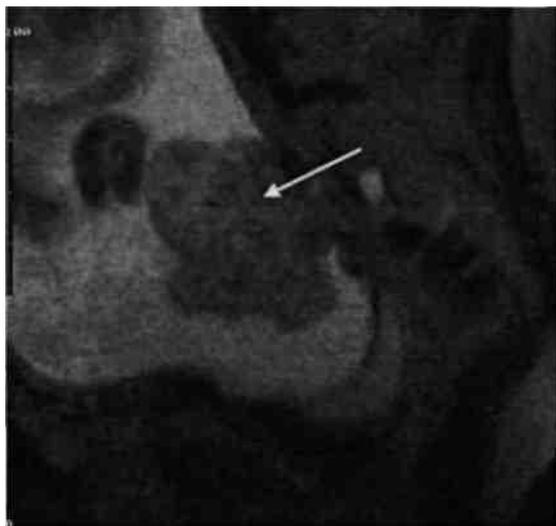


Рис. 28. Больная К., 68 лет,
Канцероматоз брюшины. Асцит. МРТ, сагиттальное T2 ВИ.

МРТ более предпочтительна, чем УЗИ и КТ, для оценки степени распространенности опухолевого процесса и инвазии опухоли в подлежащие ткани, что имеет большое значение в определении дальнейшей тактики лечения. Считается, что при обнаружении одиночного опухолевого узла без диссеминации по брюшине, возможна попытка оперативного лечения рецидива.

В отличие от УЗИ и КТ, МРТ более информативна в диагностике метастазов по париетальной и висцеральной брюшине, в забрюшинные лимфатические узлы, в выявлении асцита, инфильтрации жировой клетчатки таза, прорастании соседних органов.

Указанные преимущества МРТ перед другими методами исследования и влияние результатов исследования на последующую тактику лечения демонстрирует следующее наблюдение.

Пациентка Н.О.Н., 33 года. Амбулаторная карта № 295.

Клинический диагноз: Рак яичника III стадии. Состояние после экстирпации матки с придатками и резекции большого сальника. Гистологическая структура опухоли - высокодифференцированная серозная аденокарцинома. На втором этапе комбинированного лечения проведено 5 курсов полихимиотерапии по схеме «СР».

В течение 1 года после окончания первичного специального лечения находилась под динамическим наблюдением в СООД без признаков прогрессирования основного заболевания. Через 14 месяцев было отмечено

повышение уровня СА-125 в сыворотке крови до 90 Е/мл. Жалоб пациентка не предъявляла, при гинекологическом осмотре - патологии в малом тазу не выявлено. При ультразвуковом исследовании в области малого таза была обнаружена рецидивная опухоль кистозной структуры 30-35 мм в диаметре, данных за диссеминацию опухолевого процесса получено не было.

Больной предполагалось выполнение вторичной циторедуктивной операции с целью удаления рецидивной опухоли.

Однако, при выполнении МРТ были выявлены дополнительно мелкие кистозные метастазы по висцеральной брюшине малого таза и брюшной полости, кардинально поменявшие тактику лечения больной.

Это послужило основанием к отказу от оперативного лечения в пользу проведения комбинированной химиотерапии.

Таким образом, использование МРТ не только позволяет выявить прогрессирование основного заболевания, но и определить правильную тактику лечения, что делает данный метод одним из определяющих в алгоритме обследования указанной группы больных.

У 17 пациенток (35%) при МРТ удалось выявить рецидивы рака яичника в доклинической стадии. У 10 из них имел место рецидив в малом тазу, и он был выявлен при МР-исследовании в среднем на 3 месяца раньше появления клинических данных. Непальпируемые при клиническом исследовании метастатически измененные парааортальные лимфатические узлы визуализировались у 6 больных, подвздошные - у 1. У всех больных была уточнена степень распространенности опухолевого процесса; подтверждено наличие асцита, а у 11 пациенток он был впервые выявлен на МРТ.

При выполнении низкопольной магнитно-резонансной томографии основные ошибки были связаны с артефактами, возникающими при перистальтике кишечника, дыхательными движениями пациента и отсутствием дополнительного контрастирования толстой кишки. Длительность выполнения томографии значительно затрудняла исследование пациенток с болевой симптоматикой. У больных с избыточным весом во всех случаях отмечено снижение отношения сигнал/шум, что также уменьшает диагностические возможности метода.

Так, диагностические трудности при МРТ возникли у пациентки раком яичника с рецидивной опухолью в полости малого таза, размером 23-27 мм, овоидной формы, интимно прилежащей к стенке толстой кишки. Данное образование имитировало петлю толстой кишки. При КТ брюшной полости и малого таза у этой же пациентки, которой проводилось контрастирование толстой кишки урографинном, рецидивная опухоль свободно визуализировалась на фоне контрастированной кишки как дополнительное образование в полости малого таза. Применяемые энтеральные контрастные средства для

магнитно-резонансных исследований хорошо решают эту проблему, но весьма дороги и поэтому недоступны большинству пациентов. Значительно повысить эффективность оценки состояния стенки кишки и опухолевых имплантантов на ней, или в непосредственной близости от нее позволило использование на этапе подготовки к исследованию слабительных средств, применяемых в течение 2-х суток до начала процедуры.

Один ложноотрицательный результат при МРТ был обусловлен малыми размерами рецидивной опухоли (до 2 см), особенностями локализации: по брюшине малого таза, огибая культи шейки матки, вытянутой формой образования. Данное опухолевое образование было выявлено при УЗИ и морфологически верифицировано.

В результате проведенного исследования было установлено, что большая скорость исследования и лучший мягкотканый контраст делает МРТ на высокопольных томографах предпочтительнее. Это позволило эффективнее обнаруживать опухоли и лучше оценивать как их морфологические особенности, так и взаимоотношения с прилежащими анатомическими структурами.

10 пациенток с рецидивом и метастазами рака яичника были обследованы на низко и высокопольном томографах. Интервал между исследованиями составлял не более трех дней, при выполнении исследования на низкопольном томографе трудности возникли при диагностике солидной рецидивной опухоли малых размеров в прикультевой области, вытянутой формы. Интенсивность МР-сигнала от этой опухоли совпадала с характеристиками сигнала от жировой ткани, на фоне которой границы опухоли не прослеживались. На МР-томограммах с высокой индукцией магнитного поля за счет более четкой визуализации контуров образования, небольших отличий МР-сигнала опухоли от жировой ткани удалось диагностировать рецидив заболевания.

В 4 случаях исследование на высокопольном томографе оказалось более информативным в оценке степени распространенности опухолевого процесса. В двух случаях были выявлены мелкие метастазы по брюшине малого таза, не визуализируемые на низкопольном томографе, и у 2 пациенток дополнительно определялись увеличенные парааортальные лимфатические узлы. У 1 пациентки четко наблюдалось прорастание рецидивной опухоли в мочевой пузырь и прямую кишку, не определяемое в предшествующем МР-исследовании на аппарате с низкой индукцией магнитного поля (рис.29).

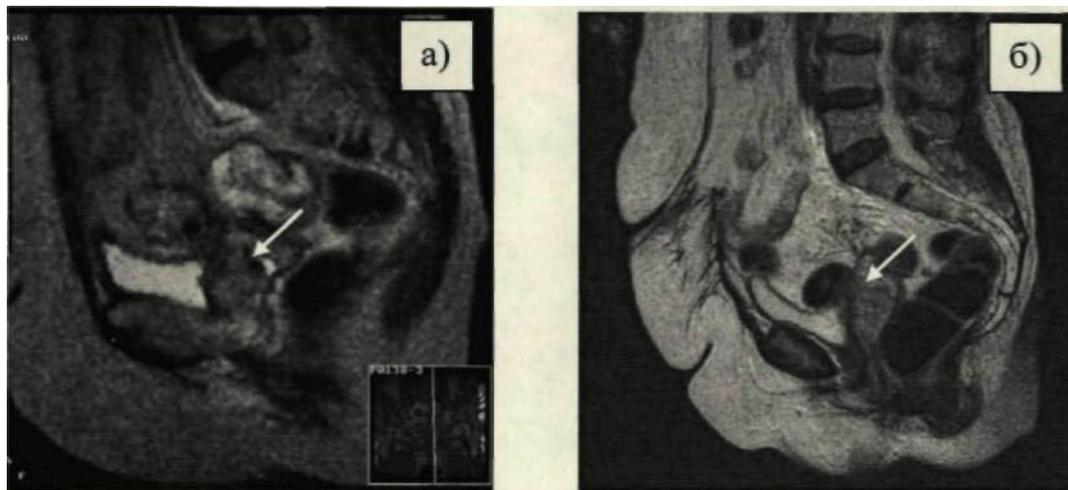


Рисунок 29. Больная Л., 72 года.

Рецидив рака яичника в малом тазу. Сагиттальное T2 взвешенное изображение: а) низкопольная МРТ, б) высокопольная МРТ: инвазия опухоли в мочевой пузырь.

У 2 пациенток с опухолями солидного характера в полости малого таза удалось более четко определить локализацию опухоли и ее внутреннюю структуру (рис. 30). В одном случае при сомнительных результатах на низкопольном томографе был опровергнут диагноз рецидива рака яичника при обследовании пациентки на аппарате с высокой индукцией магнитного поля.

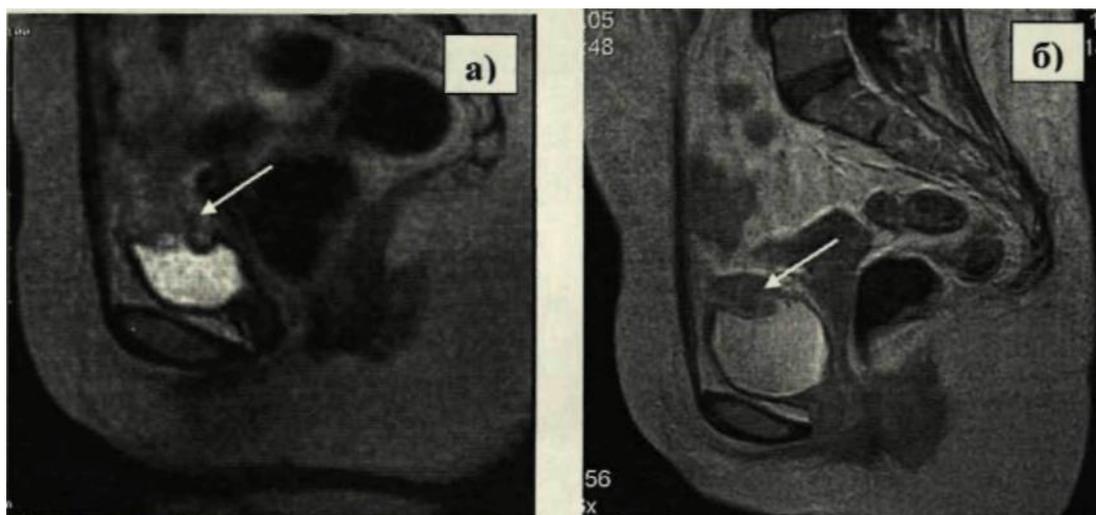


Рисунок 30. Больная Г., 54 года.

Рецидив рака яичника с инвазией в стенку мочевого пузыря. Сагиттальное T2 ВИ: а) низкопольная МРТ, б) высокопольная МРТ.

Таким образом, при выполнении МРТ на высокопольном томографе уточнялась локализация и внутренняя структура образований, повышалась эффективность диагностики рецидива и метастазов рака яичника. МРТ с высокой индукцией магнитного поля более информативна и в оценке степени распространенности патологического процесса и инвазии опухоли в

предлежащие ткани.

Полученные нами результаты указывают на то, что МРТ является высокоинформативным методом, позволяющим своевременно диагностировать рецидив заболевания и точно оценить степень распространенности процесса. Использование МРТ в совокупности с новыми лабораторными и лучевыми методами диагностики позволило оптимизировать раннее выявление рецидивов рака яичника, и, тем самым, возможно, появится надежда на улучшение отдаленных результатов лечения больных с данной патологией.

4.5. Сравнительная характеристика клинических и лучевых методов диагностики рецидива и метастазов рака яичника.

В нашем исследовании диагностическая информативность гинекологического осмотра в выявлении рецидива и метастазов рака яичника составила - 72%, показателя СА-125 в сыворотке крови - 86%, УЗИ - 94%, КТ -96%,МРТ-98%.

Сравнение диагностической точности применяемых методов позволяет утверждать, что МРТ является наиболее точным методом в выявлении рецидива и метастазов рака яичника (таблица 18).

Таблица 18.

Статистические критерии информативности СА-125, УЗИ, КТ, МРТ в диагностике рецидива и метастазов рака яичника ($p < 0,05$).

	СА-125	УЗИ	КТ	МРТ
Чувствительность	86,4%	94,1%	96,2%	98,1%
Специфичность	82,1%	90,1%	92,2%	96,2%
Общая точность	84,3%	90,2%	92,3%	96,3%

Кроме того, МРТ позволяет наиболее точно установить локализацию рецидива и метастазов рака яичника в полости малого таза (рисунок 31) и оценить степень распространенности опухолевого процесса (рисунок 32).

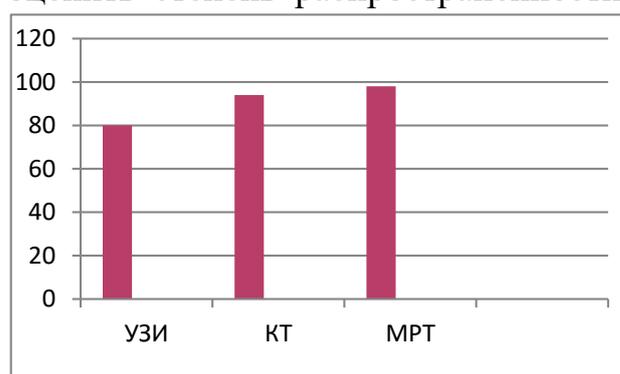


Рисунок 31. сравнение лучевых методов в точности локализации рецидивных опухолей

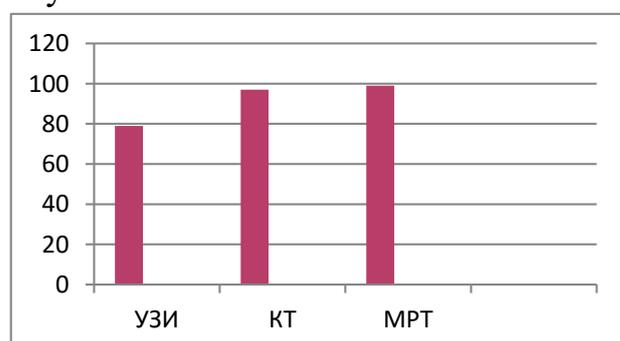


Рисунок 32. Сравнение УЗИ, КТ, МРТ в оценке степени распространенности опухолевого процесса.

Сравнение УЗИ, КТ, низкопольной и высокопольной МРТ в диагностике рецидива и метастазов рака яичника демонстрирует следующее клиническое наблюдение (рис. 33).

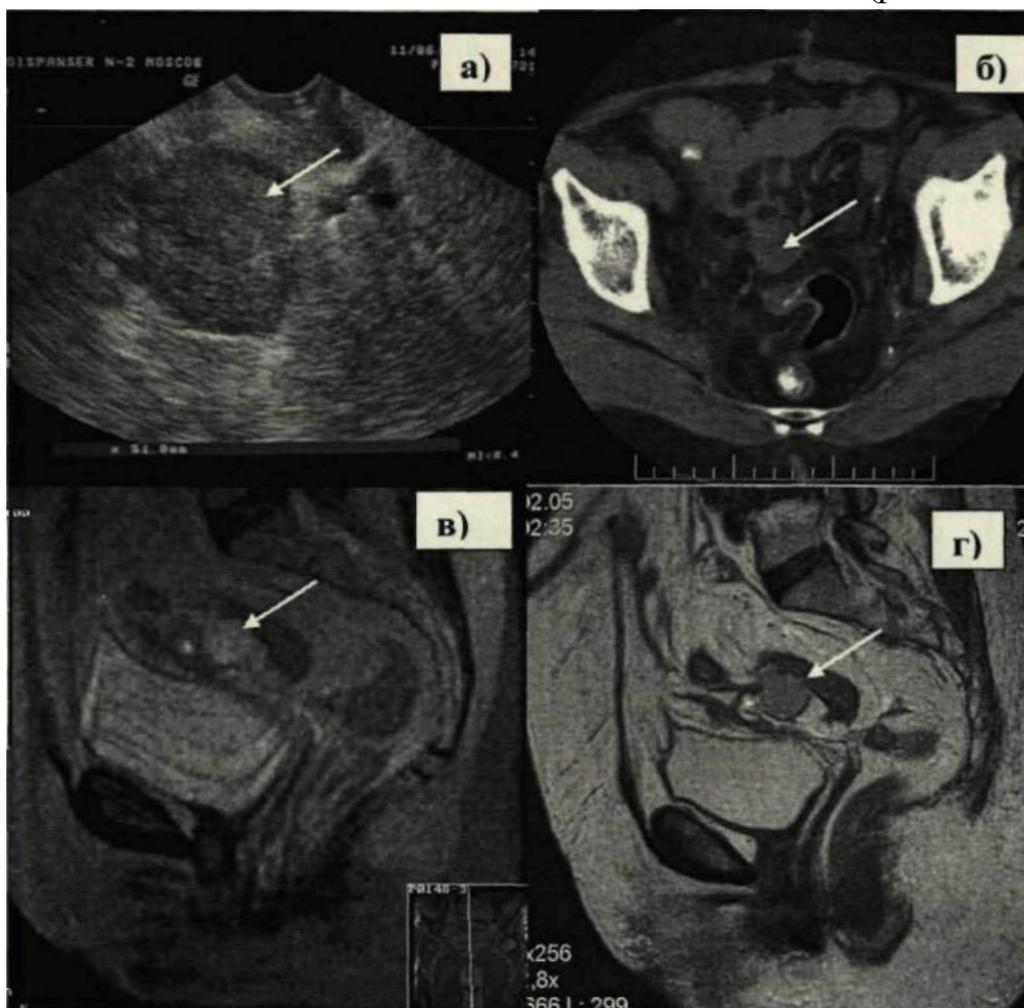


Рисунок 33. Больная М, 73 года.

Солидная рецидивная опухоль в полости малого таза:

- а) УЗИ, трансвагинальное исследование, б) КТ,
- в) низкопольная МРТ, сагиттальное T2 взвешенное изображение,
- г) высокопольная МРТ, сагиттальное T2 взвешенное изображение.

На основании полученных результатов был создан алгоритм использования клиничко-лучевых методов исследования в диагностике рецидива и метастазов рака яичника (рис. 34).

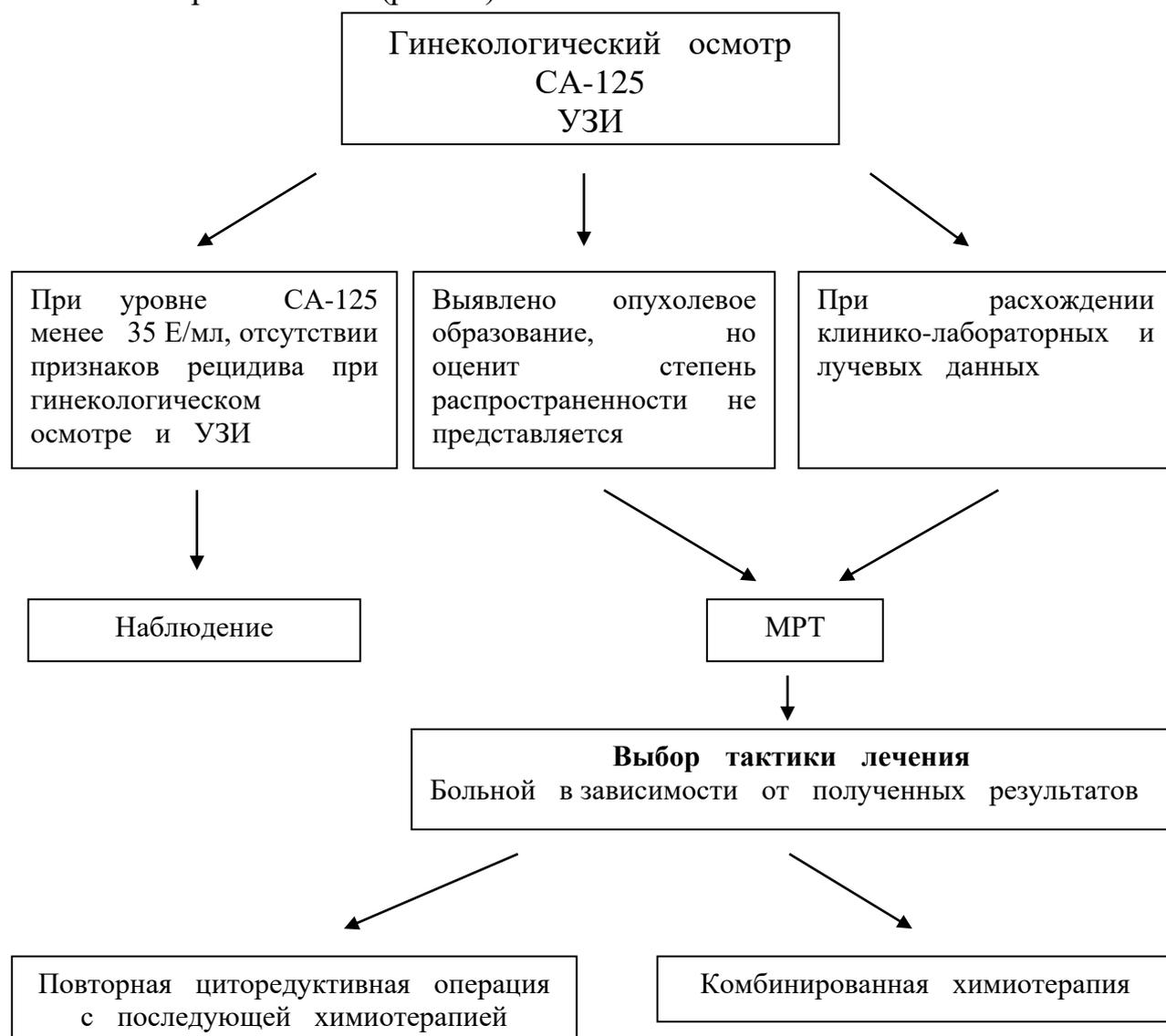


Рисунок 34. Алгоритм использования клиничко-лучевых методов исследования в диагностике рецидива и метастазов рака яичника.

Из всего вышесказанного следует, что клинические методы исследования недостаточно информативны в выявлении рецидива и метастазов рака яичника. Дополнительное использование лучевых методов (УЗИ, КТ, МРТ) при мониторинге этого контингента больных позволяет значительно повысить эффективность диагностики рецидивов данного заболевания.

Магнитно-резонансная томография является одним из методов нештатной диагностики, позволяющая эффективно выявлять рецидивы и метастазы рака яичника. Кроме того, исследование позволяет уточнить локализацию и внутреннюю структуру рецидивных опухолей в малом тазу, наиболее точно оценить степень распространенности опухолевого процесса,

установить наличие и степень вовлечения в процесс окружающих органов и тканей.

Накопленный нами опыт по применению МРТ показывает перспективность этого метода и его значительные возможности в комплексе с другими методами исследования. Данные МРТ дают возможность более точно решать вопросы определения характера и степени распространенности опухолевого поражения при прогрессировании рака яичника, что имеет большое значение для определения тактики лечения и прогноза заболевания.

Заключение

Рак яичника является одной из наиболее актуальных проблем в клинической онкогинекологии. Это объясняется трудностями ранней диагностики, частыми рецидивами даже при начальных стадиях заболевания и неудовлетворительными результатами лечения диссеминированных форм.

В структуре заболеваемости раком женских гениталий рак яичника во многих странах мира стабильно занимает третье место после рака шейки и тела матки и первое - по показателям смертности. В последние годы наметился неуклонный рост заболеваемости раком яичника. Отдаленные результаты лечения больных раком яичника, опубликованные в США, Скандинавских странах и большинстве европейских государств, показывают, что пятилетняя выживаемость за последние 20 лет существенно не увеличилась и в целом не превышает 35% [44,51,63].

Основной причиной смерти больных раком яичника является раннее возникновение и позднее выявление рецидива и метастазов.

Трудности выявления рецидива рака яичника связаны с многообразием локализаций патологического процесса, недоступностью для визуального осмотра, нарушением анатомического взаиморасположения органов, спаечным процессом после перенесенного ранее оперативного лечения,

отсутствием выраженных клинических проявлений заболевания. Поэтому поиск более информативных и неинвазивных методов диагностики для своевременного выявления рецидива и метастазов данного заболевания имеет важное значение.

Целью нашей работы являлось оптимизация путей раннего выявления рецидива и метастазов рака яичника на основании оценки факторов прогноза и использования современных клиничко-лучевых методов исследования.

Учитывая, что рак яичника характеризуется высоким процентом рецидивов и низкими показателями выживаемости, определение прогностических факторов, влияющих на время возникновения рецидива, представляло одну из задач нашего исследования.

Проведен анализ историй болезни 100 пациенток раком яичника, получивших первичное специальное лечение и состоящих на учете в Самаркандском Областном Онкологическом Диспансере.

Все больные были разделены на 2 группы. I группу составили 50 пациенток, которые находились в клинической ремиссии. II группу - 50 больных с рецидивом и метастазами заболевания.

При сравнении данных в двух клинических группах было выявлено, что в I группе больных с клинической ремиссией преобладала I-II стадия заболевания - 37 пациенток (74%), тогда как в группе пациенток с

рецидивами рака яичника преобладала III - IV стадия - 43 больных (86%).

Частота возникновения рецидивов рака яичника при I стадии составила 16%, при II стадии - 17%, а при III-IV - 77%. Обращает на себя внимание достаточно высокая частота возникновения рецидивов (16%-17%) при, так называемых, начальных стадиях. В этих случаях можно допустить некорректное интраоперационное определение стадии заболевания и, соответственно, неадекватную проводимую впоследствии терапию.

Таким образом, стадия заболевания у больных раком яичника является объективным прогностическим признаком развития рецидива заболевания, что согласуется с данными литературы [8,14,21,50,63,115,116,155].

На риск возникновения рецидива и метастазов рака яичника влияла гистологическая структура опухоли. Неблагоприятный прогноз отмечался у больных со светлоклеточной, смешанной и недифференцируемой гистологической структурой опухоли. Показатели среднего безрецидивного периода при этих формах опухолей составили 7, 5 и 9 месяцев, соответственно. Благоприятным прогностическим признаком для пациенток раком яичника являлся муцинозный гистологический тип опухоли, где средний безрецидивный период составил 26 месяцев.

Анализ взаимосвязи между степенью дифференцировки клеточных элементов первичной опухоли и временем возникновения рецидива заболевания у больных раком яичника показал, что у больных с высокодифференцированным строением клеток длительность среднего безрецидивного периода после проведенного комбинированного лечения составила 29 месяцев, с умереннодифференцированным - 13 месяцев, низкодифференцированным - 10 месяцев. При этом частота возникновения рецидивов при высокой степени, дифференцировки первичной опухоли составила 13%, при умеренной - 54%, при низкой - 88%.

Таким образом, степень дифференцировки опухоли также является объективным фактором прогноза возникновения рецидива и метастазов рака яичника и учитывая этот фактор, можно предположить длительность безрецидивного периода.

При изучении соотношения размеров остаточной опухоли, частоты возникновения рецидива и длительности среднего безрецидивного периода установлено, что при наличии остаточных опухолевых масс более 2 см в диаметре после циторедуктивной операции прогноз заболевания резко ухудшается.

Так, при отсутствии остаточной опухоли рецидив заболевания возникал в 44% случаев, а длительность среднего безрецидивного периода составляла 21 месяц. При размере остаточной опухоли до 2 см рецидив возникал в 57% случаев при длительности ремиссии в среднем 16 месяцев.

Наибольшая частота рецидивов (92%) и самый низкий показатель длительности ремиссии (6 мес.) у больных раком яичника наблюдались при размерах остаточной опухоли более 2 см.

Следовательно, фактором риска развития рецидива у больных раком яичника является размер остаточной опухоли более 2 см в диаметре, что согласуется с данными литературы [6,7,102,104,105,128,146,152,156].

Выявлена зависимость между наличием асцита до первичного лечения и временем возникновения рецидива заболевания. Во II группе больных с рецидивами рака яичника при наличии асцита значительно уменьшалась длительность среднего безрецидивного периода - 12 месяцев по сравнению с 17 месяцами у пациенток без асцита до первичного лечения.

Вероятно, при наличии асцита до первичного лечения с током внутрибрюшинной жидкости возможно распространение имплантационных метастазов по брюшной полости, что увеличивает риск возникновения рецидива в последующем.

Установлено влияние адъювантной химиотерапии после хирургического лечения на пятилетнюю выживаемость больных раком яичника ранних стадий (I-II). В группе больных, получивших только хирургическое лечение, пятилетняя выживаемость составила 74%, а в группе пациенток после комбинированного лечения - 86%. Следовательно, пациенткам раком яичника ранних стадий (I-II) после хирургического лечения следует рекомендовать обязательное проведение адъювантной химиотерапии, которое включает 4-6 циклов моно- или комбинированной химиотерапии с включением препаратов платины. Исключение составляют больные раком яичника I а,б стадии с низким риском рецидивирования, когда только хирургическое лечение обеспечивает 90% 5-летнюю выживаемость. Но это возможно только при адекватном интраоперационном определении стадии заболевания, что согласуется с данными литературы [62,157,158].

Проведенный анализ выявил зависимость между продолжительностью жизни больных серозным раком яичника и исходными уровнями СА-125 до начала лечения, то есть исходное значение СА-125 у больных раком яичника является фактором прогноза заболевания.

При анализе динамики СА-125 выявлено, что уровень СА-125 более 100 Е/мл до первичного лечения связан со значительно худшей пятилетней выживаемостью и уменьшением длительности среднего безрецидивного периода, чем при СА-125 меньше этого уровня. Крайне неблагоприятным фактором прогноза для больных серозным раком яичника является концентрация маркера более 1000 Е/мл до лечения (у 90% больных впоследствии развился рецидив заболевания), что согласуется с данными

литературы [3,23,50,55,101].

В результате проведенного исследования было установлено, что уровень СА-125 в клинической ремиссии у больных раком яичника после лечения не должен превышать 10 Е/мл, что согласуется с данными литературы [3]. Это необходимо учитывать при оценке степени чувствительности к цитостатикам и полноты ремиссии у больных раком яичника после завершения лекарственной терапии. Повышение концентрации уровня СА-125 даже в диапазоне от 10 до 35,0 Е/мл, следует расценивать как начало развития рецидива заболевания.

По достигнутому минимальному уровню СА-125 у больных раком яичника после комбинированного лечения можно прогнозировать продолжительность клинической ремиссии. Наибольшим (27 + 4,6 мес.) этот период был у женщин, закончивших комбинированное лечение с уровнем СА-125 менее 5,0 Е/мл. В то же время у всех пациенток с минимальным уровнем СА-125 свыше 20,0 Е/мл, уже через 3,6 + 0,7 мес. отмечался рецидив заболевания, что согласуется с данными литературы [3,101].

Таким образом, неблагоприятными факторами прогноза возникновения рецидива и метастазов рака яичника являются III-IV стадия заболевания, светлоклеточная, недифференцируемая и смешанная гистологическая структура опухоли, низкая степень дифференцировки клеток первичной опухоли, размер остаточной опухоли после циторедуктивной операции более 2 см, наличие асцита до первичного лечения, уровень СА-125 более 1000 Е/мл до лечения (для серозного рака) и минимальный уровень СА-125 по достижению клинической ремиссии более 20 Е/мл.

К благоприятным факторам прогноза для больных раком яичника относятся I-II стадия заболевания, высокая степень дифференцировки опухоли, муцинозная гистологическая структура, оптимальный объем циторедуктивной операции, отсутствие асцита до первичного лечения, уровень СА-125 менее 100 Е/мл до операции (для серозного рака) и минимальный уровень СА-125 в клинической ремиссии до 5 Е/мл.

В соответствии с целями и задачами исследования 100 пациенток раком яичника после первичного специального лечения находились под динамическим наблюдением. Мониторинг включал в себя осмотр онкогинеколога, определение уровня опухолево-ассоциированного маркера СА-125 в сыворотке крови, ультразвуковое исследование и компьютерную томографию органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, магнитно-резонансную томографию органов малого таза.

Комплексное клиничко-лучевое обследование этой категории больных проводилось каждые 3-4 месяца в течение первых двух лет после окончания

специального лечения, каждые 6 месяцев в течение 3-4 лет, а затем -ежегодно.

Рецидив и/или метастазы рака яичника выявлены у 50 пациенток. Сроки наблюдения за больными в клинической ремиссии составили от 3 месяцев до 5 лет. В результате проведенного исследования было установлено, что клинические методы исследования недостаточно информативны в диагностике рецидива и метастазов рака яичника, что согласуется с данными литературы [8,38]. Более половины пациенток II группы - 30 больных (60%) не предъявляли никаких жалоб при возникновении рецидива заболевания. При гинекологическом осмотре удалось выявить прогрессирование основного заболевания только в 72% случаев. Чувствительность СА-125 при рецидиве составила 86,4%, что согласуется с данными литературы [9,72]. Но противоречит данным других авторов, по которым чувствительность СА-125 составляла 90-97% [3,50].

Использование лучевых методов диагностики (УЗИ, КТ, МРТ) при мониторинге этой категории больных позволяет значительно повысить эффективность диагностики рецидива и метастазов рака яичника.

Чувствительность УЗИ и КТ при выявлении рецидивов заболевания составила 94,1% и 96,2%, что согласуется с данными литературы [8,9,39,50,72,85,86,97,111,151].

МРТ органов малого таза выполнена 62 больным раком яичника после первичного специального лечения. Из них 50 пациенткам с рецидивом заболевания, 12 - из I группы, находившимися в клинической ремиссии. Низкопольную МРТ проводили на магнитно-резонансном томографе «Эллипс». Его основой является постоянный магнит с индукцией магнитного поля 0,15 Тесла. Для уточнения данных, 15 (24%) пациенткам МРТ выполняли с контрастным усилением. Для сравнения возможностей МРТ с низкой и высокой индукцией магнитного поля, 10 пациенткам проводили обследование на высокопольном томографе «Vista Polaris» фирмы «Picker» с индукцией магнитного поля 1 Тесла.

МР-признаками прогрессирования основного заболевания явились наличие дополнительного образования в малом тазу (86%), асцит (37%), увеличение лимфатических узлов, чаще забрюшинных (31%), имплантанты по брюшине (29%) и инфильтрация жировой клетчатки таза (23%).

МР - семиотика рецидивных опухолей малого таза оказалась весьма вариабельна. Рецидив и метастазы рака яичника проявлялись в виде опухолевых образований от 0,5 см и более в диаметре, округлой или неправильной формы, солидной, кистозной или смешанной солидно-кистозной структуры, единичные или множественные.

У большинства больных - 24 (57%) выявлялись опухоли солидного характера. Интенсивность МР - сигнала солидного опухолевого узла на Т1 и Т2 ВИ отличалась в различных наблюдениях, но чаще была выше интенсивности скелетной мускулатуры. Структура солидных рецидивных опухолей, как правило, была неоднородной, с нечеткими неровными контурами. При больших размерах образования выявлялись полости распада с жидкостным содержимым, имеющим высокий сигнал на Т2 взвешенном изображении.

У 11 пациенток (26%), встречались рецидив и метастазы рака яичника с кистозной структурой образования, которая хорошо определялась по высокому сигналу от содержимого на Т2 ВИ и в разной степени сниженному на Т1ВИ.

Рецидивные опухоли, имевшие кистозную структуру, могли быть однокамерными или многокамерными. В опухолях с многокамерным-строением определялись полные и неполные внутренние перегородки кист. При этом содержимое в разных камерах часто отличалось по характеру МР -сигнала на Т1 ВИ. В 80% случаев стенки опухолевых кист были ровные, толщиной 1-2 мм. На внутренней и наружной поверхностях стенок кист зачастую имелись солидные разрастания различной степени выраженности, плотности и формы.

Кистозно-солидная структура образования определялась у 7 (17%) пациенток при наличии кистозного и солидного компонента в различных сочетаниях. Размер солидного компонента в стенке или перегородке кисты, как правило, был более 20 мм в диаметре.

При опухолевой инфильтрации полых органов - мочевого пузыря, толстой кишки определялось утолщение, уплотнение стенки органа. При прорастании - стенку не удавалось дифференцировать в опухолевом конгломерате, а в полости имелись солидные включения в зоне инвазии.

При метастатическом поражении регионарных и периферических лимфатических узлов их размеры увеличивались до 10 мм и более, часто обнаруживалось слияние их в единый конгломерат.

МРТ информативна в выявлении даже небольших количеств свободной жидкости. При выраженном асците можно наблюдать канцероматоз брюшины - солидные разрастания по поверхности брюшины на фоне большого количества свободной жидкости.

В результате проведенного исследования было установлено, что большая скорость исследования и лучший мягкотканый контраст делает МРТ на высокопольных томографах предпочтительнее. Это позволяет эффективнее обнаруживать опухоли и лучше оценивать как их морфологические

особенности, так и взаимоотношения с прилежащими анатомическими структурами.

При выполнении МРТ на высокопольном томографе уточнялась локализация и внутренняя структура образований, повышалась эффективность диагностики рецидива и метастазов рака яичника. МРТ с высокой индукцией магнитного поля более информативна ив оценке степени распространенности патологического процесса и инвазии опухоли в подлежащие ткани.

Сравнение диагностической точности применяемых нами методов позволяет утверждать, что МРТ является наиболее точным методом в выявлении рецидива и метастазов рака яичника. Чувствительность МРТ в диагностике прогрессировать заболевания составила 98,1%, УЗИ - 94,1%, КТ - 96,2%, показателя СА-125 в сыворотке крови - 86,4%.

МРТ является высокоинформативным методом исследования и позволяет более точно, чем УЗИ и КТ, определить локализацию и внутреннюю структуру образования, оценить степень распространенности опухолевого процесса, что влияет на выбор оптимального метода и тактики лечения. Считается, что при обнаружении одиночного опухолевого узла без диссеминации по брюшине, возможна попытка оперативного лечения рецидива. МРТ более информативна в диагностике метастазов по париетальной и висцеральной брюшине, в забрюшинные лимфатические узлы, в выявлении асцита, инфильтрации жировой клетчатки таза, прорастании соседних органов, по сравнению с УЗИ и КТ.

По данным ряда авторов, своевременная диагностика рецидива и метастазов рака яичника позволяет улучшить отдаленные результаты лечения этого контингента больных [15,43,63]. При МРТ удалось выявить рецидив рака яичника в доклинической стадии у 17 пациенток (35%) и, в среднем на 3 месяца раньше появления клинических данных,

На основании полученных результатов был создан алгоритм использования клиничко-лучевых методов исследования в диагностике рецидива и метастазов рака яичника. Гинекологический осмотр, определение уровня СА-125 в сыворотке крови, УЗИ показаны на I этапе мониторинга больных раком яичника после первичного специального лечения. При низком уровне СА-125 (до 35 Е/мл), отсутствии признаков рецидива при гинекологическом осмотре и УЗИ необходимо продолжать динамическое наблюдение за данной группой больных. При расхождении клиничко-лабораторных и инструментальных данных, для оценки степени распространенности опухолевого процесса и при планировании повторного оперативного вмешательства необходимо выполнение МРТ.

Из всего вышесказанного следует, что только клинические методы

исследования недостаточно информативны в выявлении рецидива и метастазов рака яичника. Дополнительное использование лучевых методов (УЗИ, КТ, МРТ) при мониторинге этого контингента больных позволяет. Значительно повысить эффективность диагностики рецидивов рака яичника. Сопоставление клинико-морфологических факторов прогноза с данными лучевых методов диагностики и с динамикой колебания уровня опухолево-ассоциированного маркера СА-125 помогает установить рецидив заболевания и соответственно разработать оптимальную тактику ведения этой категории пациенток.

Накопленный нами опыт по применению МРТ показывает перспективность этого метода и его значительные возможности в комплексе с другими методами исследования. Данные МРТ дают возможность более точно решать вопросы определения характера и степени распространенности опухолевого поражения при прогрессировании рака яичника, что имеет большое значение для определения тактики лечения и прогноза заболевания.

Выводы.

1. Сочетание УЗИ, КТ, МРТ и определение показателей маркера СА-125 является оптимальным методом мониторинга у больных раком яичника после первичного специального лечения. Ведущими прогностически неблагоприятными факторами, влияющими на частоту возникновения рецидива и метастазов рака яичника, являются III-IV стадии заболевания, низкая степень дифференцировки клеточных элементов первичной опухоли и размеры остаточной опухоли после циторедуктивной операции более 2 см в диаметре.
2. Целесообразно включение высокопольной МРТ в алгоритм обследования пациенток в диагностически сложных случаях, в связи с её высокой информативностью, в отличие от низкопольной МРТ, в оценке степени распространенности опухолевого процесса, что имеет важное значение для выбора оптимального метода лечения.
3. Неблагоприятный прогноз отмечался у больных со светлоклеточной, смешанной и недифференцируемой гистологической структурой опухоли. Показатели среднего безрецидивного периода при этих формах опухолей составили 7, 5 и 9 месяцев, соответственно. Благоприятным прогностическим признаком для пациенток раком яичника являлся муцинозный гистологический тип опухоли, где средний безрецидивный период составил 26 месяцев.

Практические рекомендации.

Своевременная диагностика прогрессирования заболевания требует учета факторов прогноза возникновения рецидива и метастазов при мониторинге больных раком яичника для разработки оптимальной тактики ведения этой категории пациенток.

1. УЗИ как простой, доступный, безвредный метод показан на I этапе обследования больных раком яичника после первичного специального лечения.

2. При расхождении клинико-лабораторных и инструментальных данных, для оценки степени распространенности опухолевого процесса и при планировании повторного оперативного вмешательства необходимо использование магнитно-резонансной томографии, выполненной на аппаратах с высокой индукцией магнитного поля.

Список литературы

1. Аксель Е.М., Козаченко В.П., Ушакова Т.И. Статистика злокачественных опухолей яичника / Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников / Под редакцией проф. В.А. Горбуновой, Москва, 2001, С. 4-9.
2. Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ: (Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). - М., 2001.
3. Ахмедова С.А. Совершенствование клинико-лабораторной концепции использования СА-125 у больных раком яичников. Автореферат дис. канд. биол. наук. - Москва, 2003. - С. 25.
4. Березовская Т.П. Магнитно-резонансная томография в онкогинекологии. Дис. докт. мед. наук. Архангельск, 2000.
5. Березовская Т.П., Дьячков А.А., Валькова В.Н. Магнитно-резонансная томография при опухолях матки и придатков. - Архангельск, 2002. – С. 68-102.
6. Беришвили А.И. Расширенные и комбинированные операции в комплексном лечении рака яичников III-IV стадий. Дис. канд. мед. наук. Москва-2001.
7. Беришвили А.И., Кузнецов В.В., Горбунова В.А., Блюменберг А.Г. Хирургическое лечение рака яичника III - IV стадии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. -2002, Т.161,№1, с 48-50.
8. Блюменберг А.Г. Диссеминированные формы рака яичников (лечение и факторы прогноза). Дис. докт. мед. наук. - Москва, 2002.
9. Блюменберг А.Г., Чекалова М.А., Коробейников АЛ., Кузнецов В.В., Губина О.В., Мещерякова Л.А. Клиническое значение ультразвуковой диагностики и опухолеассоциированного маркера СА-125 при рецидивах рака яичников. // Ультразвук, диагн. акуш. гин. педиат. - 1999. - №2. - С. 135-137.
10. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: «ООО Издательство Фолиант», 2002.-с. 542.
11. Бохман Я.В., Лившиц М.А., Винокуров В.Л. Новые подходы к лечению гинекологического рака. - СПб, Гиппократ, 1993. - с. 64-78.
12. Бохман ЯЗ., Рыбин Е.П. Полинеоплазии органов репродуктивной системы. -СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001.
13. Буланов М.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологической практике. -Москва, 2002.
14. Винокуров В.Л. // Лучевая терапия у больных раком яичников // Практическая онкология, 2000, №4, стр. 38-41.

15. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. - СПб: 000 «Издательство Фолиант», 2004.-с. 196-200.
16. Вишневская Е.Е. Справочник по онкогинекологии - Минск «Беларусь» - 1994.-С. 203-208, 270-276. П.Вишневская Е.Е., Бохман Я.В. Ошибки в онкогинекологической практике. - Мн, Выш. шк., 1994. - с. 46-76.
18. Вишневский А.С., Скрябин О.Н. Опухоли яичников // Журнал акушерства и женских болезней, -с. 54-60.
19. Володина Г.И., Андриенко СВ. Достижения, пути оптимизации и развития лучевой диагностики // КОЦ МЗ РТ: 50 лет, труды. – Т1.1 . Казань: Булак-2, 1996. -С. 122-130.
20. Габуня Р.И., Колесникова Е.К. Компьютерная томография в клинической диагностике. - М, Медицина, 1995. - 352 с.
21. Гедерим М.Н. Факторы прогноза при начальных стадиях рака яичников. Дис. канд. мед. наук. - Санкт-Петербург, 2000.
22. Горбунова А.В. Повторные циторедуктивные операции и вторая линия химиотерапии при лечении рецидивов рака яичников. Дис. канд. мед. наук. Москва-2001.
23. Горбунова В.А., Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Жордания К.И. Комбинированное и комплексное лечение больных раком яичников. М.: ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2003. - 24 с.
24. Горицкая И.В. Применение магнитно-резонансной томографии с низкой напряженностью поля у больных опухолями яичников. Автореферат дис. канд. мед. наук. - Санкт-Петербург, 1993. - С. 20
25. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб, ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2002. - С. 103-142.
26. Гуло Е.И. Роль повторных ревизионных лапаротомий типа «second-look» в оптимизации лечения больных опухолями яичников. Дис. канд. мед. наук. Л., 1990.
27. Ульман В.М. Эндокринологическая онкология. Руководство для врачей. Ленинград «Медицина». Издание 2-е, 1983. - С. 183-202.
28. Жордания К.И. Злокачественные эпителиальные опухоли яичников // Современная онкология 2000; 2 (2): 51-55.
29. Жордания К.И. Оптимизация диагностики и лечения рака яичников. Дис. докт.мед.наук.М.,1992,с.94.
30. Жордания К.И. Роль опухолеассоциированных маркеров в диагностике и лечении рака яичников // Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников / Под редакцией проф. В.А. Горбуновой. - Москва, 2001. - С. 58-65.
31. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения

в 2000 году: (Статистические материалы). М, Минздрав, 2001.

32. Кармазановский Г.Г. Оценка диагностической значимости метода («чувствительность», «специфичность», «общая точность») // Аналог хирургической гепатологии - 1997. - Т 2 - С. 139 - 141

33. Карселадзе А.И. Морфология эпителиальных яичников. Дис. докт. мед. наук. 1989.

34. Коржевская Е.В. Эндометриоидный рак яичников (факторы прогноза). Автореф. Дис. канд. мед. наук. Москва- 1997. С. 21.

35. Кс-роленкова Л.И. Светлоклеточные (мезонефроидные) опухоли женских половых органов. Автореф. Дис. канд. мед. наук. Москва, 1983, С. 25.

36. Красильников С.Э., Юкляева Н.В., Юркина Э.А., Бабаянц Е.В., Сорокина Н.Н., Рукавишников М.Ю. Опухолевый маркер СА-125 при раке яичников: некоторые аспекты применения // Новости «Вектор-Бест» -2004. -№2(32).

37. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мурватов К.Д. Магнитно-резонансная томография в гинекологии. Атлас - Антидор - Москва - 1999. - С. 192

38. Ларионов К.И., Смирнов В.П., Пазычев А.А. Результаты диагностики и лечения рецидива рака яичников // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Состояние, перспективы развития маммологической службы РФ и роль общественных организаций», - 2005, с. 99-101.

39. Леонова Н.В. Ультразвуковая диагностика рецидивов злокачественных опухолей яичников. Дис. канд. мед. наук. Москва, 1993.

40. Лютов Р.В. Современные методы диагностики и непосредственные результаты лечения рака яичников у больных пожилого и старческого возраста. Дис. канд. мед. наук. Москва, 2001.

41. Муртазаев А.М. Клинико-анатомические сопоставления в оценке эффективности лечения больных раком яичников. Дис. канд. мед. наук. М., 1981.

42. Новикова Е.Р., Ронина Е.А. Особенности эпидемиологии и современные методы диагностики злокачественных опухолей яичников // Гинекология: Том I.N 2, 1999, С. 42-45.

43. Новикова Е.Г., Чиссов В.И., Чулкова О.В., Ронина Е.А., Антипов В.А. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. - М, Издательский дом ВИМР-М, 2000. -С. 77-105.

44. Озолс З.Ф. // Современные подходы к лечению рака яичников. // **Ж**, -1997, с. 12-14.

45. Онкогинекология / Под редакцией Гилязутдиновой З.Ш., Михайловой М.К. -Москва - «МЕДпресс» - 2000. - С. 22-88, 334-354.

46. Паниченко И.В. Факторы прогноза у больных раком яичников. Дис. канд. мед. наук. Москва, 1998.

47. Плохова Е.Ю., Плохов В.Н., Тахтамыш А.Н. Современные подходы к диагностике и лечению злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. Саратов: Приволжское книжное издательство, 2002, с. 16-26.
48. Полякова В.А. Онкогинекология. - Москва: Издательство «Медицинская книга», 2001.-с. 107-139.
49. Портнова Н.И. Выявляемого злокачественных опухолей яичников в условиях диспансеризации и причины смерти больных. Дис, канд. мед, наук.-Москва, 2001.
50. Порханова Н.В. Рецидивы серозного рака яичников (факторы прогноза и диагностика). Дис. канд. мед. наук. Москва, 1999.
51. Протасов Д.А. Комплексная оценка организации онкологической помощи больным злокачественными новообразованиями яичников на популяционном уровне. Автореферат дис. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2001, С. 23.
52. Противоопухолевая химиотерапия. Справочник / Под редакцией Н.И; Переводчиковой. - М, Медицина, 1993. - С. 76-84.
53. Радзинский В.Е., Абашин В.Г., Плаксина Н.Д., Ушаков И.И., Мелько А.И. Онкогинекология. - М: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2002. - С. 48-79.
54. Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине (пер. с англ.) - Берлин, 1995. -228 с.
55. Сергеева Н.С., Ермошина Н.В., Мишунина М.П. и соавт. Использование опухолеассоциированных маркеров для диагностики и контроля за эффективностью терапии у больных с распространенным раком яичников. М, МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002, с. 29.
56. Сидорова И.С., Юдин Л.А. // Акушер, и гинек. - 1996. - №1. - С. 9-11.
57. Сыченкова Н.И. Комплексное и комбинированное лечение злокачественных новообразований яичников с учетом индивидуальной чувствительности опухолевых клеток к химиопрепаратам. Автореферат дис. канд. мед. наук. Обнинск, 2001, С. 26.
58. TNM классификация злокачественных опухолей. 6-е изд.
59. Тодуа Ф.И., Кармазовский Г.Г., Подзолкова Н.М. // Вестн. рент, и рад. -1990.-№1.-С. 44-51.
60. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). - Москва, 2001. - С.
61. Тюляндин С.А. Рак яичников. Москва, 1996. - С. 12-13.
62. Урманчеева А.Ф. Нужна ли адъювантная химиотерапия при ранних,, стадиях рака яичника? // Практическая онкология. Т.6, №1, 2005, С.50-54.

63. Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф. Диагностика и лечение опухолей яичника. ООО «Издательство Н-Л», Санкт-Петербург, 2001, с. 48.
64. Харитонов Т.В. Опухоли яичников (клиника, диагностика, лечение). -ООО «Клевер Принт», 2004.-С. 82.
65. Харитонов Т.В. Современные стандарты лечения рака яичников. // Современная онкология. №2, Том 5, 2003, С. 44-47.
66. Хвастунов Р.А., Столоренко В.В., Лютая Е.Д., Девятченко Т.Ф., Егин Е.И. Диагностические алгоритмы комплексного мониторинга при специальном лечении распространенного рака яичника // Современная онкология, Том 6, № 1,2004, -С. 11-17.
67. Химиотерапия опухолевых заболеваний / Под редакцией Н.И. Переводчиковой. Москва, 2000, С. 138-148.
68. Цыпурдеева А.А., Урманчеева А.Ф., Зельдович Д.Р., Бондарев Н.Э. Лапароскопическая диагностика доклинических рецидивов рака яичников // Материалы научно-практической конференции «Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников» -2001. -Санкт-Петербург. -Т2,,с98.
69. Чекалова М.А. Ультразвуковая томография в диагностике злокачественных опухолей яичников. Автореферат дис. канд. мед. наук. -Москва, 1989.-С. 23.
70. Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика рака яичников // Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников / Под редакцией проф. В.А. Горбуновой. - Москва, 2001. - С. 47-57.
71. Чекалова М.А., Блюменберг А.Г., Кузнецов В.И., Губина О.В. // Вести. Рентгенол. и радиолог. - М., 1996. -С. 58.
72. Чекалова М.А., Зуев В.М. Ультразвуковая диагностика в онкогинекологии - М.: Издательский дом «Русский врач». - 2004. - С. 78-85.
73. Чекалова М.А., Синицина М.Е. Комплексный подход к диагностике рецидивов рака яичников // Возможности современной онкологии в диагностике и лечении злокачественных заболеваний / Под редакцией проф. В.В. Брюзгина. Москва, 2003, С. 50-53.
74. Шатов А. В., Огнерубов Н. А. Магнитно-резонансная томография в онкогинекологии. - Воронеж: Издательство Воронежского государственного университета, 2003. - 128 с.
75. Юдин А.Л. Мед. радиол. - 1991. -Т. 36. - №6. - С. 45-47.
76. Amendola MA, Walsh JW, Amendola BE, Tisnado J, Hall DJ, Goplerud DR. Computed tomography in the evaluation of carcinoma of the ovary // J Comput Assist Tomogr, 1981.- Vol. 5, №2, P. 179-86.
77. Armstrong DK. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease // Oncologist. - 2002.- 7 Suppl 5.- P. 20-8.

78. Ascher S.M., Takahama J., Reena C Jha. Staging of Gynecologic Malignancies // *Top. Magn. Reson. Imag.* - 2001. - Vol. 12. - P. 105-129.
79. Bast R.C., Boyer CM., Olt G. J. et al. Ovarian cancer. Biological and therapeutic challenges // *Huston*, -1991, -P. 265-275.
80. Bias JR, Ellis JH, Kopecky KK, Sutton GP, Klatte EC, Stehman FB, Ehrlich CE. Assessment of primary gynecologic malignancies: comparison of 0.15-T resistive MRI with CT // *AJR Am J Roentgenol.* -1984. - Vol. 143, №6. -P. 1249-57.
81. Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HK, Cohade C, Zahurak ML, Fishman EK, Wahl RL, Montz FJ. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT // *Gynecol Oncol.* -2003. - Vol. 90, №3. -p. 519-28.
82. Buist MR, Golding RP, Burger CW, Vermorken JB, Kenemans P, Schutter EM, Baak JP, Heitbrink MA, Falke TH. Comparative evaluation of diagnostic methods in ovarian carcinoma with emphasis on CT and MRI // *Gynecol Oncol*, 1994, Vol.52, №2, P.191-8.
83. Burke T.W. I/S elective pelvic and paraaortic lymphadenectomy. I/Operative Techniques In Gynecologic Surgery 1996; 1:17-21.
84. Caceiari N., Zamagni C, Strocchi E. et al. Advanced ovarian cancer patients with no evidence of disease after platinum-based chemotherapy: retrospective analysis the role of second-look // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* -1999, -20, -P. 56-60.
85. Carter J. An experience with transvaginal sonography in gynaecologic tumour surveillance // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.*- 2000.- Vol. 40, №4, P. 438-41.
86. Caserta D, Marci R, Porzio G, Di Roma E, Moscarini M. Pelvic relapses in ovarian cancer. Role of CA-125, transvaginal ultrasound and color Doppler // *Eur J Gynaecol. Oncol.* -2003. -Vol. 24, №3-4. -P. 269-70.
87. Cho SM, Ha HK, Byun JY, Lee JM, Kim CJ, Nam-Koong SE, Lee JM. Usefulness of FDG PET for assessment of early recurrent epithelial ovarian cancer // *AJR Am J Roentgenol.*- 2002, Vol. 179, №2, P. 391-5.
88. Clough K.B., Ladonne J.M., Nos C et al. Second-look for ovarian cancer laparoscopy or laparotomy? // *Prospective comparative study // Gynecol. Oncol.* -1999, -Vol. 72, -P. 411-7.
89. Colombo N., Gutbrie D., Cbiari S. et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trail L: A Randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* - 2003. - Vol. 95. - P. 125-130.
90. Deborah K. Armstrong. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease // *The Oncologist.* -2002. -Vol. 7, №5. -P. 20-28.
91. Demeter A, Varkonyi T, Csapo Z, Szantho A, Olah J, Papp Z. Analysing prognostic factors of common epithelial ovarian tumours // *Magy Oncol.* -2004.-Vol.-48, №3.-P. 259-65.
92. Didier Buthiau, David Khayat. *CT and MRI in Oncology.* Springer,

Paris.-1998.-P. 297-313.

93. Ding XL, Shen K, Lang JH, Wu M, Huang HF, Pan LY, Yang JX. Role of positron emission tomography in diagnosis of recurrent ovarian cancer // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* -2003. -Vol. 38, №11. -P. 667-9.

94. Edelman R.R., Wielopolski P.A. Fast MRI // *Clinical Magnetic Resonance' Imaging.* - 2-nd ed. // R.R. Edelman, M. Zlatkin, J.R. Hesselink (eds.), -Philadelphia: W.B. Saunders. - 1996. - Vol. 2. - P. 302-352.

95. Eltabbakh GH. Recent advances in the management of women with ovarian cancer // *Minerva Ginecol.* -2004. -Vol. 56, №1. -P. 81-9.

96. Forstner R, Hrisak H, Powell CB, Azizi L, Frankel SB, Stern JL. Ovarian cancer recurrence: value of MR imaging // *Radiology.*- 1995.- Vol. 196, №3.-P. 715-20.

97. Funt SA, Hricak H, Abu-Rustum N, Mazumdar M, Felderman H, Chi DS. Role of CT in the management of recurrent ovarian cancer // *AJR Am J Roentgenol.*- 2004.- Vol. 182, №2, p. 393-8.

98. Garcia Velloso MJ, Boan Garcia JP, Villar Luque LM, Aramendia Beitia JM, Lopez Garcia G, Richter Echeverria JA. F-18-FDG positron emission tomography in the diagnosis of ovarian recurrence. Comparison with CT scan and CA 125 // *Rev Esp Med Nucl.* -2003. -Vol. 22, №4. -P. 217-23.

99. Greenlu R.T., Murray T. et al. Cancer statistics №4, 2, 2000. -P.108.

100. Gronlund B, Hansen HH, Hogdall EV, Engelholm SA. Do CA125 response criteria overestimate tumour response in second-line treatment of epithelial carcinoma?//*Br J Cancer.* -2004. -Vol. 90, №2. -P. 377-82.

101. Guppy A.E. Rustin G.J.S. CA125 response: can it replace the traditional response criteria in ovarian cancer? // *The Oncologist.* -2002. -Vol. 7, №5. -P. 437-443.

102. Hacker N.F., Berek I.S., La Gasse I.D. et al. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer // *Obstet. Gynecol.* - 1983. - Vol. 61. - p. 413-320.

103. Helmut W. Vahrson. Radiation Oncology of Gynecological Cancers. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. -1997.-P. 297-397.

104. Hoskins W.J., Bundy B.N., Thigpen J.T. et al. 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. -P. 159-66.

105. Hoskins W.J., McGuire W.P., Brady M.F. et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma.// *Am J. Obstet. Gynecol.* -1994, -Vol.170, -P. 974-980.

106. Hricak H., Powell CB., Yu K.K. et al. Invasive cervical cancer: Role of MR imaging in pretreatment work up - cost minimization and diagnostic efficacy analysis // *Radiology.* - 1996. - Vol. 198. - P. 403-409.

107. Kathryn DeMott. Enhanced MRI greatly aids search...// OB/GYN News. -2002.-March 1.
108. Kennedy A.M., Gilfeather M.R., Woodward P.J. MRI of the female pelvis // Semin. Ultrasound. CT,MR. - 1999. - Vol. 20. - P. 214-230.
109. Kier R., Smith R.C., McCarthy S.M. Value of lipid- and water-suppression MR images in distinguishing between blood and lipid within ovarian masses // Am. J. Roentgenol. - 1992. -Vol. 158. -P. 321-325.
110. Kosary C.L. FIGO stage, histology, histologic grade, age and, race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 sur cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina // Semin. Surg. Oncol. - 1994. -Vol. 10, №1.-P. 31-46.
111. Kjatachwil A, Bemaschek G.The place of sonography in the diagnosis of recurrence of gynaecological tumours // Wien Klin Wochenschr. -1981. -Vol. 93,№6.-P.178-83.
112. Kubik-Huch RA, Dorffler W, von Schulthess GK, Marincek B, Kochli OR, Seifert B, Haller U, Steinert HC. Value of (18F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary, and recurrent ovarian carcinoma // Eur Radiol,- 20001- Vol:10,№5,P,761-7.
113. Kurata H, Yoshiya N, Kodama S, Tanaka K. Is routine second-look:operation justified for stage I ovarian cancer? // Nippon SankaFujinkaGakkai Zasshi,-19951-Vol, 47, №Z-P: 121-4.
114. Eambert HE, Gregory WM, Nelstrop AE, Rustin GE long-term survival in 463 women treated with platinum analogs for advanced:epithelial carcinoma of the ovary: life expectancy compared! of women of an age-matched normal population// Int J Gynecol Cancer, -2004: -Vol 14, №5.4>. 772-8.
115. Li MD, Ei YJ, Huang YM; Huang H: Analysis of long-term prognostic factors of epithelial ovarian cancer // Ai Zheng. -2004v-Vol 23; №11-P. 1306-10: 116; Liu S, Liu JH; Huang H^ Peng XP, Wang YM: Analysis, of risk factors for epithelial ovarian cancer, recurrence // Ai Zheng. -2003. -Vol; 22, №11. -P. 1197-200.
117. Lorenzen M, Braun J, Gehrckens A, Nicolas VI Value of MRI, GT and findings in staging, of gynecologic malignancies// Aktuelle RadioL -1998. -Vol: 8, №6.-P. 266-72..
- 118.1 Lorenzen M; Nicolas V, Kopp A. MRT diagnosis of recurrence of gynecologic tumors // Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr, 1994,VolH61,№6,P.526-301
119. Low RN, Saleh F, Song SY, Shiftan TA, Barone RM, Lacey CG, Goldfarb PM: Treated ovarian cancer: comparison of MR imaging with serum CA-125 level and physical examination - a longitudinal study // Radiology, 1999, Vol 211, №2,

P. 519-28.

120. Makhija S, Howden N, Edwards R, Kelley J, Townsend DW. Positron emission tomography/computed tomography imaging in the detection of recurrent ovarian and fallopian tube carcinoma: retrospective review // *Gynecol oncol*, 2002, Vol. 85, №1, p. 53-8.

121. Markman M., Lewis J.L., Saigo P., et al. Impact of age on survival of patients with ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* - 1993. - Vol. 49. - P. 236.

122. McGuire W.P. Current aspects of adjuvant therapy of early stage ovarian cancer // *Zentralbl. - Gynakol.* - 1998. - Bd. 120. - S. 93.

123. Medi M., Kulenkampff K.J., Stiskal M. et al. // *Anticancer Res.* - 1995. -Vol. 15.-№3.-P. 1123-1125.

124. Megibow AJ, Bosniak MA, Ho AG, Beller U, Hulnick DH, Beckman EM. Accuracy of CT in detection of persistent or recurrent ovarian carcinoma: correlation with second-look laparotomy // *Radiology*, 1988, Vol. 166, №2, P. 341-5.

125. Meier N., Gropp M., Burjes A. et al. Secondary debulking after dose-intensified chemotherapy of ovarian carcinoma // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* -1999, -Vol. 18, №12. -P. 519-25.

126. Mitchell D.G., Cutwater E.K. // *Top. Magn. Reson. Imaging.* - 1995. - Vol. 7.-№1.-P. 26-43.

127. Moeller, T.B., Reif, E.R. *Pocket Atlas of Sectional Anatomy CT and MRI.* Thieme, Volume 2: Thorax, Abdomen, Pelvis. - 2001. - p. 264.

128. Munstedt K, Franke FE, Role of primary surgery in advanced ovarian cancer // *World J Surg Oncol.* -2004. -Vol. 2, №1. -P. 32.

129. Okai T, Kagawa H, Masuda H, Kozuma S, Mizuno M. Assessment of ovarian tumors by transvaginal scanning an significance of ultrasonic examination in postoperative follow // *Rinsho Byori*, 1992, Vol. 40, №4, P. 363-8.

130. Olson MC, Posniak HV, Tempny CM, Dudiak CM, MR imaging of the female pelvic region // *Radiographics*, - 1992.- Vol. 12, №3.- P. 445-65.

131. Outwater E.K., Mitchell D.G. Magnetic resonance imaging techniques in the pelvis // *Magn, Reson. Imag. Clin. North. Am.* - 1994. - Vol. 2, - P, 161-210,

132. Outwater E.K., Schiebler M.L., Owen R.S, et al. MD. Characterization of hemorrhagic adnexal lesions with MR imaging: Blinded reader study // *Radiology.* -1993. -Vol. 186. -P. 489-494.

133. Ozols R,F. Chemotherapy for ovarian cancer // *Seminars of Oncology*, -1999.-Vol. 26.-P. 14.

134. Parmu HK, Bristow RE, Cohade C, Fishman EK, Wahl RL. PET-CT in recurrent ovarian cancer: initial observations // *Radiographics.* -2004, -Vol. 24, №1.-P. 209-23.

135. Pannu HK, Cohade C, Bristow RE, Fishman EK, Wahl Rl, PET-CT detection of abdominal recurrence of ovarian cancer: radiologic-surgical

- correlation // *Abdom Imaging*, -2004, -Vol, 29, №3. -P. 398-403.
136. Park CM, Kim SH, Kim SH, Moon MH, Kim KW, Choi HJ. Recurrent ovarian malignancy: patterns and spectrum of imaging findings // *Abdomen Imaging*. - 2003, Vol. 28, №3,P, 404-15.
137. Perkins AC, Powell MC, Wastie ML, Scott IV, Hitchcock A, Worthington BS, Symonds EM. A prospective evaluation of OC125 and magnetic resonance imaging in patient with ovarian carcinoma // *EUR J Nucl Med*, 1990, Vol. 16, №4-6, P. 311-6.
138. Pietrzak K., Zielinski J., Bidzinski M. Evaluation of prognostic factors influencing the results of the treatment of patients with ovarian cancer // *Eur. J. Gynaecol. Oncology*. - 1997. -Vol. 18, №4.- P. 265-266.
139. Piver MS. Prophylactic oophorectomy: reducing the U.S. death rate from epithelial ovarian cancer. A continuing debate // *Oncologist*. -1996. -Vol. 1, №5.-P. 326-330.
140. Prayer L, Kainz C, Kramer J, Stiglbauer R, Schurawitzki H, Baldt M, Schima W, Poelzleitner D, Reinthaller A, Koelbl H, et al. CT and MR accuracy in the detection of tumor recurrence in patients treated for ovarian cancer//*Comput Assist Tomogr*, 1993, Vol. 17, №4, P. 626-32.
141. Ricke J, Sehouli J, Hach C, Harminen EL, Lichtenegger W, Felix R. Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer // *Eur Radiol*, 2003, Vol. 13, №5, P. 943-9.
142. Riedinger J.M., Coudert B., Barillot J. et al. // *Bull Cancer*. - 1997. - Vol. 84, №9.-P. 855-860.
143. Rinck P.A. *Magnetic Resonance in Medicine* // Blackwell scientific publish. - 4-th ed.- Oxford, 2001. -245 pp.
144. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK et al. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study // *Ann Oncol*. -1996; 7. -P.361-364.
145. Sanders RC, McNeil BJ, Finberg HJ, Hessel SJ, Siegelman SS, Alderson PO, Abrams HL. A prospective study of computed tomography and ultrasound in detection and staging of pelvic masses // *Radiology*. -1983. -Vol. 146, №2. -P. 439-42.
146. Sato K., Horiguchi M., Kimura M. et al. Primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. Special reference to the significance of bowel resection // *JPN J. Cancer Chemoth*. - 1989. - Vol. 16, №4. - P. 1070-1077.
147. Sehouli J, Mustea A, Konsgen D, Lichtenegger W. Conventional and experimental prognostic factors in ovarian cancer // *Zentralbl Gynakol*. -2004. -Vol. 126, №5.-P. 315-22.
148. Semelka RC, Lawrence P.H., Shoenut J.P. et al. Primary ovarian cancer: Prospective comparison of contrast-enhanced CT and pre- and postcontrast,

- fat-suppressed MR imaging, with histologic correlation // *J. Magn. Reson. Imaging.*-1993.-Vol.3.-P. 99-106.
149. Schwartz L.B., Panageas E., Lange R. et al. Female pelvis: Impact of MR imaging on treatment decisions and net cost analysis // *Radiology.* - 1994. -Vol. 192.-P. 55-60.
150. Silverman PM, Osborne M, Dunnick NR, Bandy LC. CT prior to second-look operation in ovarian cancer // *AJR Am J Roentgenol.*- 1988.- Vol. 150, №4.- P. 829-32.
151. Sugiyama T, Nishida T, Komai K, Nishimura H, Yakushiji M, Nishi H. Comparison of CA-125 assays with abdominopelvic computed tomography and transvaginal ultrasound in monitoring of ovarian cancer // *Int J Gynaecol. Obstet.*-1996.-Vol. 54, №3,P. 251-6.
152. Suzuki M., Ohwada M., Sekiguchi I. et al. Radical cytoreductive surgery with platinum-carboplatin and cisplatin chemotherapy for advanced ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* - 1999. - №9. - p. 54-60.
153. Takahashi K., Okada S., Ozaki T. et al. Diagnosis of pelvic endometriosis by magnetic resonance imaging using «fat-saturation» technique // *Fertil. Steril.* -1994.-Vol. 62.-P. 973-979.
154. Tammela J, Lele S. New modalities in detection of recurrent ovarian cancer // *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2004, Vol. 16, №1, P. 5-9.
155. Terasawa K, Sagae S. Prognostic factors of advanced ovarian cancer patients // *Nippon Rinsho.* -2004. -Vol. 62, Suppl 10. -P. 592-6.
156. Trimbos J.B., Bolis G. Guidelines for surgical staging of ovarian cancer // *Obstet. Gynecol. Surv.* - 1994. - Vol. 49. - p. 814-816.
157. Trimbos J.B., Parmar M., Vergote Let al. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trail L and adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trail: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* - 2003. -Vol. 95.-P. 105-112.
158. Trimbos J.B., Vergote I., Bolis G. et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer - adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer -Adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial // *J. Natl. Cancer Inst.* -2003.-Vol. 95.-P. 113-125.
159. Troiano R.N., McCarthy S. // *Semin. Ultrasound CT MR.* - 1994. - Vol. 15. -№1.-P.38-48.
160. Vaidya AP, Curtin JP. The follow-up of ovarian cancer // *Semin Oncol.* -2003. -Vol. 30, №3. -P. 401-12.
161. Van der Burg ME, Lammes FB, Verweij J. The role of CA 125 in the early diagnosis of progressive disease in ovarian cancer // *Ann Oncol.* -1990. -Vol. 1,№3.-P. 301-302.

162. Varpula M. Magnetic resonance imaging of female pelvic masses and local recurrent tumors at an ultra low (0.02 T) magnetic field: correlation with computed tomography // *Magnetic Resonance Imaging*.- 1993.- Vol. 11, №1.-P. 35-46.
163. Vergote I. Role of surgery in ovarian cancer: an update // *Acta Chir Belg*.-2004.-Vol. 104, №3.-P. 246-56.
164. Vincent T. De Vita, Jr. Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg. *Cancer: principles and practice of oncology*. Volume 2, - 6-th ed,- Philadelphia, 2001, -p. 1597-1633.
165. Wakabayashi Y, Ishida J, Kotake F, Hirose M, Kawana K, Abe K, Amino S, Negishi Y, Akiya K. The accuracy of CT and tumor markers in the detection of a recurrent ovarian carcinoma // *Gan No Rinsho*, 1989.- Vol. 35, №10.- P.-1127-31.
166. Wilder JL, Pavlik E, Straughn JM, Kirby T, Higgins RV, DePriest PD, Ueland FR, Kryscio RJ, Whitley RJ, Nagell J. Clinical implications of a rising serum CA-125 within the normal range in patients with epithelial ovarian cancer: a preliminary investigation // *Gynecol. Oncol.* -2003. -Vol. 89, №2. -P. 233-5.
167. Wu XF, Chen HZ, Han DF. Diagnosis and treatment of recurrent epithelial ovarian carcinoma// *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*.- 2003, Vol. 38, №11.-P, 664-6.
168. 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. -P. 1021.
169. Young R.C., Pecorelly S. Management of early ovarian cancer // *Sem. Oncol.*-1998.-Vol. 25.-P. 335.
170. Zakrzewska I. CA-125 antigen // *Postepy Hig Med Dosw.* - 2002. -Vol. 56, №1.-P. 29-38.
171. Zancha R., Kobiersk A. The value of serum CA125 for monitoring treatment of patient with ovarian cancer // *Przegl - lek.* -1995. - Vol. 52, №2. -P. 51-53.
172. Zanetta G, Rota S, Chiari S et al. The accuracy of staging: an impotent prognostic determinator in stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis //*Ann Oncol* 1998,9:1097-101.