

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

(обзор литературы)

А.Д. Сааданбекова – соискатель

В этиологии рака яичника важную роль играют факторы внешней среды, наследственность, а также гормональные расстройства.

Ключевые слова: рак яичников; классификация; лечение.

Ежегодно в мире регистрируется более 165 тыс. новых случаев рака яичника (РЯ) и более 100 тыс. смертей (данные Международного агентства по изучению рака). Наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости в северной части Европы и в Северной Америке – более 12 случаев на 100 тыс. женщин [1].

В России ежегодно рак яичников выявляют более чем у 11 тыс. женщин (10,17 на 100 тыс.). Прирост заболеваемости в России за последние 10 лет составил 8,5% [2, 3]. По сводным данным популяционных раковых регистров стран

Европы, однолетняя выживаемость больных раком яичников составляет 63%, 3-летняя – 41%, 5-летняя – 35%. За последнее десятилетие в Европе отмечается увеличение 5-летней выживаемости на 3% (с 32 до 35%), в США – на 4% (с 36 до 39%). Но этот прогресс связан не столько с улучшением диагностики, сколько с совершенствованием химиотерапии (появлением новых лекарственных препаратов, улучшением комбинаций для лечения, снижением побочных эффектов) и хирургической техники [4–7].

Цель исследования: изучение вопросов диагностики, классификации, прогноза и лечения при раке яичников по данным доказательной медицины и основных литературных источников.

Этиология и патогенез. Среди этиологических факторов развития РЯ выделяют: внешние, наследственные факторы и эндокринные нарушения (роль овуляции как провоцирующего момента). При спорадическом РЯ риск заболевания равен 0,1%, а при наличии мутации гена BRCA 1 возрастает до 40–60%; при мутации гена BRCA 2 – до 20% [6]. Эти повреждения генома встречаются у 10–20% женщин в популяции. До сих пор механизм канцерогенеза рака яичников до конца не ясен: пути передачи “сигналов” трансформации клеток раскрыты, но лишь частично, выявлены некоторые рецепторы факторов роста (RAS, AKT-2, P13-киназы, EGF-R, ERB-B2) и выделены гены-супрессоры (p53, DAB2, NOEY2, LOT1).

Классификация. Предложена следующая гистологическая классификация злокачественных опухолей яичников (ВОЗ, МКБ-О, 1990). Подавляющее большинство больных – около 85% страдают эпителиальными формами опухолей. К ним относятся, прежде всего, серозные опухоли (злокачественные – аденокарцинома, папиллярная аденокарцинома, папиллярная цистаденокарцинома, поверхностная папиллярная аденокарцинома, аденокарцинофиброма). Различают также пограничные (опухоли яичников без признаков инвазии, но с элементами пролиферации, атипии ядер и наличием митозов): кистозная опухоль, папиллярная кистозная опухоль, поверхностная папиллярная опухоль, аденофиброма, цистаденофиброма.

Другой большой группой являются муцинозные опухоли, эндоцервикально- и кишечного типа. Несколько реже встречаются эндометриоидные, светлоклеточные (мезонефроидные), переходно-клеточные (Бреннера),

плоскоклеточные и смешанные эпителиальные опухоли. Принята также клиническая классификация по системе TNM и FIGO (Международная Федерация акушеров и гинекологов).

Клиническая классификация рака яичников

FIGO	TNM	
Стадия I		<i>Опухоль ограничена яичниками</i>
Ia	$T_{1a} N_0 M_0$	Поражен один яичник
Ib	$T_{1b} N_0 M_0$	Поражены оба яичника
Ic	$T_{1c} N_0 M_0$	Повреждение капсулы опухоли или наличие асцита
Стадия II		<i>Опухоль в пределах малого таза</i>
IIa	$T_{2a} N_0 M_0$	Поражение матки и маточных труб
IIb	$T_{2b} N_0 M_0$	Распространение на другие структуры малого таза
IIc	$T_{2c} N_0 M_0$	Асцит или в смывах есть клетки рака
Стадия III		<i>Опухоль выходит за пределы малого таза, но остается в пределах брюшной полости, могут быть поражены регионарные лимфатические узлы</i>
IIIa	$T_{3a} N_0 M_0$	Микроскопические перитонеальные метастазы
IIIb	$T_{3b} N_0 M_0$	Макроскопические перитонеальные метастазы до 2 см
IIIc	$T_{3c} N_0 M_0$	Макроскопические перитонеальные метастазы более 2 см, асцит, поражение регионарных л/у
Стадия IV	$T_{1-3} N_1 M_1$ $T_{1-3} N_0 M_1$	<i>Отдаленные метастазы и/или метастатический плеврит</i>

Критерий N означает регионарные лимфатические узлы, N_x – недостаточно данных для оценки состояния, N_0 – нет признаков метастатического поражения, N_1 – наличие поражения регионарных лимфатических узлов метастазами, M – отдаленные метастазы, M_x – недостаточно данных для оценки состояния, M_0 – нет признаков отдаленных метастазов, M_1 – наличие отдаленных метастазов.

Диагностика рака яичников. Клинические симптомы заболевания не носят специфический характер, болезнь начинается бессимптомно, поэтому 75–80% больных обращаются к врачу при распространенном процессе, т.е. при III и IV стадиях заболевания. Из скрининговых тестов для ранней диагностики рекомендованы: УЗКТ малого таза с применением вагинального датчика и исследование маркера СА-125 [6].

Обследование первичных больных раком яичников включает: осмотр шейки матки и влагалища в зеркалах; ректо-вагинальный осмотр; пальпацию лимфатических узлов; определение уровня маркера СА-125 [1, 8–10, 14, 15]; ультразвуковую томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства; ирригоскопию, гастроскопию, цистоскопию; Rg-графию грудной клетки; радиоизотопное исследование функции почек; определение биохимических и клинических показателей крови и мочи [1, 6–8, 11–13]. По показаниям: компьютерную томографию, в/в урографию, лапароскопию, сканирование костей скелета [7, 12, 14–16].

Окончательный диагноз устанавливается на основании морфологического исследования в соответствии с гистологической классификацией ВОЗ.

Лечение. При лечении больных раком яичников применяются 3 основных метода: хирургический, лекарственный и лучевой.

Хирургический метод. Если по результатам бимануального, ультразвукового, рентгенологического и инструментальных исследований нет противопоказаний, все первичные больные раком яичников на I этапе подлежат хирургическому лечению. Объем операции определяется в зависимости от распространенности процесса. Операция включает удаление придатков матки на стороне поражения опухолью, резекцию контралатерального яичника, удаление большого сальника, взятие смывов и биопсии с брюшины таза, латеральных каналов и диафрагмы. При локальных рецидивах (наличие одиночных солидных или кистозно-солидных подвижных опухолей без диссеминации по брюшине) проводится повторная циторедуктивная операция. По экстренным медицинским показаниям (кишечная непроходимость, кровотечение) – паллиативные операции.

Химиотерапия. Можно не проводить адъювантную химиотерапию при Ia стадии высокодифференцированной серозной, муцинозной или эндометриоидной аденокарциноме и диплоидности опухоли [3]. В этом случае пациентка должна наблюдаться не реже 1 раза в 2 месяца.

В качестве 1-й линии химиотерапии могут применяться несколько режимов. Это, в основном, паклитаксел и цисплатин с повторением курсов через 3–4 нед. При этом, эффективность равна 60–77%, частота полных ремиссий – 31–51%, а медиана безрецидивной выживаемости – 12–18 мес. Существуют также схемы с карбоплатиной, циклофосфаном и доцетакселом.

Лучевая терапия. Традиционно лучевая терапия (ЛТ) при распространенном раке яичников применяется как дополнительный метод лечения пациенток с опухолями, резистентными к химиотерапии. У больных с частичным эффектом от химиотерапии лучевая терапия также дает возможность улучшить результаты лечения. Этот метод может быть полезен и для паллиативного лечения инкурабельных больных с большими тазовыми опухолями или отдаленными метастазами.

При планировании облучения всего живота должны соблюдаться общие принципы: необходимо применять открытые поля, позволяющие адекватно охватывать всю брюшную полость; параллельные встречные поля, позволяющие уменьшать дозу с помощью блоков на области с высоким риском тяжелых осложнений; высокоэнергетическое фотонное излучение с вариацией доз в объеме не более 5%; суммарная доза на живот должна составлять 22,5–30 Гр, разовая – 1–1,5 Гр. Тазовые поля следует уменьшать, дополнительно подводя на таз дозы до 45–50 Гр при 1,8–2 Гр за фракцию; рутинное использование парааортального буста не рекомендуется, так как частота осложнений увеличивается; блок на печень выводится таким образом, чтобы на правую часть диафрагмы подводилась доза 30 Гр; с помощью блоков и экранов ограничивать дозу на почки до 18–20 Гр.

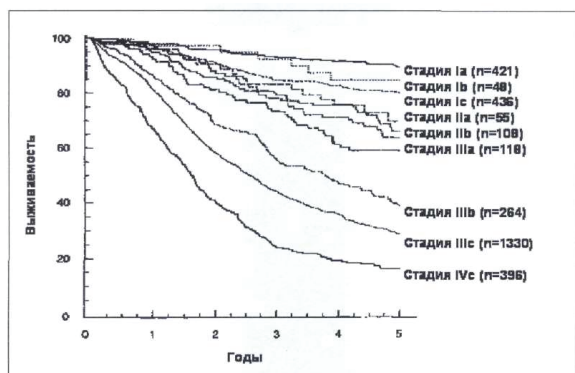
Возможные осложнения лучевой терапии: повышение температуры, потеря веса, тошнота, рвота, диарея, общая слабость, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, базальные пневмониты. Эффект после ЛТ должен быть оценен через месяц, во время лечения может повышаться уровень СА-125, который снижается только через 2–3 месяца после окончания лечения.

Показаниями к **иммунотерапии** являются полисерозиты (асцит или плеврит) при рецидивах РЯ или прогрессировании заболевания после комбинированного или комплексного лечения.

Паллиативное лечение. Пациентки с распространенным РЯ, у которых отмечено прогрессирование заболевания после комбинированного лечения, могут получать симптоматическое ле-

чение, химиотерапию “спасения” или иммунотерапию. Прогрессирование рака яичников обычно сопровождается клиническими симптомами, связанными с обширной диссеминацией опухоли по брюшине и накоплением асцита: вздутие живота и чувство распирания, анорексия, тошнота, рвота и одышка. При большом разнообразии клинических проявлений прогрессирования РЯ подчас возникают симптомы, от возможности коррекции которых зависит не только самочувствие и общее состояние, но часто и качество жизни больных. Проведение симптоматической терапии не только дает прямой эффект для incurable больных, но также влияет на эмоциональное состояние.

Отдаленные результаты лечения напрямую зависят от стадии заболевания (см. рисунок).



Выживаемость больных РЯ
в зависимости от стадии
(Heintz A.M., Odicino F., Maisonneuve P. et al.
Рак яичников. FIGO. Ежегодный отчет
FIGO // J. EpidBiostat 6:107-138, 2001).

Факторы прогноза. В настоящее время схема лечения больных РЯ подбирается индивидуально с учетом основных прогностических факторов. Наиболее важны 3 независимых показателя: 1) стадия заболевания; 2) степень дифференцировки опухоли и 3) объем остаточной опухоли. Основываясь на этих независимых факторах прогноза, можно выделить 3 прогностические группы больных (по развитию рецидивов): с низким риском (I стадия и высокодифференцированная опухоль), промежуточным риском (I и II стадии, дифференцировка опухоли G2 и G3; IIIa стадия и высокодифференцированная опухоль), высоким риском (II стадия с низкодифференцированной опухолью, III, IV стадии).

После циторедуктивных операций больным, входящим в группу высокого риска, проводят 6–8 курсов полихимиотерапии. В группах про-

межуточного и высокого риска нередко применяется мультимодальная тактика лечения. После стандартного числа курсов химиотерапии эффект оценивается повторно, и определяются группы больных для возможного облучения области таза или всей брюшной полости, могут применяться повторные хирургические вмешательства и химиотерапия.

Таким образом, обзор литературных данных показал, что имеются определенные трудности в диагностике и лечении рака яичников. В первую очередь, они связаны с самой биологией опухоли, выраженным характером метастазирования, неблагоприятным прогнозом и неудовлетворительными результатами выживаемости.

Литература

1. Inoue M., Fujita M., Nakazawa A. C A 19-9, C A 125, carcinoembryonic antigen and tissue polypeptide antigen in differentiating ovarian cancer from benign tumors // *Obstet-Gynecol.* – 1992. – V. 79(3). – P. 434–440.
2. Аксель Е.М., Козаченко В.П., Ушакова Т.Н. Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. – М., 2001. – С. 4–9.
3. Голотина Л.Ю. Современные подходы к диагностике и совершенствованию методов лечения рака яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2002.
4. Сидоренко Ю.С., Максимова К.А., Голотина Л.Ю. Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников. – Великий Новгород, 2001. – С. 58–61.
5. Аишафян Л.А., Харченко К.В. Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии. – Томск, 2002. – С. 18–20.
6. Bourne T.H., Reynolds K., Campbell S. Ovarian cancer screening // *Curr-Opin- Radiol.* – 1991. – V. 3 (2). – P. 216–224.
7. Leung T.N., Yuen P.M., Yang W.T. Laparoscopic ultrasound evaluation of ovarian lesions: is it better // 6 th Ann. Congress of the int. Society Gyn. Endoscopy. – Singapore. – 1997. – P. 23.
8. Percins A.C., Powel M.C. et al. A prospective evaluation of CA 125 and magnetic resonance imaging in patient with ovarian carcinoma // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1989. – Vol. 16. – P. 311–316.
9. Tingulstad S., Hagen B., Skjeldestad F.E., et al. Evaluation of risk of malignancy index baser on serum C A 125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses // *Brit. J. Obst. Gyn.* – 1996. – Vol. 103. – P. 826–831.

10. *Sugiyama T, Nishida T, Komai K, Nishimura H, et al.* Comprison of CA 125 assays wits abdominopelvic computed tomograchy and transvaginal ultrasound in monitoring of ovarien cancer // *Int. Gyn. Obstet.* – 1998. – Vol. 54. – №3. – P. 251–256.
11. *Серов В.Н., Кудрявцева Л.И.* Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. – М.: Триада-Х, 1999. – 149 с.
12. *Togashi K., Konishi J.* Magnetic resonance imaging in the evaluation of gynecologic malignancy // *Magn. Reson. Q.* – 1990. – Vol. 6. – P. 250–275.
13. *Ruhlmann C., Vetrano R., Gonzales D., et al.* Comparion of laparoscopic versus convertional treatment of ovarian endometrioma // *J. AAGL.* – 1996. – Vol. 3. – №4. – P. 44.
14. *Стручкова Н.Ю., Медведев М.В., Зыкин Б.И.* Возможность доплерографии в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей яичников // *Ультразвуковая диагностика.* – 1998. – №3. – С. 5–15.
15. *Торчинов А.М., Умаханова М.М., Исаев А.К., Муртазаев А.М.* Современные методы диагностики доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников // *Сб. научных трудов к 60-летию ГКБ №13 “Актуальные вопросы практической медицины”.* – М.: РГМУ, 2000. – С. 253–263.
16. *Turner D.* De la Vina Surgicenter. New laparoscopic ultrasound-videoinstrumentation // *J. AAGL.* – 1996. – Vol. 3. – № 4. – P. 60.