

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

Проф. А. А. МИХАНОВСКИЙ, канд. мед. наук О. В. СЛОБОДЯНЮК

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

Представлены литературные данные по диагностике и лечению больных раком яичников. Проанализированы основные методы лечения.

Ключевые слова: рак яичников, хирургическое лечение, химиотерапия.

В начале третьего тысячелетия рак яичников (РЯ) остается одним из самых тяжелых онкологических заболеваний. Занимая по заболеваемости третье место в онкогинекологической патологии, РЯ является ведущей причиной смерти у онкологических больных [1]. В структуре онкологической заболеваемости опухоли яичников занимают 5–7-е место, составляя 4–6% среди злокачественных опухолей у женщин [2].

Целью проведенного обзора литературы было изучение современных аспектов диагностики и лечения рака яичников.

По данным отделения гинекологии Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН, 5-летняя выживаемость больных с I стадией заболевания составила 75,2%, со II стадией — 41,1%, с III — 35,0%, с IV — 17% [цит. по 2]. По данным Международной федерации акушеров-гинекологов (1998), основанном на 10912 наблюдениях РЯ из 100 онкологических центров мира, к началу первичного лечения 64% пациенток уже имеют поздние стадии заболевания, при этом пятилетняя выживаемость больных всех стадий не превышает 69%, а при III–IV стадиях колеблется в разных странах от 5 до 24% [цит. по 3].

В Украине заболеваемость РЯ составляет 16,4 на 100 000 населения, а смертность — 9,8 на 100 000 населения [4].

Возрастной диапазон заболевших РЯ колеблется в рамках 40–60 лет и более. Пик заболеваемости в Украине приходится на возраст 60–64 года [3, 5]. Наибольшую по составу и характеру поражения группу составляют эпителиальные опухоли. К ним относятся серозные, муцинозные, эндометриоидные, светлоклеточные, смешанные эпителиальные, неклассифицируемые эпителиальные опухоли, опухоль Бреннера и недифференцированная карцинома [5].

В настоящее время уже нет сомнений в том, что в основе злокачественных новообразований (в том числе и РЯ) лежат повреждения генетического аппарата в герминальной (половой) и соматической клетках, делающие эти клетки чувствительными к воздействию внешнесредовых канцерогенных факторов, способных запустить процесс малигнизации. В зависимости от того, в какой клетке

произошла первоначальная мутация — половой или соматической, рак может быть наследственным или спорадическим [6].

Фундаментальными работами, посвященными выявлению наследственных форм РЯ и генетической гетерогенности, явились работы Н. Lynch, в которых он констатировал, что примерно 18% онкологических больных в семейном анамнезе имеют родственников, пораженных раком различной локализации, особенно органов женской репродуктивной системы [цит. по 7].

Одним из значительных достижений молекулярно-генетических исследований наследственных форм РЯ и грудной железы явилось открытие генов BRCA1 (Brest cancer associated gene) и BRCA2, герминальные мутации которых, по-видимому, обуславливают наследственное предрасположение к этим новообразованиям [8, 9]. Предполагалось, что синдром наследуемого РЯ хотя бы отчасти является результатом доминантного аутосомного наследования рецессивного гена с высокой пенетрантностью. В 1990 г. на длинном плече 17-й хромосомы был картирован первый ген, претендующий на роль гена-супрессора при раке грудной железы и яичников, BRCA1. Ген BRCA1 расположен в локусе 17q21. Есть версии, что BRCA1 вовлечен в процессы регуляции транскрипции клеточного деления, индукцию апоптоза, репарацию и рекомбинацию ДНК, поддержание стабильности генома [10–12]. Изучение экспрессии BRCA1 также подтверждает предположение об участии этого гена в регуляции клеточного роста и/или дифференцировки [13].

Ассоциация экспрессии BRCA1 как с пролиферацией клеток, так и с их дифференцировкой, дает основание предположить, что BRCA1 участвует в регуляции генетической программы, обеспечивающей конечную дифференцировку клеток и возможность сохранения их фенотипа [14, 15]. Участку, ассоциированному с наследованием гена BRCA2, на физической карте соответствует район 13q12-13. В этой области 13-й хромосомы была отмечена частая потеря гетерозиготных аллелей при спорадических случаях рака грудной железы и РЯ [16].

При спорадических опухолях яичников обнаружен высокий процент мутаций генов p53 (от

29 до 79%), повышенная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста (9–17%), экспрессия генов Her2/neu (16–32%) и активация гена Ki-ras [17].

Ранняя диагностика РЯ трудна, так как на начальных этапах заболевание не имеет патогномичных клинических симптомов. Это приводит к тому, что у 70% больных заболевание диагностируется в поздних стадиях. Прогрессирование РЯ происходит преимущественно за счет диссеминации по брюшине. Этим объясняется малосимптомное течение заболевания на ранних стадиях.

Обследование первичных больных РЯ проводится согласно Рекомендациям Международного противоракового союза (UICC) для уточняющей диагностики и мониторинга больных РЯ.

В настоящее время в клинике с целью ранней и дифференциальной диагностики широко применяется определение у больных с опухолями яичников опухолеассоциированного маркера СА-125 (Cancer Antigen-125). Впервые моноклональные антитела к этому антигену были получены и описаны в 1981 г. R. C. Bast и соавт. [18]. Дискриминационным уровнем принято считать 35 Ед/мл. В процессе эмбриогенеза СА-125 экспрессируется клетками эпителия серозных оболочек плода и их производными, а также обнаруживается в эпителии целома, экстракте плаценты. У взрослых людей сохраняется незначительная экспрессия белка в тканях, производных серозных оболочек плода — в мезотелии брюшины и плевральных полостях, в перикарде, эндометрии, в эпителии маточных труб и эндоцервиксе. При этом в сыворотке крови значения этого маркера близки к нулю [19].

Повышение уровней СА-125 в сыворотке крови характерно не только для опухолевого поражения яичников. Описаны случаи положительных реакций на этот маркер у больных острым гепатитом, панкреатитом, перитонитом, туберкулезом, при выпотах различной этиологии, эндометриозе, во время менSTRUации [19–22].

При исследовании сывороток крови больных I стадией заболевания показатели СА-125 не отличались от нормы и составляли в среднем 28,8 Ед/мл, что свидетельствует о сомнительности применения теста у этих больных с целью ранней диагностики. Начиная со II стадии заболевания уровень маркера значительно повышался и составлял в среднем 183,2 Ед/мл. При запущенных стадиях заболевания уровень маркера еще больше возрастает, порой достигая нескольких тысяч единиц. Чем выше стадия заболевания и больше метастатическое поражение брюшины, тем выше средние показатели СА-125 [23].

С помощью маркера СА-125 можно контролировать эффективность проводимого лечения. Для этого необходимо определять его уровень после каждого курса химиотерапии [24].

Использование СА-125 возможно для раннего выявления рецидивов заболевания. Если у пациентки в ремиссии уровень СА-125 был

«положителен», то это почти со 100%-ной вероятностью означало наличие скрытого рецидива [24].

В настоящее время проводятся исследования по использованию ракового эмбрионального антигена (РЭА) и СА-19-9 для диагностики РЯ.

Злокачественные эпителиальные опухоли яичников характеризуются преимущественно имплантационным метастазированием, которое осуществляется как по протяжению, так и путем эксфолиации опухолевых клеток с поверхности пораженной яичниковой ткани с током внутрибрюшинной жидкости.

При лечении больных РЯ применяют 3 основных метода: хирургический, лекарственный и лучевой.

Оперативному вмешательству в настоящее время придают первостепенное значение как самостоятельному методу и важнейшему этапу в комплексе лечебных мероприятий. Практически при всех опухолях яичников следует производить срединную лапаротомию. Она позволяет осуществить тщательную ревизию органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Радикальность операции оценивают по размерам остаточной опухоли: оптимальная циторедуктивная операция — остаточная опухоль отсутствует, но уровень СА-125 остается повышенным, иногда наблюдается асцит или плеврит; субтотальная — остаточная опухоль до 2 см в наибольшем измерении или мелкая диссеминация по брюшине; неоптимальная — остаточная опухоль более 2 см [2].

Органосохраняющие операции не могут быть выполнены при умеренной или низкой степени дифференцировки опухоли или наличии интраоперационных находок, изменяющих стадию болезни. В этом случае выполняется экстирпация матки с придатками [25].

Данные литературы свидетельствуют о том, что даже у больных РЯ I–II стадий, которые расцениваются клиницистами как «ранние», при целенаправленном исследовании диагностируются метастазы в забрюшинные лимфоузлы различных локализаций. По данным большого кооперативного исследования, лапаротомия оказалась наиболее точным методом определения стадии РЯ [26]. При этом из 100 больных РЯ I–II стадии у 28% с предполагаемой I и у 43% с предполагаемой II стадией заболевания были установлены более поздние стадии процесса. Существует сложность пальпаторной и визуальной диагностики метастазов в забрюшинные лимфоузлы, что объясняется тем, что даже пораженные опухолью лимфоузлы бывают неувеличенными, плотноэластической консистенции, свободно или относительно смещаемыми. Кроме того, забрюшинно только в парааортальной зоне насчитывается от 80 до 120 лимфоузлов, и практически каждый из них может быть поражен метастазами [26–28].

При метастатическом поражении забрюшинных лимфатических узлов и отсутствии остаточной опухоли в брюшной полости после стандартной

операции выполняют расширенные операции (стандартный объем и лимфодиссекция). При этом удаляют подвздошные, парааортальные, а при необходимости и паховые лимфатические узлы.

При наличии опухоли, поражающей соседние органы, проводят комбинированную операцию. При выполнении комбинированных операций у больных РЯ в основном производят резекцию части кишки, мочевыводящих путей, печени, удаление селезенки [2].

Необходимо отметить, что расширение стандартного объема оперативного вмешательства, т. е. выполнение комбинированных операций признается целесообразным многими авторами в случае осуществления оптимальной операции. В случаях, если при выполнении комбинированной операции имеется остаточная опухоль более 2 см, отдаленные результаты лечения не улучшаются [29].

В зависимости от размеров остаточной опухоли операции делят на следующие типы:

1. *Первичная циторедуктивная операция*: удаление возможно большего объема опухоли и метастазов перед началом последующей терапии. Ее целью должно быть полное или максимально возможное удаление опухоли.

2. *Промежуточная циторедуктивная операция*: выполняется у больных после короткого курса индукционной химиотерапии (обычно 2–3-го курса).

3. *Операция «Second look»* — диагностическая лапаротомия, которая выполняется для оценки остаточной опухоли при отсутствии клинических проявлений заболевания после проведения курсов химиотерапии.

4. *Вторичная циторедуктивная операция*: большинство вторичных циторедуктивных операций выполняются при локализованных рецидивах, возникших после комбинированного лечения.

5. *Паллиативные операции*: в основном производятся для облегчения состояния больной, например, при кишечной непроходимости на фоне спаечного процесса или прогрессирования заболевания [3].

Операция может быстро привести к эффективному сокращению опухоли, но не может полностью устранить все жизнеспособные опухолевые клетки. Таким образом, не следует переоценивать биологическое значение хирургического вмешательства. Хирургическое сокращение килограммовой опухоли до остаточной весом 1 г уменьшит количество клеток всего с 1012 до 109. Это усилие явно

бесполезно без дополнительных методов лечения, но очень существенно для успешного проведения химиотерапии.

Химиотерапия, наряду с хирургическим методом, считается важным компонентом в лечении больных РЯ. Большинство клиницистов признает необходимость применения химиотерапии при всех стадиях заболевания.

Проведение предоперационной химиотерапии рекомендуется при массивном опухолевом поражении брюшины и большого сальника с признаками врастания в переднюю брюшную стенку;

инфильтративном росте опухоли яичников (о чем свидетельствует сливная диссеминация по брюшине малого таза, при этом наблюдается значительное смещение петель кишечника, изменение топографии органов малого таза, забрюшинное расположение опухоли с признаками врастания в магистральные сосуды);

выраженной экссудации — плеврит/асцит [2].

После оценки эффекта химиотерапии выполняется циторедуктивная операция.

Лучевая терапия РЯ, применяемая с начала XX в., претерпела крайне сложную историю развития. На протяжении многих лет при злокачественных опухолях яичников осуществлялись попытки применения всех доступных видов и методов лучевой терапии: от глубокой рентгенотерапии, ручных аппликаторов кобальта и радия, внутривенного и внутримочеточного введения радиоактивных препаратов до дистанционной гамма-терапии. Дистанционная лучевая терапия варьировала от локального облучения отдельных опухолевых очагов до облучения органов малого таза и брюшной полости; в статических и ротационных режимах; открытыми полями и с экранированием жизненно важных органов. При этом лучевые воздействия использовались в различных комбинациях и последовательности с хирургическим вмешательством и химиотерапией как у больных с локализованным, так и распространенным опухолевым процессом [30].

Лучевая терапия при РЯ традиционно используется как дополнительный метод лечения больных с опухолями, не отреагировавшими на химиотерапию, и помощи больным с рецидивами после первичного лечения, включая химиотерапию и операцию. Лучевая терапия может быть полезна также для паллиативного лечения инкурабельных больных с симптоматическими тазовыми опухолями или отдаленными метастазами [31].

Литература

1. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. — СПб.: ООО «ДиаСофтЮП», 2002. — 608 с.
2. Клиническая онкогинекология: руководство для врачей / Под ред. В. П. Козаченко. — М.: Медицина, 2005. — 376 с.
3. Ближайшие и отдаленные результаты комбинированных операций при раке яичников IV стадии / А. И. Мелько, Е. Ф. Кира, Л. А. Ашрафян и др. // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 6. — С. 36–38.
4. Федоренко З. П. Бюлетень Національного канцерреєстру України— К., 2011.— № 12.— 61 с.

5. Лекции по клинической онкологии / Под ред. проф. Г. В. Бондаря.— Луганск, 2009.— 578 с.
6. *Новак О. Є.* Спадковий фактор і біологічні особливості пухлинного росту у хворих на рак яєчника: автореф. дис. ... канд. мед. наук.— К., 2004.— 20 с.
7. *Карташов С. М., Акуліна О. О., Скрицька Т. В.* Епідеміологія та діагностика раку яєчників (методичні рекомендації).— К., 2008.— 25 с.
8. *Хансон К. П., Імянитов Е. Н.* Молекулярна генетика рака яєчників // *Практ. онкологія.*— 2000.— Т. 1, № 4.— С. 3–6.
9. A serum based analysis of ovarian epithelial tumorigenesis / B. Nolen, A. Marrangoni, L. Velikokhatnaya et al. // *Gynecol. Oncol.*— 2009.— Vol. 112.— P. 47–54.
10. Экспрессия p53, Bcl-2 и Вах при раке яєчника III–IV стадии / Ю. В. Шишкин, Ж. Н. Дбар, Е. В. Степанова и др. // *Онкологія: прил. к журн. «Эксперим. онкологія».*— 2003.— Т. 5, № 2.— С. 135–136.
11. BRCA 1 is a component of the RNA polymerase II holoenzyme / R. Scully, S. F. Anderson, D. M. Chao et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1997.— Vol. 94.— P. 5605–5610.
12. BRCA1 splice variants BRCA 1a and BRCA 1b associated with CBP coactivator / J. Q. Cui, N. Shao, Y. L. Chai et al. // *Oncol. Reports.*— 1998.— № 5.— P. 591–595.
13. BRCA 1 expression is not directly responsive to estrogen / J. R. Marks, G. Huper, J. P. Vaughn et al. // *Oncogene.*— 1997.— № 14.— P. 115–121.
14. *Jensen D. E., Proctor M., Marquis S. T.* BAP1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the BRCA1 RING finger and enhances BRCA1-mediated cell growth suppression // *Oncogene.*— 1998.— Vol. 16.— P. 1097–1112.
15. Relationship of p215 BRCA1 to tyrosine kinase signaling pathways and the cell cycle in normal and transformed cells / Zhang Hong-Tao, Zhang Xin, Zhao Hui-Zhen et al. // *Oncogene.*— 1997.— Vol. 14.— P. 2863–2869.
16. Consistent loss of the wild type allele in breast cancer from a family linked to the BRCA2 gene on chromosome 13q 12-13 / N. Collins, R. McManus, R. Wooster et al. // *Oncogene.*— 1995.— Vol. 10.— P. 1673–1675.
17. *Spillman M. A., Wozcock A. M.* BRCA1 and BRCA2 mRNA levels are coordinately elevated in human breast cancer cells in response to estrogen // *Oncogene.*— 1996.— Vol. 13.— P. 1639–1645.
18. *Yilmaz M. B., Nikolaou M., Solal C. A.* Tumour biomarkers in heart failure: is there a role for CA-125? // *Eur. J. Heart. Fail.*— 2011.— Vol. 13, Suppl. 6.— P. 579–583.
19. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting / F. Jacob, M. Meier, R. Caduff et al. // *Gynecol. Oncol.*— 2011.— Vol. 121, Suppl. 3.— P. 487–491.
20. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases / Y. Park, J. H. Lee, D. J. Hong et al. // *Clin. Biochem.*— 2011.— Vol. 44, Suppl. 10–11.— P. 884–888.
21. *Шаркова В. Е.* Раковый антиген СА 125 — биология и диагностическая значимость (обзор литературы) // *Клин. лаб. диагностика.*— 2004.— № 12.— С. 3–7.
22. Определение антигенов СА 125, СА 19-9 и РЭА у гинекологических больных для дифференциальной диагностики и оценки эффективности оперативного лечения и последующего мониторинга / М. Л. Алексеева, Е. Н. Андреева, Е. А. Новиков и др. // *Акушерство и гинекология.*— 1995.— № 5.— С. 35–37.
23. *Жордания К. И.* Некоторые аспекты хирургического лечения рака яєчників // *Практ. онкологія.*— 2000.— № 4.— С. 19–22.
24. *Лук'янова Н. Ю.* Молекулярно-біологічні особливості злоякісних пухлин яєчника з фенотипом лікарської резистентності: автореф. дис. ... канд. мед. наук.— К., 2007.— 20 с.
25. Neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel for the radical surgical treatment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer: a prospective pilot study / F. C. Muñoz-Casares, S. Rufián, Á. Arjona-Sánchez et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.*— 2011.— Vol. 68, Suppl. 1.— P. 267–274.
26. The addition of upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with III-IV epithelial ovarian cancer / E. L. Eisenhauer, N. R. Abu-Rustum, Y. Sonoda et al. // *Gynecol. Oncology.*— 2006.— Vol. 103.— P. 1083–1090.
27. Cytoreductive Surgery for Epithelial Tumors of the Ovary: Technical Consideration and Outcome / A. K. El-Sayad, F. Ibrahim, A. Younis et al. // *J. Egyptian Nat. Cancer Inst.*— 2005.— Vol. 17, Suppl. 3.— P. 158–164.
28. *Chambers S. K.* Systematic Lymphadenectomy in advanced epithelial ovarian cancer: two decades of uncertainty resolved // *J. Nat. Cancer Inst.*— 2005.— Vol. 97.— P. 548–549.
29. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis / R. S. Bristow, R. S. Tomacruz, D. K. Armstrong et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2002.— Vol. 20.— P. 1248–1259.
30. *Гранов А. М., Витюков В. Л.* Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии.— СПб.: Фолиант, 2002.— 406 с.
31. *Кругова І. М.* Післяопераційна променева терапія раку яєчників з несприятливими факторами прогнозу: автореф. дис. ... канд. мед. наук.— К., 2003.— 17 с.

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РАКУ ЯЄЧНИКІВ

О. А. МІХАНОВСЬКИЙ, О. В. СЛОБОДЯНЮК

Представлено літературні дані щодо діагностики та лікування хворих на рак яєчників. Проаналізовано основні методи лікування.

Ключові слова: рак яєчників, хірургічне лікування, хіміотерапія.

CONTEMPORARY ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT FOR OVARIAN CANCER

A. A. MIKHANOVSKY, O. V. SLOBODIANIUK

The literature data about the diagnosis and treatment of ovarian cancer are presented. Main treatment methods are analyzed.

Key words: ovarian cancer, surgery, chemotherapy.

Поступила 27.02.2012
