

РАК ЯИЧНИКОВ: ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

С. Никогосян, доктор медицинских наук,
В. Кузнецов, доктор медицинских наук, профессор
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва
E-mail: redvrach@rusvrach.ru

К моменту постановки диагноза у 72% больных раком яичников (РЯ) выявляют III–IV стадию заболевания. Отсюда очень важна онкологическая настороженность врача общего профиля и своевременная консультация онкогинеколога. Тактика лечения при РЯ зависит от объема операции, размеров остаточной опухоли и эффективности химиотерапии.

Ключевые слова: рак яичников, опухолевый антиген СА-125, экстирпация матки, химиотерапия.

Рак яичников (РЯ) занимает особое место в онкогинекологической практике. Смертность от РЯ прочно удерживает 1-е место, несмотря на то, что сама патология находится на 3-м месте в структуре онкологических заболеваний женских половых органов, уступая раку тела и шейки матки. Пятилетняя общая выживаемость при РЯ не превышает 35% (для сравнения: аналогичный показатель при раке молочной железы составляет 84%, тела матки – 75%, шейки матки – 71%).

Опухоль может развиться из любой части яичника: из клеток эпителиального покрова, мезенхимальных (опухоли стромы и полового тяжа) и половых (герминогенные опухоли) клеток. В итоге врачи сталкиваются с проблемой дифференциальной диагностики внешне схожих, но по сути разных заболеваний, а разные по гистологической структуре опухоли яичников могут сильно различаться по клиническому течению. Все это усложняет своевременную диагностику и, соответственно, проведение адекватного лечения.

Необычайная легкость перехода опухоли из одной категории в другую, а также исходно агрессивное поведение, несмотря на успехи ультразвуковой, иммунологической и эндоскопической диагностики, не позволяют своевременно и точно дифференцировать начальные формы рака с пограничными и доброкачественными опухолями яичников, ведут к ошибкам в определении диагноза и стадии болезни, увеличивают частоту неадекватных хирургических вмешательств, усложняют тактику лечения и ухудшают прогноз.

Поздняя диагностика РЯ связана еще с одним важным фактором. Опухоль распространяется имплантационным, гематогенным и лимфогенным путями. Клиническая манифестация болезни происходит чаще всего, когда поражены уже не только яичники, но и смежные органы, либо имеются отдаленные метастазы. Пик заболеваемости РЯ приходится на 6–7-ю декаду жизни. В 93% случаев симптомы РЯ маскируются проявлениями интеркуррентных заболеваний. В результате на 1-м месяце болезни специализированную помощь оказывают 36% больным моложе 45 лет и только 12% больным старше 60 лет. До выявления РЯ пожилых больных обычно длительно

обследует терапевт по месту жительства. К моменту постановки диагноза у 72% пациенток выявляют III–IV стадию РЯ.

Снижение функциональных резервов жизненно важных органов, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний ограничивают возможности диагностики и радикального лечения РЯ в пожилом возрасте.

Современные представления о патогенезе и факторах риска РЯ способствуют повышению онкологической настороженности врачей. Считается, что РЯ может быть индуцирован разными факторами: генетическими, гормональными, метаболическими, алиментарными, социальными и экологическими.

При длительном повышении уровня гонадотропных гормонов создаются благоприятные условия для развития предопухолевых и опухолевых изменений. Перименопаузальный возраст, поздняя менопауза, длительный период с низкой репродуктивной активностью (бесплодие, редкие беременности, короткий период лактации) являются факторами риска РЯ.

Риск РЯ на 30–60% ниже у женщин, рожавших 3 раза и более, длительно кормивших грудью. Если принять риск РЯ у нерожавших и рожавших 1–2 раза за 1,0, то у рожавших 3–4 раза он составит 0,33, а у рожавших 5 раз и более – 0,04. Во время беременности и при длительном применении пероральных контрацептивов снижается секреция гонадотропных гормонов, не наступает овуляция, что обеспечивает, с одной стороны, гормональную, а с другой – механическую защиту клеток эпителиального покрова яичников.

Отмечено частое сочетание ожирения, сахарного диабета, гипертонической болезни, атеросклероза и злокачественных опухолей женских половых органов. Нарушение углеводно-липидного обмена сопровождается снижением уровня анаболических реакций, метаболической иммунодепрессией, нарушением гуморального гомеостаза, что повышает риск злокачественных опухолей.

Семейный онкологический анамнез отягощен у 5–10% больных РЯ. Если в семье кто-либо из родственников I степени (мать, отец, брат, сестра) болен злокачественной опухолью любой локализации, риск РЯ составляет 5%, если больны 2 члена семьи, риск повышается до 7%.

Частота синхронного первично-множественного РЯ и рака тела матки составляет 2–4,5%; относительный риск рака молочной железы у больных раком тела матки достигает 1,6, у больных РЯ – 1,8, у больных раком шейки матки – 0,8.

В развитии РЯ играют роль гены BRCA-1 и BRCA-2, которые впервые выделены при раке молочной железы (BRCA – breast cancer). Они относятся к группе генов-супрессоров опухолевого роста и локализованы на длинном плече 17-й хромосомы. Мутации BRCA-1 и BRCA-2 определяют высокий риск рака молочной и предстательной желез, а также РЯ. При этом риск рака молочной железы составляет 90%, а РЯ – 50%.

Таким образом, группу риска составляют женщины в пери- и постменопаузе с гормональными и метаболическими нарушениями, доброкачественными опухолями матки и яичников, индукцией овуляции и отсутствием родов в анамнезе. Особое внимание следует уделять тактике ведения женщин с отягощенным семейным онкологическим анамнезом, а также с мутацией гена BRCA-1 или BRCA-2.

Открытие в области молекулярной генетики дали толчок для нового направления в онкогинекологии. Впервые стали обсуждать выполнение так называемой профилактической овариэктомии у женщин – носительниц мутаций гена BRCA-1 или BRCA-2. Ряд онкологов считают, что профилактическая двусторонняя овариэктомия, выполненная сразу после вы-

явления генетических нарушений (независимо от возраста женщины) в отсутствие клинических признаков злокачественной опухоли яичников, может предупредить РЯ у 93% женщин.

Согласно другой точке зрения, эта операция не оправдана. При наличии генетических нарушений малигнизации могут подвергнуться не только эпителиальные клетки яичников, но и париетальная брюшина, возникает папиллярный серозный рак брюшины. Удаление яичников не предупреждает развития этой опухоли. В то же время двусторонняя овариэктомия у молодых женщин приводит к преждевременной менопаузе, снижению качества жизни, эндокринным и метаболическим нарушениям.

Если выявлена мутация генов BRCA-1 и BRCA-2, женщину должен наблюдать онкогенетик либо онкогинеколог. Проводят УЗИ органов малого таза, определяют уровень СА125 в крови (1–2 раза в год). При повышении уровня СА125 на 15–20 МЕ/мл или появлении объемного образования яичника выполняют лапароскопическое вмешательство, во время которого удаляют объемное образование, производят клиновидную резекцию другого яичника, множественную биопсию париетальной брюшины, большого сальника, берут смывы для цитологического исследования. Если выявлена пограничная опухоль, возможна органосохраняющая операция в объеме односторонней аднексэктомии, клиновидной резекции контралатерального яичника, удаления большого сальника. В редких случаях этот объем оправдан также у молодых больных РЯ IA стадии. Если во время лапароскопии выявлена диссеминация опухоли или диагноз РЯ поставлен при гистологическом исследовании, немедленно производят лапаротомию и радикальную операцию.

Преимущество такого подхода в том, что он позволяет избежать овариэктомии у «практически здоровых» женщин и в то же время обеспечивает выявление РЯ на ранней стадии, когда успех лечения не вызывает сомнений.

Жалобы у больных РЯ обычно неспецифические. В связи с этим при обращении женщины, особенно пожилой, к врачу общего профиля по поводу гастроэнтерологической, кардиологической, нефрологической и другой патологии следует помнить и о возможности РЯ.

При РЯ возможны жалобы на боль внизу живота, нарушения функции желудочно-кишечного тракта (от ощущения легкого дискомфорта и склонности к запору до проявлений кишечной непроходимости), нарушения функции мочевых путей (затрудненное или учащенное мочеиспускание, снижение диуреза). Эти жалобы часто сопровождаются слабостью, быстрой утомляемостью, похудением, снижением и(или) извращением аппетита, повышением температуры тела, нарушениями сна.

К объективным симптомам относят увеличение живота, которое обусловлено как скоплением свободной жидкости (асцит), так и опухолевыми массами, нарушения менструального цикла, появление патологических выделений из влагалища. Нередко отмечается гидроторакс.

Примерно в 80% случаев диагноз РЯ ставят, когда у больной возникает асцит. Иногда он ошибочно трактуется как проявление цирроза печени или почечной недостаточности. В 5–7% случаев единственным проявлением РЯ оказывается увеличение лимфатических узлов шеи и подключичной области. Микроскопическое исследование пунктата или биоптата лимфатических узлов может выявить РЯ.

При малейшем подозрении на РЯ женщин перименопаузального и пожилого возраста следует направлять на консультацию онкогинеколога.

Еще раз подчеркнем, что на начальных стадиях РЯ протекает бессимптомно. Частота случайного обнаружения РЯ при контрольном осмотре врачом-гинекологом или в ходе УЗИ органов малого таза при отсутствии жалоб составляет всего 2,1%, а при микроскопическом исследовании так называемых кист яичников, удаляемых в общегинекологических стационарах, РЯ обнаруживают в 3–14% случаев.

МОРФОЛОГИЯ

В структуре РЯ на долю серозных опухолей приходится 60–72%, муцинозных и эндометриоидных – по 8–10%. Реже встречаются светлоклеточный (2–4%), переходноклеточный рак и злокачественная опухоль Бреннера (0,5–1,5%), а также недифференцированный РЯ (0,5–1,0%).

В классификации ВОЗ (2003) каждый гистологический тип опухолей яичников представлен 3 вариантами: доброкачественной, пограничной и злокачественной опухолью.

По виду РЯ напоминает цветную капусту. Он чаще, чем его доброкачественные и пограничные аналоги, поражает оба яичника. В ряде случаев даже при диссеминации по брюшной полости первичная опухоль яичников бывает незначительных размеров. Микроскопическая структура серозного РЯ полиморфна. Основной клеточный элемент – мезотелиоподобные клетки. В 75% случаев присутствуют псаммозные тельца. В опухоли могут быть обнаружены вторичные изменения в виде очагов некроза и кровоизлияний.

Для муцинозного РЯ характерно наличие муцина в цитоплазме опухолевых клеток. Муцинозные опухоли обычно большого размера, односторонние (двустороннее поражение только в 5% случаев), с гладкой поверхностью, кистозно-сольдидного строения, одно- или многокамерные. Камеры обычно содержат муцин, внутри сольдидного компонента опухоли могут встречаться очаги некроза и кровоизлияний.

Эндометриоидный РЯ микроскопически сходен с эндометриоидными опухолями тела матки. Его возникновение связывают с эндометриозом. Показано, что эндометриоидный РЯ в 11–15% случаев развивается при малигнизации очага эндометриоза, а в 5–10% случаев – при малигнизации эндометриоидной кисты. Диаметр опухолей варьирует от 2 до 35 см, большинство опухолей – диаметром 10–20 см.

Развитие светлоклеточного РЯ также связывают с эндометриозом. Кроме того, для этого варианта РЯ характерна паранеопластическая гиперкальциемия. Обычно это небольшие новообразования (диаметром – 15 см). Опухоли могут быть сольдидными и многокамерными. Кисты содержат водянистую или густую жидкость шоколадно-коричневого цвета.

Переходноклеточный РЯ встречается редко (менее 6% случаев). Макроскопически опухоли чаще двусторонние, по внешнему виду не отличаются от других эпителиальных опухолей яичников.

Опухоли Бреннера составляют 1–2% опухолей яичников, чаще бывают односторонними (локализуются в левом яичнике). Прогноз при доброкачественной и пограничной опухолях Бреннера благоприятный.

При злокачественной опухоли Бреннера обычно также поражается один яичник; частота двустороннего поражения яичников – 12%. Макроскопически диаметр опухоли обычно превышает 15–20 см, содержит сольдидно-кистозный и папиллярный компоненты.

В яичниках встречаются опухоли, точный гистогенез которых установить крайне трудно. К ним относятся недифференцированные и неклассифицируемые злокачественные опухоли.

Таблица 1

Классификация стадий РЯ (UICC, 6-е изд., 2002)

T	Первичная опухоль
Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Первичная опухоль не определяется
Tis	Рак in situ (преинвазивный рак)
<i>T1 – Опухоль ограничена яичниками</i>	
T1a	Опухоль ограничена 1 яичником, капсула цела, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости, нет сосочковых разрастаний по наружной поверхности опухоли
T1b	Поражены оба яичника, капсула цела, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости, нет сосочковых разрастаний по наружной поверхности опухоли
T1c	Опухоль ограничена яичниками, имеются разрыв капсулы, опухолевые клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости или сосочковые разрастания по наружной поверхности опухоли
<i>T2 – Опухоль ограничена малым тазом</i>	
T2a	Распространение на матку или маточные трубы, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T2b	Распространение на другие структуры малого таза, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T2c	Распространение в пределах малого таза, имеются опухолевые клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
<i>T3 – Имеются метастазы по брюшине за пределами малого таза</i>	
T3a	Микрометастазы по брюшине
T3b	Метастазы по брюшине диаметром не более 2 см
T3c	Метастазы по брюшине диаметром более 2 см
N-регионарные лимфатические узлы	
Nx	Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
N0	Метастазов в регионарных лимфатических узлах нет
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах
M-отдаленные метастазы*	
Mx	Недостаточно данных для выявления отдаленных метастазов
M0	Отдаленных метастазов нет
M1	Отдаленные метастазы (включая метастазы в паренхиму печени и плевральный выпот, в котором выявлены опухолевые клетки)

* Метастазы по капсуле печени классифицируют как T3, метастазы в паренхиме печени и опухолевые клетки в плевральной жидкости – как M1.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадии РЯ по системе TNM (UICC, 6-е изд., 2002) представлены в табл. 1, соотношение стадий по системе TNM и классификации FIGO – в табл. 2.

Диагностика. Диагностику РЯ можно условно разделить на 2 этапа. Первым и крайне важным этапом является перво-

начальное обследование при возникновении подозрения на РЯ на основании жалоб и результатов физикального осмотра. Успех диагностики РЯ на этом этапе во многом зависит от онкологической настороженности и теоретической подготовки не только акушеров-гинекологов, но и терапевтов.

Второй этап диагностики подразумевает обследование в специализированном учреждении. Алгоритм обследования больных с новообразованиями яичников в специализированном учреждении включает, кроме общеклинических методов:

- УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства;
- доплеровское исследование вен нижних конечностей и подвздошных вен;
- определение уровней опухолевых маркеров в сыворотке: СА125, СА153, СА199, α-фетопротеина, раково-эмбрионального антигена, лактатдегидрогеназы, β-субъединицы хорионического гонадотропина;
- эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС);
- ирригоскопию или колоноскопию;

По показаниям:

- компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную (МРТ) томографию органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства;
- экскреторную урографию;
- скинтиграфию почек;
- цистоскопию;
- лапароскопию;
- пункцию брюшной полости через задний свод влагалища или переднюю брюшную стенку.

УЗИ – один из основных методов диагностики новообразований яичников, позволяющий определить размеры и структуру новообразования, его соотношение с окружающими органами, а также размеры и структуру печени, почек, большого сальника, забрюшинных лимфатических узлов, метастазы и другие патологические изменения в этих органах, выявить асцит. Информативность УЗИ при РЯ составляет 87%.

КТ и МРТ проводят обычно в случае, когда УЗИ не дает однозначных сведений о характере опухоли, ее соотношении с другими органами, характере изменений паренхиматозных органов или забрюшинных лимфатических узлов. Информативность КТ и МРТ при РЯ достигает 90%.

Повышенные уровни опухолевых маркеров позволяют судить о степени злокачественности и распространенности опухоли. Их используют для наблюдения за больными. Разные по гистогенезу опухоли яичников продуцируют разные опухолевые маркеры.

Для эпителиальных новообразований яичников характерна секреция опухолевого антигена СА125. Его экспрессия наблюдается и у здоровых женщин (средняя концентрация в сыворотке крови 25,91±6,25 МЕ/мл). Верхней границей нормы сывороточной концентрации этого маркера является 35 МЕ/мл. По нашим данным, при РЯ уровень СА125 варьирует от 35 МЕ/мл до нескольких тысяч и зависит от стадии заболевания и гистологической структуры опухоли (табл. 3, 4).

Изменение уровня СА125 у женщин репродуктивного возраста не всегда свидетельствует о развитии РЯ. Повышение уровня этого маркера описано при неонкологических заболеваниях, таких как туберкулез, пневмония, панкреатит, эндометриоз, миома матки, отмечается во время менструации и беременности. При повышении уровня СА125 у женщин в постменопаузе РЯ диагностируют в 90% случаев.

Другие опухолевые маркеры следует определять по показаниям. Уровни α -фетопротеина, раково-эмбрионального антигена, лактатдегидрогеназы, β -субъединицы хорионического гонадотропина следует определять, если данные анамнеза, возраст больной и УЗИ-картина заставляют думать о герминогенной опухоли. При подозрении на муцинозную опухоль, помимо определения СА125, показано определение СА199. Он специфичен для опухолей желудочно-кишечного тракта. Однако его уровень может повышаться и при муцинозном РЯ. Определение СА153, маммография и УЗИ позволяют проводить дифференциальную диагностику первичного РЯ и метастазов рака молочной железы в яичниках, исключить первично-множественный РЯ и рак молочной железы.

В комплексное обследование больных РЯ включены эндоскопические исследования. ЭГДС позволяет оценить состояние слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Это исследование помогает выявить рак желудка у больных с новообразованиями яичников и своевременно поменять тактику обследования и лечения, проводить противоязвенную терапию для предупреждения таких послеоперационных осложнений, как обострение гастрита или язвенной болезни, кровотечение, прободение язвы и др.

Аналогичное значение имеет колоноскопия, которая позволяет оценить отношение новообразования к различным отделам толстой кишки, выявить врастание опухоли в стенку органа, исключить первичный рак толстой кишки.

Экскреторная урография показана при больших опухолях яичников, когда имеется подозрение на нарушение топки и функционального состояния мочевых путей. Цистоскопия применяется в случаях, когда имеются признаки сдавления и(или) инфильтрации стенок мочевого пузыря, подозрение на врастание опухоли в стенку органа.

Важный метод диагностики новообразований яичников — лапароскопия. Ее выполняют по показаниям, в спорных случаях, когда неинвазивные исследования не позволяют установить точный диагноз, а клиничко-лабораторные данные оказываются недостаточными или противоречивыми. Лапароскопия позволяет провести тщательную ревизию брюшной полости и малого таза, осмотреть висцеральную и париетальную брюшину, оценить состояние забрюшинных лимфатических узлов. Во время этой процедуры можно получить смывы с брюшины или эвакуировать свободную жидкость для цитологического исследования, выполнить множественную биопсию париетальной брюшины, лимфатических узлов, большого сальника и, наконец, яичников. При необходимости можно выполнить овариэктомии со срочным гистологическим исследованием. Лапароскопию проводят также на разных этапах комбинированного лечения РЯ, для оценки эффекта химиотерапии (ХТ), диагностики прогрессирования заболевания.

По завершении обследования ставят клинический диагноз и определяют стадию заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

Общепризнанный метод при РЯ — комбинированное лечение, сочетающее хирургическое вмешательство и ХТ. Иногда проводят также лучевую терапию (ЛТ).

Хирургическое лечение — ведущий метод лечения РЯ, который применяют как на ранних, так и на поздних стадиях болезни. Целью вмешательства являются уточнение распространения опухоли и по возможности ее радикальное удаление.

Стандартный объем вмешательства при РЯ включает экстирпацию матки с придатками и удаление большого

Таблица 2

Соотношение стадий по FIGO и TNM

Стадии по FIGO	Стадии по системе TNM		
	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IC	T1c	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIC	T2c	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T3c	N0	M0
	Любая T	N1	M0
IV	Любая T	Любая N	M1

Таблица 3

Частота повышения уровня СА125 в зависимости от гистологического типа РЯ

Гистологический тип	Частота повышения СА125, %
Серозная аденокарцинома	90
Эндометриоидная аденокарцинома	30–60
Муцинозная аденокарцинома	32
Светлоклеточная аденокарцинома	40
Низкодифференцированный рак	82

Таблица 4

Уровень СА125 в сыворотке крови при серозном РЯ в зависимости от стадии заболевания

Стадия	Средний уровень СА125, МЕ/мл
I	28,80±8,70
II	183,22±33,28
III	403,52±41,26
IV	258,37±21,50

сальника. В особых случаях, если у молодой женщины, желающей сохранить детородную функцию, выявлен высококодифференцированный РЯ IA стадии, возможна органосохраняющая операция: односторонняя аднексэктомия, клиновидная резекция или биопсия макроскопически неизмененного контралатерального яичника. Эти операции не являются радикальными и сопряжены с риском прогрессирования РЯ. Больную следует заранее предупредить об этом. Важное условие выполнения органосохраняющей

операции — возможность тщательного наблюдения за больной.

При распространенных опухолях хирургическое лечение подразумевает выполнение так называемых циторедуктивных операций, суть которых заключается в максимальном удалении опухолевых масс. Подобная тактика оправдана, так как прогноз РЯ зависит не только от стадии и гистологической структуры опухоли, но и от размеров остаточных опухолей после хирургического лечения. Так, 5-летняя общая выживаемость больных РЯ III стадии после условно-радикальных операций составляет 60%. Если размеры остаточных опухолей не превышают 2 см (оптимальные циторедуктивные операции), 5-летняя общая выживаемость составляет 35%, если размеры остаточных опухолей более 2 см (неоптимальные циторедуктивные операции) — всего 10%.

Если опухоль врастает в смежные органы, помимо экстирпации матки с придатками и удаления большого сальника, выполняют резекцию смежных органов, аппендэктомию, спленэктомию и др.

Расширенные операции, когда выполняют тазовую и(или) поясничную лимфаденэктомию, при РЯ не нашли столь широкого применения, как при раке шейки или тела матки. Показано, что распространение имплантационным и гематогенным путями при РЯ происходит гораздо быстрее, чем лимфогенным, поэтому прогноз заболевания зависит в первую очередь от размеров и локализации очагов имплантационного и гематогенного метастазирования, а не от наличия метастазов в лимфатических узлах. При распространенных опухолях удаление лимфатических узлов значимо только при их метастатическом поражении, если лимфаденэктомия обеспечит выполнение оптимальной циторедуктивной операции.

Вопрос о выполнении лимфаденэктомии как обязательного этапа хирургического лечения больных РЯ на ранних стадиях остается спорным. Некоторые авторы считают, что тазовая лимфаденэктомия улучшает отдаленные результаты лечения пациенток умеренно- и низкодифференцированным РЯ IA стадии. Однако следует подчеркнуть, что без лимфаденэктомии определение стадии заболевания не будет точным.

Хирургическое лечение применяют также на этапах комбинированного и комплексного лечения РЯ. Операции second-look выполняют с диагностической целью для оценки результатов проведенного лечения. Эти операции широко применялись в 1980-е годы; сегодня их выполняют редко.

Повторные операции проводят больным, лечение которых начато в неспециализированных учреждениях, где выполнены нерадикальные вмешательства. Цель повторной операции — радикальное удаление опухоли или максимальная циторедукция. Повторные операции следует выполнять сразу после первой, если нет признаков массивного распространения или инфильтрации тканей малого таза. В противном случае предварительно следует провести 2–6 курсов ХТ.

Повторная циторедукция целесообразна в случаях, когда имеются 1 или (максимум) 2 опухолевых узла в малом тазу или брюшной полости, отсутствуют признаки врастания опухоли в жизненно важные органы и сосуды, асцит, массивная диссеминация и(или) инфильтрация брюшины, а также больным с рецидивом РЯ в брюшной полости, культе большого сальника, лимфатических узлах после комбинированного лечения. Повторная операция неизбежна, когда ХТ 2-й и последующих линий по поводу прогрессирования РЯ не сопровождается должным эффектом. В некоторых клиниках вопрос о повторной операции ставят сразу при выявлении прогресси-

рования РЯ, до начала ХТ, поскольку это может повысить эффективность ХТ или ЛТ.

Иногда при распространенных опухолях возможны только паллиативные вмешательства. Отказ от операции при РЯ оправдан, когда риск летального исхода во время вмешательства и после него превышает риск смерти от основного заболевания.

Оптимальный доступ при РЯ — срединная лапаротомия с обходом пупка слева.

Эндохирургические операции у больных РЯ не оправданы, достаточно часто возникают имплантационные метастазы в толще передней брюшной стенки в местах введения троакаров и диссеминация по брюшине.

Лапароскопия целесообразна для оценки состояния органов брюшной полости и малого таза, а также забрюшинных лимфатических узлов на этапах комбинированного лечения РЯ, когда уровень СА125 в сыворотке крови повышен, а клинические признаки болезни отсутствуют. Лапароскопия показана также, когда при УЗИ выявляют прогрессирование или остаточную опухоль. Результаты лапароскопии особенно важны при резистентности опухоли к ХТ. Если во время этого исследования не обнаруживают диссеминацию по брюшине и/или поражение лимфатических узлов, можно обсудить вопрос о повторной циторедуктивной операции.

Химиотерапия. Важной составляющей комбинированного лечения РЯ является ХТ. Схему и дозы препаратов выбирают в зависимости от стадии болезни, возраста больной и наличия сопутствующих заболеваний.

Обычно ХТ проводят после радикальных или циторедуктивных операций. При выраженной интоксикации, значительной распространенности опухоли и наличии отдаленных метастазов, когда риск интра- и послеоперационных осложнений чрезвычайно высок, комбинированное лечение начинают с ХТ (неoadъювантная или индукционная ХТ).

В клинической онкологии появилось понятие «линии ХТ».

ХТ 1-й линии завершают в 2 случаях: при достижении полного эффекта, когда комбинированное лечение прекращается, или при неэффективности, когда схему лечения необходимо изменить. При прогрессировании РЯ применяют ХТ 2–3-й линий. Использование прежней схемы лечения оправдано только в том случае, если ранее был получен полный эффект и прогрессирование наступило через 12 мес после завершения лечения. Эффективность при таком подходе достигает 25–50%.

Современная ХТ РЯ подразумевает назначение комбинаций цитостатиков: производных платины, циклофосфамида, таксанов, антрациклинов, гемцитабина, этопозида, топотекана, алтретамина и др. Основные режимы ХТ, применяемые при РЯ, представлены в табл. 5. Курсы лечения повторяют каждые 3–4 нед.

Платиносодержащие режимы СС, СР, САР являются стандартными режимами неoadъювантной и адъювантной ХТ. Эффективность указанных схем составляет 60–70%, продолжительность безрецидивного периода — в среднем 12 мес. Следует отметить, что комбинация САР используется реже, чем комбинации СС и СР. Многочисленные исследования показали, что двухкомпонентные режимы по эффективности не уступают режиму САР, но лишены выраженной гематологической и кардиологической токсичности, характерной для доксорубина. Схема CMF (циклофосфамид+метотрексат+фторурацил) представляет исторический интерес и в настоящее время применяется крайне редко.

Таксаны используют в клинической практике с начала 1990-х годов. В основном их назначают в комбинации с пре-

паратами платины. Эффективность режимов ТС, ТР, ДР и ДС как ХТ 1-й линии составляет 78,6%, в случае прогрессирования РЯ – 20–36%. Важным аргументом в пользу применения таксанов является то, что они эффективны у 20% больных с опухолями, резистентными к препаратам платины. Поэтому их широко применяют в рамках ХТ 2–3-й линии, а также 1-й линии при лечении больных с распространенными и прогностически неблагоприятными формами РЯ.

При неэффективности перечисленных выше схем используют так называемые поисковые режимы ХТ. Некоторые из них представлены в табл. 6.

Монохимиотерапию РЯ проводят реже. Ее применяют у пожилых и ослабленных больных, когда сопутствующие заболевания не позволяют проводить стандартную ХТ. Кроме того, ряд авторов считают целесообразным назначение монохимиотерапии при 2–3-й линиях ХТ РЯ (табл. 7).

При проведении ХТ следует учитывать 2 важных фактора: эффективность режима и ожидаемые осложнения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, коагулопатия, дистрофия миокарда, нарушение функции почек, стоматит, энтерит и др.).

В старшей возрастной группе предпочтительно использование карбоплатина в разных комбинациях, у молодых больных, наоборот, чаще применяют комбинации таксанов с производными платины. Наши исследования показали, что у больных РЯ пожилого и старческого возраста использование современных цитостатиков в дозах на 10–15% ниже стандартных улучшает переносимость ХТ и не снижает ее эффективность.

Лучевая терапия. При РЯ применяют также лучевую терапию (ЛТ). Ее проводят по показаниям при множественной резистентности опухоли к ХТ, а также при ограничении возможностей хирургического лечения. ЛТ применяют как в рамках первичного лечения больных, так и при прогрессировании заболевания.

ЛТ проводят, если размеры остаточной опухоли после циторедуктивной операции более 2 см или если после ХТ достигнута частичная регрессия или стабилизация опухоли, но проведение дальнейшего лекарственного лечения невозможно из-за устойчивости опухоли либо из-за осложнений ХТ.

Важными условиями для облучения брюшной полости и малого таза являются отсутствие асцита, опухолевой инфильтрации кишечника, крупных метастазов в печени, забрюшинных лимфатических узлах и селезенке. В противном случае облучение может не только оказаться неэффективным, но усугубить и без того тяжелое состояние больной.

Общая эффективность ЛТ при РЯ составляет 27%.

В большинстве ведущих клиник мира и в России облучение брюшной полости и малого таза при РЯ применяют только тогда, когда возможности хирургического лечения и ХТ резко ограничены.

Планирование лечения. Выбор и последовательность применения разных методов лечения РЯ зависят от стадии заболевания, возраста больной и наличия у нее сопутствующих заболеваний. План лечения составляют на основании данных комплексного обследования, в том числе интраоперационного определения стадии заболевания.

Хотелось бы обратить внимание практикующих врачей на тактику диагностики и лечения новообразований яичников у молодых женщин. Если у молодой женщины обнаружено объемное образование яичника (размером не более 8 см), а уровень СА125 не превышает 100 МЕ/мл, проводят дифференциальную диагностику опухолей яичников. Как

Таблица 5

Режимы ХТ РЯ

Название режима	Препараты и дозы
СР	Циклофосфамид, 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день, цисплатин, 100 мг/м ² внутривенно в 1-й день
САР	Циклофосфамид, 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день, доксорубин, 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день, цисплатин, 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день
СС	Циклофосфамид, 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день, карбоплатин, АUC=5–7 внутривенно в 1-й день
ТС	Паклитаксел, 175 мг/м ² внутривенно в 1-й день, карбоплатин, АUC=5 внутривенно в 1-й день
ТР	Паклитаксел, 175 мг/м ² внутривенно в 1-й день, цисплатин, 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день
ДС	Доцетаксел, 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день, карбоплатин, АUC=5 внутривенно в 1-й день
ДР	Доцетаксел, 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день, цисплатин, 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день
<i>Примечание.</i> АUC – площадь под фармакокинетической кривой.	

Таблица 6

Поисковые режимы ХТ РЯ

Препарат	Доза
Паклитаксел	150 мг/м ² внутривенно в 1-й день
Карбоплатин	АUC=5 внутривенно 1-й день
Аттрегамин	150 мг/м ² внутрь со 2-го по 15-й дни
Гемцитабин	600–1000 мг/м ² внутривенно в 1-й, 8-й, 15-й дни
Цисплатин	30 мг/м ² внутривенно в 1-й день
Иринотекан	150–200 мг/м ² внутривенно в 1-й день
Доцетаксел	60 мг/м ² внутривенно в 1-й день

Таблица 7

Схемы монохимиотерапии РЯ

Препарат	Доза
Топотекан	2 мг/м ² внутривенно в 1–5-й дни каждые 3 нед
Алтретамин	260 мг/м ² внутрь в течение 14 дней каждые 4 нед
Гемцитабин	1000 мг/м ² внутривенно в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед
Иринотекан	100–200 мг/м ² внутривенно 1 раз в 3 нед
Липосомальный доксорубин	50 мг/м ² внутривенно в 1-й день каждые 3 нед

уже отмечалось, уровень СА125 может повышаться не только при РЯ, но и при миоме матки, эндометриоидной кисте, доброкачественных и пограничных эпителиальных и неэпителиальных опухолях яичников. УЗИ-картина при этих опухолях может оказаться сходной с таковой при РЯ. Чтобы избежать диагностических ошибок, в этих случаях следует выполнить

лапароскопическую овариэктомию со срочным гистологическим исследованием. Если опухоль доброкачественная, это вмешательство будет адекватным и позволит сохранить фертильность, избежав лапаротомии. Если при срочном гистологическом исследовании выявлен РЯ, следует немедленно выполнить лапаротомию, получить смывы для цитологического исследования, выполнить множественную биопсию париетальной брюшины и биопсию контралатерального яичника и лимфатических узлов. Если размеры опухоли более 8 см, сразу выбирают лапаротомный доступ.

В отсутствие элементов злокачественной опухоли за пределами яичника диагностируют РЯ IA стадии (T1aN0M0). В этом случае при высокой степени дифференцировки опухоли и необходимости сохранить фертильность можно произвести органосохраняющую операцию – аднексэктомию на стороне поражения, клиновидную резекцию другого яичника и оментэктомию с последующей химиотерапией. При умеренной или низкой степени дифференцировки серозного, муцинозного или эндометриоидного РЯ, а также при светлоклеточном или недифференцированном РЯ IA стадии органосохраняющее лечение не проводят из-за высокого риска прогрессирования.

При нежелании больной сохранить фертильность выполняют экстирпацию матки с придатками и удаление большого сальника. При высокодифференцированном РЯ T1aN0M0 после экстирпации матки с придатками и удаления большого сальника ХТ можно не проводить.

Адьювантная ХТ показана при умеренно- и низкодифференцированном, светлоклеточном, недифференцированном и анеуплоидном РЯ IA стадии, а также при РЯ IB и IC стадий. Применяют режимы CC, CP, CAP, TC, TP, DP или DC. При РЯ IA стадии проводят 3 курса ХТ, при IB и IC стадиях – 4–6 курсов.

При РЯ II стадии независимо от возраста больной на 1-м этапе комбинированного лечения показаны экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, множественная биопсия париетальной брюшины, получение смывов из брюшной полости и при необходимости биопсия лимфатических узлов.

ХТ проводится, согласно рекомендациям Международного общества онкогинекологов, с использованием схем:

- при остаточной опухоли менее 2 см:
 - ХТ по схемам CC, CP, TC, TP, DP или DC (6 курсов);
 - облучение брюшной полости и малого таза (при остаточной опухоли в малом тазу <0,5 см);
 - интраперитонеальное введение 32P (при остаточной опухоли <1 мм) – используется крайне редко из-за высокого риска кишечной непроходимости;
- при остаточной опухоли >2 см: ХТ по схемам CC, CP, TC, TP, DP или DC (6–8 курсов) – лечение прекращают при достижении полного эффекта либо меняют схему при возникновении резистентности.

Особенно тщательно следует планировать лечение больных РЯ III–IV стадий.

В большинстве случаев на 1-м этапе комбинированного лечения выполняют стандартные, комбинированные или расширенные операции. Они могут быть радикальными или циторедуктивными. Затем проводят ХТ, назначают 6–8 курсов ХТ по схемам CC, CP, TC, TP, DP или DC. Лечение прекращают при достижении полного эффекта либо меняют схему при возникновении резистентности. При остаточной опухоли >2 см проводят 3–4 курса ХТ по указанным схемам.

Затем обсуждают вопрос о повторной циторедуктивной операции.

При распространенных опухолях, когда риск интраоперационных и(или) послеоперационных осложнений чрезвычайно высок, на 1-м этапе комбинированного лечения проводят неoadьювантную ХТ по схемам CC, CP, TC, TP, DP или DC. Число курсов варьирует от 3 до 6. Операцию выполняют на 2-м этапе. После операции продолжают ХТ по прежней схеме до достижения полного эффекта. При развитии резистентности или прогрессировании меняют режим лечения.

Таким образом, тактика лечения больных РЯ определяется индивидуально в зависимости от объема операции, размеров остаточной опухоли и эффективности ХТ.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ

Наблюдение за больными РЯ после первичного комбинированного лечения осуществляется онкологом по месту жительства. В течение 1-го года после лечения обследование проводят каждые 2 мес, в течение 2-го года – каждые 3 мес. Обследование включает определение уровня СА125 сыворотки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, забрюшинных лимфатических узлов, рентгенографию грудной клетки (каждые 3 мес). Эти диагностические мероприятия позволяют вовремя выявить прогрессирование болезни.

В некоторых случаях наблюдается так называемый маркерный рецидив РЯ. При достижении полного эффекта уровень СА125 сыворотки снижается до нормы. Многие авторы считают, что постепенное повышение уровня этого маркера в течение 3 мес (на 15–20 МЕ/мл при каждом последующем исследовании) даже в отсутствие любых других изменений свидетельствует о начале прогрессирования болезни. Мнения о тактике ведения при маркерном рецидиве РЯ неоднозначны. Одни авторы подчеркивают, что следует немедленно возобновлять лечение, другие – что повышения уровня СА125 недостаточно, чтобы говорить о прогрессировании РЯ и возобновлять лечение. Они рекомендуют продолжать наблюдение до момента, когда опухоль будет выявлена при УЗИ или рентгенографии.

Мы считаем, что при маркерном рецидиве показано углубленное обследование. В отсутствие прогрессирования больную наблюдают в течение 2 мес. Если рост уровня СА125 будет продолжаться, следует обсудить вопрос о возобновлении ХТ даже в отсутствие видимых очагов опухоли. Если уровень СА125 не повышается или, наоборот, снижается, показано продолжение динамического наблюдения. Следует иметь в виду, что эпизодическое повышение уровня СА125 (до 45–50 МЕ/мл) в период ремиссии РЯ возможно при вирусных инфекциях, панкреатите, холецистите, энтерите, колите, пищевых токсикоинфекциях, артрите и некоторых других заболеваниях.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

OVARIAN CANCER: DIAGNOSTIC PROBLEMS AND CURRENT TREATMENTS

S. Nikogosyan, MD; Professor V. Kuznetsov, MD

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

Stage III–IV was revealed in 72% of the patients with ovarian cancer (OC) at diagnosis. Hence it is very important for a general practitioner to be alert to the presence of cancer and for an oncogynecologist to have timely alertness. Treatment policy for OC depends on the scope of an operation, the sizes of a residual tumor, and the efficiency of chemotherapy.

Key words: ovarian cancer, tumor antigen CA125, uterine extirpation, chemotherapy.