

И.Ю. Давыдова, А.И. Карселадзе, В.В. Кузнецов, Л.А. Мещерякова

Хирургическое лечение рецидива серозной пограничной опухоли яичников

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Рецидивы серозных пограничных опухолей (СПОЯ) встречаются достаточно редко, и, вследствие этого, недостаточно изучены и представлены в литературе. Несмотря на очевидную относительную «доброкачественность» пограничных опухолей, течение и прогноз рецидивов СПОЯ может оказаться неблагоприятным. В статье изложены причины, влияющие на развитие рецидива СПОЯ, представлены различные варианты рецидивирования СПОЯ, методы их лечения. В данной публикации освещены факторы, влияющие на эффективность лечения, продолжительность жизни и прогноз заболевания. Статья иллюстрирована редким клиническим наблюдением многократного рецидивирования СПОЯ с благоприятным исходом.

Ключевые слова: серозная пограничная опухоль яичников, серозная атипически пролиферирующая опухоль, рак low grade, неинвазивные, инвазивные импланты, эндосальпингоз, псаммомные тельца, экстрагонадный рецидив серозной пограничной опухоли яичника

Введение

Диагноз «пограничные опухоли яичников» (ПОЯ) в последнее десятилетие стал встречаться все чаще. Увеличение частоты установленных диагнозов ПОЯ можно связать с усовершенствованием морфологической диагностики этой патологии. Серозные пограничные опухоли яичников (СПОЯ) — наиболее распространенная гистологическая форма ПОЯ. СПОЯ возникают преимущественно у женщин репродуктивного возраста, протекают у большинства больных относительно благоприятно. Однако у ряда больных может возникнуть рецидив заболевания, как в оставшемся яичнике, так и за его пределами, в брюшной полости. Появление рецидивных опухолевых узлов за пределами яичника меняет ход течения заболевания, клиническую картину и может снижать безрецидивную и общую выживаемость. Данный вопрос в отечественной и зарубежной литературе освещен мало из-за относительной редкости этой патологии и немно-

гочисленности случаев рецидивирования СПОЯ за пределами яичников. Практически не встречаются в публикациях результаты крупных исследований по изучению особенностей диагностики, клинического течения и лечения больных с рецидивами СПОЯ за пределами яичников. Не достаточно изученными являются вопросы выживаемости в данной группе больных, влияния рецидива на продолжительность жизни больных СПОЯ. До сих пор не было единого мнения клиницистов о тактике лечения больных данной группы. Спорным оставался вопрос возможности выполнения органосохраняющего лечения у больных с рецидивами СПОЯ. Не были достоверно установлены наиболее значимые прогностические признаки СПОЯ. Все эти вопросы были изучены в нашей многолетней работе и представлены в данной статье.

Понятие «пограничные опухоли яичников» (ПОЯ) впервые в литературе появилось с публикации Говарда Тейлора, который в 1929 г. дал характеристику данному виду новообразований и определил их как «условно злокачественные опухоли». Мнение ученого состояло в том, что, в отличие от злокачественных новообразований, «условно злокачественные опухоли» характеризовались относительно благоприятным течением и хорошим прогнозом, что касалось и распространенных стадий заболевания [1, 2].

Какие же морфологические особенности характерны для пограничных опухолей? Основными критериями ПОЯ являются: ядерная атипия, митотическая активность, ветвящиеся железистые комплексы, папиллярные разрастания и отсутствие стромальной инвазии (однако надо не забывать, что при ПОЯ может наблюдаться микроинвазия) [3–6]. ПОЯ составляют 15–20% всех эпителиальных новообразований яичников [7]. Более половины (53–65%) всех пограничных опухолей составляют серозные пограничные опухоли, несколько реже (32–43%) — муцинозные и только в 3–4% встречаются другие гистотипы пограничных опухолей — эндометриодные, светлоклеточные и пограничные опухоли Бреннера [8]. Серозные пограничные опухоли характеризуются тем, что у 30–40% пациенток являются двусторонними. Кроме того, у 30%

больных СПОЯ сопровождаются перитонеальными имплантатами [9–11]. По классификации ВОЗ 2014 г. серозные пограничные опухоли яичников (СПОЯ) подразделяют на серозную атипически пролиферирующую опухоль (серозную пограничную опухоль обычного типа — поверхностную или кистозную) и серозную пограничную опухоль микропапиллярного типа (неинвазивную микропапиллярную low grade серозную карциному) [2]. СПОЯ развиваются преимущественно у женщин репродуктивного возраста, наиболее часто в возрастном интервале от 30 до 40 лет. И, хотя, средний возраст заболевших составляет 40 лет, 30% больных СПОЯ составляют женщины моложе 30 лет [12, 13]. В отличие от рака яичников у большинства (80%) больных ПОЯ заболевание диагностируют при начальных (IA, IB) стадиях. Прогноз при пограничных опухолях благоприятный. Общая 10-летняя выживаемость у больных с I стадией СПОЯ составляет 90%, а у пациенток с III стадией — 60–70% [14–20]. В связи с тем, что СПОЯ в большинстве наблюдений развиваются у женщин репродуктивного периода, вопрос сохранения детородной функции стоит особенно остро. В настоящее время органосохраняющее лечение больных СПОЯ широко применяется во всем мире. Однако, чем меньше объем операции, тем больше вероятность развития рецидива СПОЯ в яичнике. Ведь остается часть яичника, в котором может быть остаточная опухоль или спустя годы зародиться серозная пограничная опухоль *de novo*. Но влияет ли объем первичной операции на риск возникновения рецидива за пределами яичников? На этот вопрос мы не нашли ответа в литературе и изучили его на нашем большом клиническом материале. По данным литературы, рецидивы после органосохраняющего лечения пограничных опухолей наблюдаются в 10–20% случаев, тогда как после радикальных операций возникают всего в 5% наблюдений. В 75% случаев речь идет о локализации рецидива в сохраненном яичнике. Поздние рецидивы, характерные для пограничных опухолей яичников, и возникающие спустя 5, 10, 15 и 20 лет после первичного лечения, по данным некоторых исследователей, не являются истинными рецидивами, а представляют собой пограничную опухоль, образовавшуюся *de novo* [21]. Как считают некоторые авторы, большинство рецидивных опухолей являются неинвазивными, однако в редких случаях (3–20%) способными трансформироваться в злокачественную опухоль. У больных без остаточной опухоли рецидивы развиваются в три раза реже (19%) по сравнению с больными с остаточной опухолью (66%), что влияет и на 5-летнюю выживаемость (выживаемость без остаточной опухоли 92%, с

остаточной опухолью 69%) [22–25]. Кроме того, негативным фактором в отношении рецидива является стадия заболевания, так при III стадии ПОЯ отмечается снижение выживаемости [26]. В исследовании du Bois A. и соавт. (2009) было продемонстрировано, что при карциномах low grade троакарные рецидивы возникают в 17% наблюдений. Что касается троакарных рецидивов при пограничных опухолях, то крупных исследований на эту тему нет. По данным du Bois экстрагонадные рецидивы возникали у 5% больных ПОЯ, которым выполнялась пангистерэктомия. При этом, возникновение рецидивов зависело от стадии заболевания: при I стадии рецидивы возникали всего лишь в 2%, а при II–III стадии — в 20% случаев [22]. Тем не менее, прогноз при рецидиве серозной пограничной опухоли, как отмечают авторы, благоприятный, в то время как при рецидиве карциномы low grade выживаемость может снижаться до 8% и быть в диапазоне от 8 до 73% в зависимости от стадии заболевания и наличия инвазивных имплантов [26, 27].

Цель исследования — изучить клинические аспекты экстрагонадных рецидивов серозных пограничных опухолей яичников, частоту их возникновения и причины, определить оптимальную тактику лечения и прогноз заболевания.

Материалы и методы

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проведен ретроспективный и проспективный анализ 405 больных серозными пограничными опухолями яичников (СПОЯ) за период с 1970–2013 гг.

Рецидивы серозных пограничных опухолей яичников развились у 37 (9,1%) больных. Рецидивами мы обозначили возврат заболевания за пределами яичников в различных отделах брюшной полости и обозначили их как внегонадные. В работе изучены клинические особенности течения СПОЯ, характеристики рецидивов болезни, возможности современного лечения и факторы прогноза.

Результаты

Несмотря на небольшую долю внегонадных рецидивов у больных СПОЯ (9,1%), обращает на себя внимание их неоднородность: разнообразие размеров, количества опухолевых узлов, локализации, наличия или отсутствия диссеминации. Также, изучив эту группу больных, мы обнаружили интересную особенность, отличающую рецидив серозных пограничных опухолей от рецидива рака яичников. Особенность заключается во времени возникновения рецидивной опухоли. Известно, что рецидивы рака яичников могут возникать в ближайшие месяцы после операции (через 3–6 мес и в более ранние сроки), а развитие поздних рецидивов при раке яичников (через 10–20 лет) — явление нехарактерное.

В наших наблюдениях рецидивы СПОЯ возникали в широком временном диапазоне от 6 мес до 25 лет и в среднем составляли 3–5 лет от первичного лечения.

У 54% больных СПОЯ рецидивы были диагностированы в течение первых 5 лет от начала лечения. Отмечались даже ранние рецидивы (6 мес–1 год после первичного лечения). Мы наблюдали достаточно многочисленную группу поздних рецидивов — 46%, время возникновения которых могло исчисляться десятками лет от операции. Примечательно, что у 8 (21,6%) больных рецидив СПОЯ был обнаружен через 11–15 лет, а у 5 (13,5%) пациенток рецидивная СПОЯ была выявлена через 16–25 лет после хирургического лечения. Рецидивы СПОЯ у большинства больных — 31 (83,8%) возникали однократно, у 5 больных — дважды, и у одной больной наблюдалось три эпизода рецидивирования СПОЯ. Межрецидивный период в случаях неоднократных рецидивов в среднем соответствовал 3–6 годам от предыдущей операции. Первый межрецидивный период наблюдался в интервале от 1 года до 4 лет, второй — от 1 года до 18 лет. Третий рецидив (в единственном наблюдении) произошел спустя один год после второй операции. Мы оценили влияние длительности межрецидивного периода СПОЯ на продолжительность жизни больных. Оказалось, что данный показатель не оказывал влияния на 5-летнее время без прогрессирования и продолжительность жизни ($p=0,887$).

Учитывая разнородность группы больных с рецидивами СПОЯ, все наблюдения были разделены на 3 группы в зависимости от типа рецидива. К 1-й отнесли локальные рецидивы, ко 2-й группе — мультифокальные и к 3-й — диссеминированные рецидивы. Локальные рецидивы, которые мы наблюдали у 23 (62,2%) пациенток, развивались в месте удаленного яичника. Эти рецидивные опухоли были преимущественно забрюшинными, брали начало между листками брюшины, в культе связок. Мультифокальные рецидивы мы наблюдали у 7 (18,9%) пациенток СПОЯ. Они были представлены множественными опухолевыми узлами, расположенными в различных отделах брюшной полости. Первопричиной их развития являлись множественные очаги имплантов СПОЯ, которые в дальнейшем развивались в серозную пограничную опухоль. Источником солитарных рецидивных опухолей, возникающих на брюшине или в жировой клетчатке, также являлись очаги имплантов. Кроме того, причиной мультифокальных рецидивов и диссеминации становились мультицентрические зачатки эндосальпингоза, которые трансформировались в серозную опухоль пограничного типа.

Троакарные рецидивы после лапароскопических вмешательств обнаружены всего лишь у 3 (8,1%) пациенток.

Отдельно необходимо выделить случаи выявления в рецидивной опухоли и диссеминатах клеток рака, не распознанного в первичной СПОЯ.

Возраст больных, у которых впоследствии развился внегонадный рецидив СПОЯ, в большинстве случаев был репродуктивным. Так, минимальный возраст на момент первой операции составил 18 лет, максимальный — 49 лет. Подавляющее большинство больных — 28 (75,7%) составляли молодые женщины до 40 лет. Статистически проанализирована зависимость возраста больных СПОЯ и продолжительность жизни с рецидивом СПОЯ. Из анализа следовало, что возраст больных на момент установления диагноза не влиял на 5-летнюю продолжительность жизни ($p=0,791$). По стадиям больные распределялись следующим образом: IA стадия — 12 (32,4%) больных, IB — 5 (13,5%) больных, II — 2 (5,4%) пациентки, III — 12 (32,4%) больных. У 6 (16,2%) больных стадия заболевания была неизвестна. Влияла ли стадия заболевания на дальнейшее прогрессирование и выживаемость? Наш опыт показал существующую зависимость.

Таблица 1. Безрецидивная выживаемость больных с рецидивами СПОЯ в зависимости от исходной стадии заболевания (n=37)

Стадия	5-летняя выживаемость, %	10-летняя выживаемость, %	Значение p
Неизвестна (n=6)	66,7	–	0,128
I (n=17)	92,9	84,4	
II (n=2)	50	50	
III (n=12)	44,4	22,2	

Как правило, рецидив у больных с I стадией СПОЯ был локальным, в зоне удаленных придатков матки. Несмотря на недостоверность данных ($p=0,128$), из-за небольшого числа наблюдений прослеживается явная тенденция к снижению выживаемости без прогрессирования у больных с первоначально III стадией заболевания (табл. 1). Ведь, как уже было отмечено, рецидивы развиваются из множественных очагов имплантов, которые позже трансформируются в серозную пограничную опухоль. Очень важным, на наш взгляд, было оценить влияние первоначального объема операции на вероятность возникновения экстрагонадных рецидивов СПОЯ. Кроме того, нам предстояло определить, предупреждает ли развитие рецидива выполнение пангистерэктомии? Оказалось, что нет, так как пангистерэктомия в нашем исследовании была выполнена подавляющему большинству — 30 (81%) больных с рецидивами

СПОЯ. Остальным 7 (19%) пациенткам были выполнены консервативные хирургические вмешательства — односторонняя аднексэктомия (4 больных), двусторонняя аднексэктомия (1 больная) и лапароскопическая резекция яичника (2 больные). Очевидно, что радикальные объемы хирургических вмешательств не предотвращали развития рецидива заболевания.

Интересным оказался факт, что у большинства пациенток, которым были выполнены консервативные хирургические вмешательства на 1 этапе лечения, рецидивов заболевания не возникло. Локализация рецидивной опухоли была разнообразной и представлена в табл. 2.

Таблица 2. Локализация рецидивных опухолевых узлов у больных СПОЯ, n=37

Признак	Частота обнаружения, абс. число (%)
Забрюшинное пространство	32 (86,5%)
Культа влагалища	16 (43,2%)
Мочевой пузырь	14 (37,8%)
Прямая кишка	11 (29,7%)
Культа шейки матки	7 (18,9%)
Параректальная клетчатка	5 (13,5%)

Как видно из табл. 2, наиболее часто — в 86,5% наблюдений рецидив развивался локально в забрюшинном пространстве, между листками брюшины, в культе связок. Всем пациенткам с рецидивом СПОЯ проводилось хирургическое лечение в НМИЦ им. Н.Н. Блохина. Операции в большинстве своем были эффективными и радикальными, часть из них носила комбинированный характер. Лишь в четырех наблюдениях операции были эксплоративными. Причиной их послужил тотальный канцероматоз (n=3) и опухолевый конгломерат (n=1), тесно спаянный с петлями тонкой и толстой кишки. Выполнение даже частичной циторедуктивной операции у них было признано невозможным. Все 4 пациентки умерли спустя 2–5 лет от опухолевой компрессии органов. Операции, выполненные в НМИЦ им. Н.Н. Блохина больным СПОЯ по поводу рецидива, зачастую были сложными комбинированными абдоминальными вмешательствами с резекцией смежных органов. Комбинированные операции наряду с удалением рецидивной опухоли включали следующие объемы: нефрэктомиию, резекцию нисходящей ободочной кишки, резекцию прямой кишки, правостороннюю гемиколэктомию, резекцию сегмента печени, резекцию сигмовидной кишки, спленэктомию, резекцию мочевого пузыря, резекцию подвздошной кишки. Трех больным была выполнена подвздошная лимфодиссекция, однако ни у одной из них опухоли в лимфоузлах обнаружено не было (табл. 3).

Таблица 3. Объемы и оптимальность операций у больных с рецидивом СПОЯ (n=37)

Объемы операций	Число больных
Комбинированные	6
Перитонэктомия	4
Резекция большого сальника	9
Экстирпация культи шейки матки	6
НАМП	2
Резекция культи влагалища	1
Обходной илеотрансверзоанастомоз	1
Подвздошная лимфодиссекция	3
Поясничная лимфодиссекция	1
Остаточная опухоль в малом тазу	4
Остаточная опухоль во всех отделах брюшной полости	4
Оптимальная циторедукция (в случаях диссеминации по брюшине)	3
Неоптимальная циторедукция (частичная перитонэктомия с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией)	1
Эксплоративная лапаротомия, биопсия опухоли	4

Как видно из табл. 3, объемы хирургических операций были разнообразными по объему и характеру, выходили за рамки гинекологических вмешательств и больше соответствовали сложным абдоминальным операциям. Не всегда удавалось излечить рецидив однократным хирургическим вмешательством. Повторные операции в связи со вторым и третьим рецидивом выполнялись 4 больным. Течение заболевания и прогноз были ассоциированы с гистологическим строением опухоли. Как выяснилось, не всегда рецидивная опухоль по гистологическому строению соответствовала первичной опухоли. Так, при первично установленном диагнозе СПОЯ в рецидивной опухоли обнаружены клетки рака у 7 больных. Данный факт мы расцениваем как морфологическую гиподиагностику первичной опухоли, что, скорее всего, обусловлено недостаточным количеством срезов удаленного препарата, сделанных для гистологического анализа. При морфологическом исследовании удаленной рецидивной опухоли у 30 пациенток рецидивная опухоль была представлена серозной пограничной цистаденомой/ цистаденопапилломой/ цистаденофибромой, а у 7 больных в рецидивной опухоли были обнаружены клетки рака.

Как показало наше исследование, появление в рецидивной опухоли клеток рака low grade является негативным фактором, ухудшающим прогноз 5- и 10-летней выживаемости почти в 3 раза (данные статистически достоверны).

На рис. 1 представлены кривые продолжительности жизни в зависимости от морфологии рецидивной опухоли.

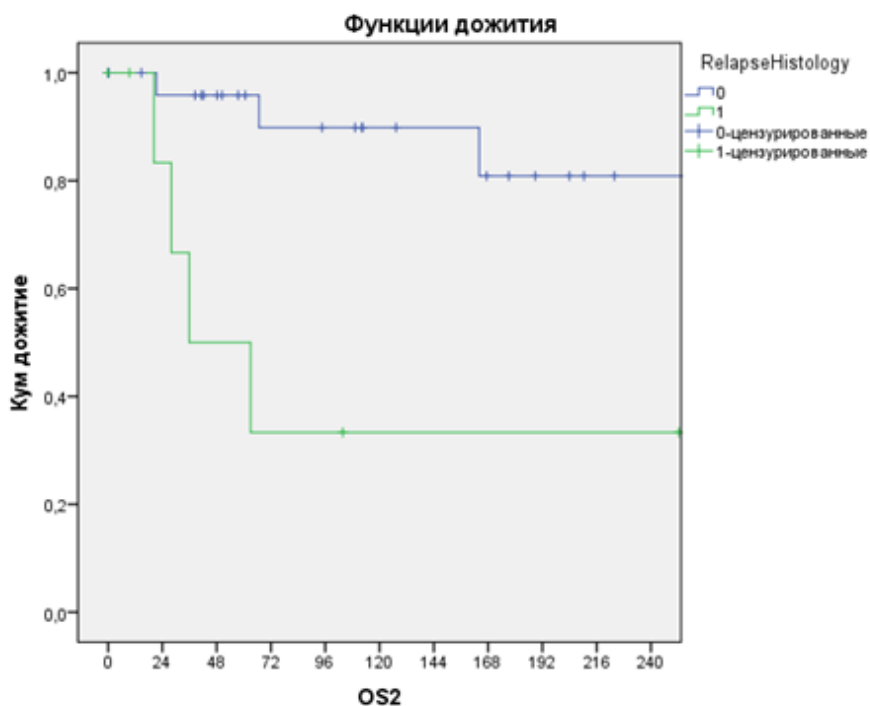


Рис. 1. Сравнительный анализ продолжительности жизни в зависимости от морфологии рецидивной опухоли (0 — СПОЯ, 1 — рак)

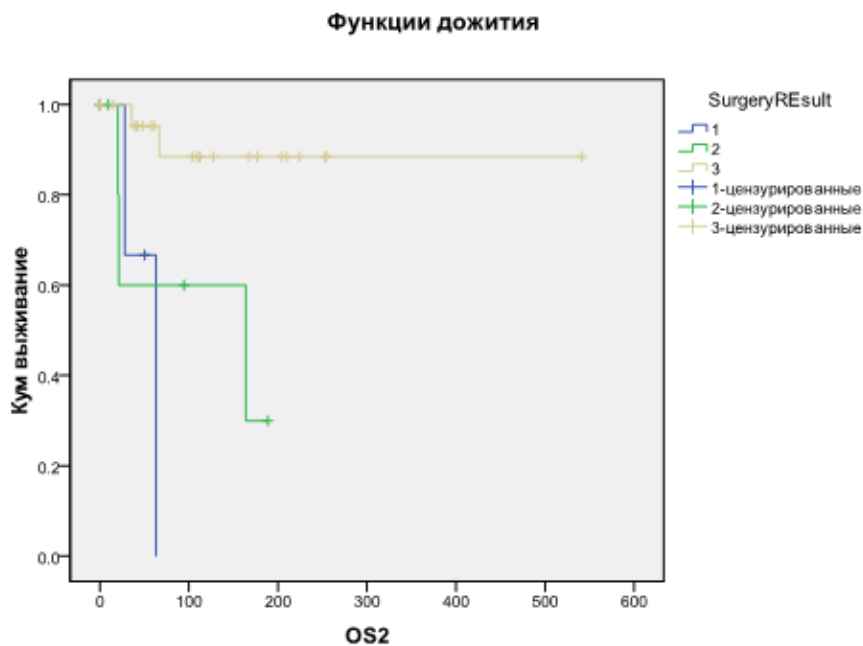


Рис. 2. Продолжительность жизни в зависимости от оптимальности операции у больных с рецидивом СПОЯ (1 — пробная, 2 — неоптимальная, 3 — оптимальная)

Присутствие клеток рака в рецидивной опухоли достоверно снижало 10-летнюю выживаемость в 3 раза.

Из представленного анализа следует, что морфология рецидивной опухоли оказывала статистически значимое влияние на продолжительность жизни ($p=0,002$). Присутствие клеток рака в рецидивной опухоли значительно ухудшает прогноз по сравнению с СПОЯ (10-летняя продолжительность жизни при наличии в реци-

дивной опухоли клеток рака составила 33,3%, пограничной опухоли — 89,8%).

Из вышесказанного следует помнить о важности тщательного морфологического исследования удаленной рецидивной опухоли при СПОЯ, выполнение большого числа срезов опухоли для гистологического исследования.

Следующий вопрос, на который нам бы хотелось ответить, касается объема операции при рецидиве СПОЯ и влияния его на выживаемость.

В большинстве наблюдений больные с рецидивами СПОЯ подвергались хирургическому лечению. В большинстве наблюдений (72,7%) объем операции заключался в удалении рецидивной опухоли. В этой группе больных рецидивные опухолевые узлы были солитарными и локализовались либо в малом тазу, либо (у 3 больных) в области лапароскопического рубца. Удаление рецидивных опухолевых узлов у этих больных приводило либо к полному излечению, либо к безрецидивному периоду, после которого следовало повторное рецидивирование, хирургическое лечение которого в объеме полной циторедукции приводило к полному излечению.

Наиболее сложной оказалась группа больных, которым выполнялись комбинированные вмешательства (15,2%), связанные с массивной диссеминацией и подрастанием опухоли к смежным органам. В большинстве случаев комбинированные объемы не являлись оптимальными. Поэтому выживаемость без прогрессирования (ВБП) в данной группе была крайне низкой (5-летняя ВБП — 25%). Анализ продемонстрировал, что объем операции статистически значимо влияет на ВБП ($p=0,013$). Наихудшие результаты (5-летняя ВБП — 25%) получены в группе комбинированных операций, наилучшие результаты (5-летняя ВБП — 77,4%) — в группе операций без резекции смежных органов. Полученные результаты можно объяснить тем, что не осложненные резекцией смежных органов циторедуктивные операции проводились больным с локальными рецидивами, которых в данной группе было 26 (70,3%), у двух из них с имплантами СПОЯ по брюшине малого таза (перитонэктомия не выполнялась). Такие операции, как правило, приводили в итоге к полному излечению пациенток, включая и больных, у которых произошел повторный локальный рецидив СПОЯ.

Фактор оптимально выполненной операции при рецидиве СПОЯ также ярко продемонстрировал достоверные различия и в общей выживаемости (рис. 2).

В результате анализа выявлены статистически значимые различия в продолжительности жизни в зависимости от оптимальности выполненной по поводу рецидива операции ($p=0,004$): наилучшие результаты имели пациентки, которым выполнялись оптимальные объемы. Неоптимальная циторедуктивная операция и эксплоративная лапаротомия имели приблизительно равные цифры продолжительности жизни. Подводя итог анализу накопленного в нашей клинике за несколько десятилетий опыта лечения больных СПОЯ с рецидивами, можно заключить: лечение больных с экстрагонадным рецидивом должно всегда быть хирургическим с оптимальной, а лучше полной

циторедукцией. Выполнять такое вмешательство следует только в высокоспециализированной онкологической клинике, обладающей достаточным опытом лечения СПОЯ и качественной хирургической подготовкой. Важным аспектом является тщательное морфологическое исследование всех удаленных тканей на большом числе срезов в условиях высококвалифицированного патологоанатомического отделения.

Как показал наш опыт, неоптимальные хирургические вмешательства при диссеминированных рецидивах не улучшили отдаленные результаты лечения. Из этого следует важный вывод: активный мониторинг состояния здоровья пациентки после первичного лечения СПОЯ с помощью простого метода УЗИ+СА-125 позволит исключить столь трагическую клиническую картину с диссеминацией рецидива СПОЯ и своевременно выполнить оптимальную циторедукцию. Кроме того, самым главным фактором успешного лечения такой сложной категории больных является фактор хирурга. Только в высокопрофессиональных медицинских учреждениях, где работают опытные хирурги, возможно добиться желаемого результата. Ведь если вспомнить, то полные циторедукции увеличивают продолжительность жизни больных как первичным раком яичников, так и с рецидивом злокачественной опухоли. А что касается пограничных опухолей, то данный фактор работает тем более бесспорно. Но, даже при наличии диссеминированного экстрагонадного рецидива СПОЯ, когда действительно невозможно выполнить полную циторедукцию, нельзя отказываться от хирургического вмешательства. Даже при заведомо неуспешной операции всегда важно получить морфологический материал рецидива. Им может оказаться карцинома low grade, а значит, и тактика лечения меняется, возрастает значение химиотерапии, гормонотерапии, таргетной терапии. Иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое исследования рецидивной опухоли обязательно позволят скорректировать тактику лечения.

В заключение приведем редкое клиническое наблюдение многократного рецидивирования СПОЯ и благоприятного исхода благодаря оптимально проведенным операциям. Пациентке А., 38 лет, по поводу серозной пограничной опухоли яичников III В стадии (импланты в большом сальнике) выполнена экстирпация матки с придатками в районном онкодиспансере по месту жительства. Через 4 года обнаружен рецидив заболевания. При обследовании (УЗИ брюшной полости) рецидивные опухоли локализовались в воронко-тазовой связке (2 см), брыжейке сигмовидной кишки (многокамерное образование 9 см), в дне мочевого пузыря. В НИИЦ

онкологии им. Н.Н. Блохина ей выполнена операция в объеме удаления рецидивных опухолей. Операция — без остаточной опухоли. Гистологическое заключение свидетельствовало о мультицентрических зачатках эндосальпингоза, которые трансформировались в серозную цистаденопапиллому пограничного типа. В большом сальнике наблюдались импланты СПОЯ на фоне эндосальпингоза. После операции химиотерапия не проводилась.

Через 6 лет вновь обнаружен второй рецидив в области культи влагалища слева размерами 5,5×4 см. Образование кистозно-солидной структуры располагалось между брыжейкой сигмовидной кишки и наружной подвздошной веной, инфильтрировало мочевой пузырь, тазовую брюшину, брыжейку сигмовидной кишки. Кроме того, наблюдалась диссеминация по париетальной брюшине, единичные опухолевые узлы размерами 0,5–0,8 см, белесоватый налет по куполам диафрагмы. В нашей клинике выполнена повторная операция; рецидивные опухолевые узлы удалены в полном объеме. После операции лекарственного лечения не проводилось. Больная находится под наблюдением более 10 лет без признаков прогрессирования заболевания.

Как видно из представленного наблюдения, при СПОЯ могут происходить неоднократные эпизоды рецидивирования, однако хирургическое лечение с оптимальной циторедукцией позволяет достичь полной клинической ремиссии даже у больных с рецидивирующим течением СПОЯ.

Обсуждение

Экстрагонадные рецидивы СПОЯ встречаются достаточно редко. По данным du Bois, только у 5% пациентов ПОЯ, которым выполнялась пангистерэктомия, возникали экстрагонадные рецидивы [22]. По нашим данным внегонадные рецидивы были выявлены у 9,1% больных СПОЯ и большинство из них (62,2%) были локальными. Локальные рецидивы имели более благоприятное течение и практически всегда излечивались, при условии, если в рецидивной опухоли не обнаруживались клетки рака.

Как и зарубежные авторы, так и мы отметили влияние стадии на дальнейшее развитие рецидива заболевания. Так, 10-летняя выживаемость у больных с I стадией ПОЯ составила 90%, а с III стадией — 60–70% [14–20]. По нашим же данным, безрецидивная выживаемость у больных с I стадией СПОЯ соответствовала 92,9%, а у пациенток с III стадией всего 44,4%. Очевидно низкие цифры выживаемости без прогрессирования у больных III стадией СПОЯ вовсе не свидетельствовали о неблагоприятном

прогнозе заболевания. Всем пациенткам с рецидивом СПОЯ выполнялось хирургическое вмешательство и эффективность лечения напрямую зависела как от оптимальности выполненной операции, так и от морфологии рецидивной опухоли. Так, 5-летняя выживаемость больных, которым были выполнены оптимальные объемы хирургического вмешательства, была высокой и соответствовала 95,2%, а у пациенток с неоптимальными операциями — всего 60%. Похожие результаты мы нашли и в литературе. По данным различных авторов, у больных без остаточной опухоли рецидивы случались в три раза реже (19%) по сравнению с больными с остаточной опухолью (66%), что влияло и на 5-летнюю выживаемость (выживаемость без остаточной опухоли 92%, с остаточной опухолью 69%) [22–25].

В то же время нами было отмечено, что объем первоначально выполненной операции не влиял на вероятность развития рецидива. Ровно так же длительность межрецидивного периода не оказала влияния на продолжительность жизни больных с рецидивом СПОЯ. Основопологающим фактором, оказывающим негативное воздействие на выживаемость, явился фактор морфологии рецидивной опухоли. Неудивительным оказалось то, что присутствие в рецидивной опухоли клеток рака резко снижало продолжительность жизни больных с 95,8 до 50% (5-летняя) и с 89,8 до 33,3% (10-летняя) соответственно.

Таким образом, как показало наше исследование, экстрагонадные рецидивы СПОЯ неоднородны по своей природе и причиной их возникновения могут служить различные факторы: техническая погрешность, мультицентричные зачатки эндосальпингоза или имплантов и, в очень редких случаях, port site рецидивы. Хирургическое лечение является основным и единственным методом лечения рецидивов СПОЯ. Химиотерапия в лечении как первичной СПОЯ, так и рецидива заболевания независимо от его распространенности и выраженности диссеминации неэффективна. Кроме того, оптимальные хирургические вмешательства, как правило, позволяют полностью излечить больных.

Выводы

Экстрагонадные рецидивы СПОЯ возникают у больных независимо от объема первоначальной операции.

Особенностью экстрагонадного рецидивирования СПОЯ является потенциальная возможность возникновения рецидива как через 1 год после операции, так и спустя 15–25 лет после первоначального лечения.

Лечение рецидивов СПОЯ всегда должно быть хирургическим. Химиотерапия неэффективна как при первичных СПОЯ независимо от стадии заболевания, так и при рецидивах вне зависимости от степени распространения опухолевого процесса.

При локальном рецидиве обязательно следует рассматривать возможность выполнения органосохраняющей повторной операции, позволяющей сохранить молодой женщине репродуктивную функцию.

При экстрагонадном рецидиве СПОЯ необходимо стремиться к выполнению полной циторедукции с последующим тщательным морфологическим исследованием удаленных тканей.

Для оптимизации лечения рецидивов СПОЯ всем больным после первичной циторедукции следует помнить о необходимости постоянного динамического мониторинга с помощью ультразвукового исследования.

Применение повторных операций необходимо больным с рецидивирующим течением СПОЯ. При этом, если в опухолевый процесс не вовлечены органы репродуктивной системы, то операции могут быть органосохраняющими.

Основополагающим в диагностике рецидива СПОЯ является морфологический метод. Крайне важно морфологом экспертного уровня дать правильную оценку рецидивной опухоли и выявить в ней клетки рака, если таковые имеются.

Всегда следует помнить, что ошибки морфолога у больных СПОЯ зачастую приводят к тактическим ошибкам и трагическим последствиям, определяя неблагоприятный прогноз.

Фактор хирурга в лечении рецидива СПОЯ является основополагающим. Привлечение абдоминальных хирургов, проктологов, урологов в сложных ситуациях помогает оптимизировать лечение и достичь эффективных результатов и высокой выживаемости больных с рецидивом СПОЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Taylor HC. Malignant and semimalignant tumors of the ovary // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1929;48:204–230.
2. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. IARS: Lyon, 2014.
3. Lodhi S, Najam S, Pervez S. DNA ploidy analysis of borderline epithelial ovarian tumours // *J. Pak. Med. Assoc.* 2000;50(10):349–351.
4. Scully R.E, Young RH, Clement PB. Tumor like lesions. Tumors of the ovary and maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1998:443–444.
5. Shih IeM, R.J. Kurman RJ. Molecular pathogenesis of ovarian borderline tumors: new insights and old challenges // *Clin. Cancer Res.* 2005;11(20):7273–7279.

6. Shim SH, Kim SN, Jung PS et al. Impact of surgical staging on prognosis in patients with borderline ovarian tumours: a meta-analysis // *Eur. J. Cancer.* 2016;54: 84–95.
7. Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary // *Am J Clin Pathol.* 2005;123(Suppl.):13–57.
8. Lenhard MS, Mitterer S, Kümper C. Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145:189–94. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.04.031> PMID: 19477060
9. Lalwani N, Shanbhogue AK, Vikram R. Current update on borderline ovarian neoplasms AJR // *Am J Roentgenol.* 2010;194(2):330–6. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3936> PMID: 20093592
10. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin // *Int J Gynecol Pathol.* 2004;23:41–44. <https://doi.org/10.1097/01.pgp.0000101080.35393.16>
11. Sherman ME, Mink PJ, Curtis R. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis // *Cancer.* 2004;100:1045–52. <https://doi.org/10.1002/cncr.20080> PMID: 14983501
12. Ayhan A, Akarin R, Develioglu O et al. Borderline epithelial ovarian tumors // *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynecol.* 1991;31(2):174–176.
13. Goldman TL, Chalas E, Chumas J et al. Management of borderline tumors of the ovary // *South. Med. J.* 1993;86(4):423–425.
14. Jimenez AM, Miralles Pi RM, Sanchez AE et al. Ovarian tumors of low malignant potential (borderline). A retrospective study of 31 cases // *Eur. J. Gynaec. Oncol.* 1994;15(4):300–304.
15. Jones MB. Borderline ovarian tumors: current concepts for prognostic factors and clinical management // *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(3):517–25. <https://doi.org/10.1097/00003081-200609000-00011> PMID: 16885658
16. Lalwani N, Shanbhogue AK, Vikram R. Current update on borderline ovarian neoplasms // *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(2):330–6. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3936> PMID: 20093592
17. Bostwick DG, Tazelaar HD, Ballon SC. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy: a clinical and pathologic study of 109 cases // *Cancer.* 1983;58:2052–64 PMID: 3756820
18. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential // *Gynecol Oncol.* 1992;47:150–8. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(92\)90099-5](https://doi.org/10.1016/0090-8258(92)90099-5) PMID: 1468692
19. Rimán T, Dickman PW, Nilsson S. Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case — control study // *Gynecol Oncol.* 2001;83:575–85. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6451> PMID: 11733975
20. Nikrui N (1981) Survey of clinical behavior of patients with borderline tumors of the ovary // *Gynecol Oncol.* 1981;12:107–19. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(81\)90102-5](https://doi.org/10.1016/0090-8258(81)90102-5) PMID: 6268484
21. Ortiz BH, Ailawadi M, Colitti C et al. Second primary or recurrence? Comparative patterns of p53 and K-ras mutations suggest that serous borderline ovarian tumors and subsequent serous carcinomas are unrelated tumors // *Cancer Res.* 2001;61(19):7264–7267.

22. Du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, Harter P. Borderline tumors of the ovary — a systematic review // Geburtsh. Frauenheilk. 2009;69:807–833.
23. Du Bois A, Trillsch F, Mahner S et al. Management of borderline ovarian tumors // Annals of Oncology. 2016;27 (Suppl. 1):i20–i22. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw090>
24. Trillsch F, Mahner S, JRuetzel JD et al. Clinical management of borderline ovarian tumors // Expert Rev. Anticancer Ther. 2010;10(7):1115–1124.
25. Trope C, Davidson B, Paulsen T et al. Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms «the state of the art» // Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2009;30(5):471–482.
26. Crispens MA, Bodurka D, Deavers M et al. Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential // Obstet. Gynecol. 2002;99(1):3–10.
27. Давыдова И.Ю. Серозные пограничные опухоли яичников (клинико-морфологические особенности, лечение, прогноз). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018.

Поступила в редакцию 03.03.2021 г.

*I.Iu. Davydova, A.I. Karseladze, V.V. Kuznetsov,
L.A. Meshcheriakova*

Surgical treatment of recurrent borderline serous ovarian tumor

FSBI «N.N. Blokhin national medical research center of oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Recurrences of serous borderline tumors (PCOS) are quite rare and, as a result, have not been sufficiently studied and presented in the literature. Despite the obvious relative «benignity» of borderline tumors, the course and prognosis of recurrent PCOS may be unfavorable. The article describes the reasons influencing the development of recurrence of PCOS, presents various options for recurrence of PCOS, methods of their treatment. This publication highlights the factors influencing the effectiveness of treatment, survival and prognosis of the disease. The article is illustrated with a rare clinical observation of multiple recurrence of PCOS with a favorable outcome.

Key words: serous borderline ovarian tumor, serous atypically proliferating tumor, low grade ovarian tumor, implants, endosalpingosis, psammoma bodies, extragonadal recurrence of serous borderline ovarian tumor