

Светлоклеточный рак яичников и смешанные опухоли яичников со светлоклеточным компонентом: результаты лечения, факторы прогноза

М.Д. Ахмедова, М.А. Шабанов, В.В. Баринов, К.И. Жордания,
Л.И. Бокина, Е.А. Мустафина, И.И. Бокин, Д.Б. Олькин
ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Екатерина Александровна Мустафина afl_nlo154@mail.ru

Наиболее важными прогностическими факторами для светлоклеточных аденокарцином яичников (САЯ) являются клиничко-морфологические признаки и клиническая стадия заболевания. Показатель 5-летней выживаемости у пациенток с I стадией САЯ составляет 69 %, при II стадии — 55 %, при III — 14 % и при IV — 4 %. Нами проанализированы отдаленные результаты лечения 71 больной с САЯ и 25 пациенток со смешанными злокачественными эпителиальными опухолями яичников с обязательным светлоклеточным компонентом. На основании проведенного исследования установлено, что на показатель выживаемости больных со светлоклеточными новообразованиями яичников наибольшее влияние оказывают морфологическое строение опухоли и стадия заболевания. Кроме того, отмечена корреляция между показателем выживаемости пациенток со светлоклеточными новообразованиями яичников и радикальностью оперативного вмешательства, характером роста опухоли, степенью дифференцировки опухоли, клеточной анаплазии и митотической активностью опухолевых клеток.

Ключевые слова: светлоклеточная аденокарцинома яичников, выживаемость, факторы прогноза

Treatment results and prognostic factors of clear cell ovarian carcinomas and ovarian carcinomas with clear cell component

M.D. Ahmedova, M.A. Shabanov, V.V. Barinov, K.I. Zhordania,
L.I. Bokina, E.A. Mustafina, I.I. Bokin, D.B. Olkin

Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center under Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The most important prognostic factors for clear cell carcinoma (CCC) are clinical and morphological signs and clinical stage of the disease. Analyses of 5-year survival in patients with I stage of CCC is 69 %, in II stage — 55 %, in III stage — 14 % and in IV stage — 4 % patients. We analyzed distant results of treatment of 71 patients with CCC and of 25 patients with mixed malignant ovaries neoplasm with obligatory clear cell component taking into consideration main clinical and morphological sings of disease. On the base of performed reseal we revealed that morphological structure of the tumors and stage of the disease exerted heist influence on the exponent of survival of the patients with clear CCC ovaries neoplasm. Besides, there is a correlation between exponent of patients' survival and radicalized of surgery, character of tumor growth, differentiation degree, cell anaplasia and mitotic activity of tumor cells.

Key words: clear cell carcinoma ovarian, survival, prognostic factors

В определении прогноза заболевания играет роль большое число факторов, оказывающих влияние на результаты лечения. Наиболее важными прогностическими факторами для светлоклеточных опухолей яичников являются клиничко-морфологические признаки и клиническая стадия заболевания.

Однозначно светлоклеточная карцинома яичников имеет худший прогноз, чем другие гистологические типы злокачественных новообразований яичников [1, 2].

Показатель 5-летней выживаемости у пациенток с I стадией светлоклеточной карциномы яичников составляет 69 %, при II стадии — 55 %, при III — 14 % и при IV — 4 % [3–7].

В своем исследовании Y. Matsuura et al. [1] показали, что метастазы размером ≥ 50 мм, асцит > 1000 мл,

распространенная стадия болезни, а также наличие тромбозов нижних конечностей и легочной артерии в однофакторном анализе ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. Однако при многофакторном анализе только стадия заболевания и наличие тромбоза нижних конечностей и/или легочной артерии и ее ветвей коррелировали с плохим прогнозом заболевания.

В.А. Goff et al. [8] в однофакторном анализе установили, что возраст больных со светлоклеточной аденокарциномой яичников (САЯ) < 50 лет является неблагоприятным прогностическим фактором ($p < 0,05$).

Данные литературы относительно прогностического значения гистологического строения САЯ крайне противоречивы.

По мнению E.R. Novak и J.D. Woodruff [9], «пусто-клеточный» вариант опухоли — более злокачественный.

T.M. Parker et al. [7] предположили, что клиническое течение гистологических вариантов новообразований, в которых преобладают папиллярные и альвеолярные структуры, более агрессивное.

J.C. Aune et al. [10] выявили, что солидный вариант светлоклеточной опухоли прогностически более благоприятен, чем тубулярный.

H.J. Norris и M. Rabinowitz [6] разделили САЯ на 3 гистологических варианта. В своем исследовании они продемонстрировали, что выживаемость при солидном варианте выше, а преобладание клеточного типа hob-nail ухудшает прогноз заболевания.

Однако S. Kaku et al. [11] утверждают, что 3-летняя выживаемость для пациенток с САЯ солидного типа составляет 50 %, в то время как у больных с опухолями тубулярного типа этот показатель равен 60 %.

Аналогичные данные получены в исследовании Л.И. Короленковой [12]. Оказалось, что 3-летняя выживаемость пациенток с I стадией САЯ тубулярного строения выше, чем таковая в группах со смешанным и папиллярным вариантами строения.

L.W. Rogers et al. [13] не установили связи между клеточным типом новообразования, степенью митотической активности, ядерной атипией и прогнозом заболевания. Эту точку зрения поддерживают и другие авторы, которые также не обнаружили влияния гистологического варианта опухоли и степени ее злокачественности на прогноз заболевания [5, 14].

A.W. Kennedy et al. [4] исследовали 42 пациентки с чистой формой САЯ. Оценивали следующие гистологические параметры: тип архитектурного строения опухоли (тубулярный, тубулокистозный, сосочковый, солидный и смешанный), среднее и максимальное число митозов в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа, количество клеток со светлой цитоплазмой и степень ядерной атипии. Хирургическая стадия была наиболее значимым прогностическим фактором выживаемости больных с САЯ III и IV стадий. Частота митотической активности > 6 митозов в 10 полях зрения являлась прогностическим фактором более низкой выживаемости, но при этом не играла роли в определении прогноза продолжительности безрецидивного периода. В группе больных со смешанной архитектурой структуры опухоли отмечены низкая выживаемость и короткий безрецидивный период по сравнению с таковыми в группе пациенток, где преобладал I тип опухолевых структур. На основании проведенного исследования авторы сделали вывод, что стадия и среднее количество митозов — наиболее весомые показатели прогнозирования выживаемости для пациенток с САЯ, в то время как тип гистологической архитектуры и степень ядерной атипии не являются надежными факторами прогноза.

Анализ данных литературы показывает, что присутствие в опухоли некрозов и кальцификатов, а также наличие у больных с САЯ гиперпластических процессов эндометрия, как проявления гиперэстрогении, не влияют на прогноз заболевания [9, 14, 15].

Y.J. Huang et al. [16] провели сравнительное изучение выживаемости пациенток с чистой гистологической формой САЯ и смешанными опухолями (светлоклеточная карцинома в сочетании с эндометриоидной или серозной аденокарциномой). Все больные прошли комбинированное лечение: циторедуктивная операция + химиотерапия (ХТ) по схеме паклитаксел + цисплатин. Авторами получены результаты, которые показывают, что средняя продолжительность жизни пациенток с чистой формой САЯ составила 11 мес, в то время как при смешанных гистологических вариантах — 48 мес. Эти данные позволили заключить, что больные с чистой формой светлоклеточного рака имеют худший прогноз заболевания по сравнению с таковым у пациенток со смешанными формами, однако проведение ХТ по схеме паклитаксел + цисплатин способствует улучшению показателей выживаемости больных с чистой формой САЯ.

S.-I. Komiyama et al. [2] при изучении клинического течения заболевания у 53 больных с САЯ установили, что 5-летняя выживаемость пациенток, у которых светлоклеточная карцинома I стадии сочеталась с тазовым эндометриозом, была достоверно выше (100 %), чем при его отсутствии (60 %, $p < 0,05$).

T. Okuda et al. [17] изучали влияние наличия стероидной сульфатазы в клетках опухоли на прогноз клинического течения САЯ. При иммуногистохимическом исследовании было выявлено, что стероидная сульфатаза присутствовала в цитоплазме неопластических клеток в 71,1 % случаев светлоклеточного рака яичников (РЯ), в то время как наличие ее при серозной аденокарциноме было обнаружено только в 33,3 %, а при муцинозной — в 50 % случаев. При этом положительная экспрессия стероидной сульфатазы наблюдалась у 91,3 % больных папиллярным раком, который также характеризовался низкой выживаемостью. Авторы делают вывод, что пациентки с папиллярной САЯ с позитивной экспрессией стероидной сульфатазы имеют неблагоприятный прогноз.

Рост первичной и метастатической опухоли $> 0,2$ см требует образования новых сосудов из близлежащих посткапиллярных венул. Оценка ангиогенеза опухоли (определение количества микрососудов), а именно — экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), в настоящее время рассматривается как один из самых успешных маркеров прогноза заболевания и наличия метастазов. В связи с этим была изучена экспрессия VEGF в опухолевой ткани у 25 больных с САЯ: экспрессия VEGF была резко позитивна в 16, слабо позитивна — в 6 и негативна — в 3 случаях. При этом корреля-

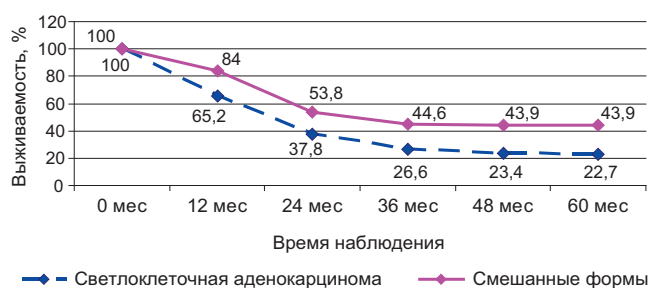


Рис. 1. Общая выживаемость больных в зависимости от морфологического строения опухоли

ция между экспрессией VEGF и количеством микрососудов в САЯ была достоверной ($p < 0,01$). Высокая частота экспрессии VEGF при светлоклеточном РЯ указывает на неблагоприятный прогноз заболевания [18].

Таким образом, светлоклеточный РЯ является достаточно редкой опухолью, по данным разных авторов составляющей всего 2–6 % опухолей яичников и 5–6 % от всех злокачественных эпителиальных опухолей яичников [4, 13, 19]. Чаше САЯ наблюдается у нерожавших и небеременевших женщин, находящихся на V–VII декаде жизни, и не встречается в молодом возрасте. Доброкачественные светлоклеточные аденофибромы наблюдаются крайне редко, а пограничные формы составляют всего 1 % от всех пограничных форм опухолей яичников. Клинически светлоклеточный РЯ протекает крайне злокачественно. Описывая особенности опухолевого роста светлоклеточного РЯ, авторы отмечают преимущественно одностороннее поражение яичников – в 80 % случаев. По данным литературы, светлоклеточные новообразования яичников чаще диагностируются на начальных стадиях заболевания. Несмотря на проведение адекватного комбинированного лечения, безрецидивный период у этих больных короткий [17, 19–23]. Заболевание может сопровождаться параэндокринной гиперкальциемией и сопутствующим эндометриозом. Клеточный состав, как правило, представлен светлыми, гвоздиковыми и уплощенными клетками, цитоплазма которых богата гликогеном. Светлоклеточные карциномы имеют диффузный, тубуло-кистозный, сосочковый и трабекулярный характер роста.

С учетом основных клинко-морфологических признаков заболевания нами проанализированы отдаленные результаты лечения 71 больной с САЯ (1-я группа) и 25 пациенток со смешанными злокачественными эпителиальными опухолями яичников (СЗЭОЯ) с обязательным светлоклеточным компонентом (2-я группа).

Анализ общей выживаемости показал, что у больных с СЗЭОЯ 5-летняя выживаемость была в 2 раза выше. Так, 5-летняя выживаемость в 1-й группе составила 22,7 %, а во 2-й – 43,9 % (рис. 1).

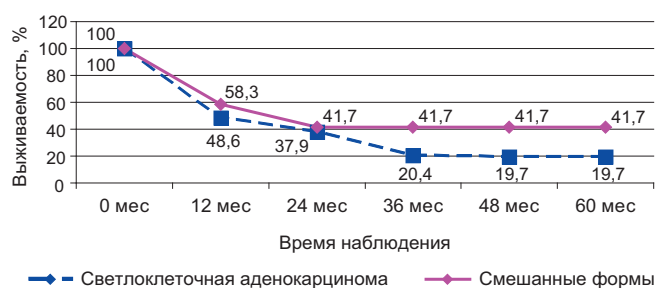


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных с учетом морфологического строения

Безрецидивная 5-летняя выживаемость пациенток также была выше во 2-й группе и составила 41,7 %, тогда как в 1-й группе – лишь 19,7 % (рис. 2).

Аналогичная тенденция имела место и при анализе выживаемости пациенток в зависимости от стадии болезни. Во всех случаях у больных с СЗЭОЯ наблюдалась лучшая выживаемость, чем у пациенток с чистыми формами САЯ.

Так, 5-летняя выживаемость больных с I и II стадиями заболевания составила 50,7 % у пациенток с САЯ и 76,8 % – у женщин со смешанными новообразованиями. Показатель 5-летней выживаемости при III и IV стадиях у больных 2-й группы был более чем в 2 раза выше, чем в 1-й группе: 22,9 и 9,1 % соответственно (рис. 3).

В нашем исследовании выживаемость пациенток при наличии сопутствующего эндометриоза была ниже, чем при его отсутствии.

При этом медиана выживаемости больных с СЗЭОЯ при отсутствии эндометриоза была в 3,6 раза выше, чем у пациенток с чистыми формами светлоклеточного РЯ. При наличии очагов эндометриоза медиана выживаемости у больных САЯ составила 15,6, а у пациенток с СЗЭОЯ – 19 мес. При отсутствии сопутствующего эндометриоза медиана выживаемости больных 1-й группы достигала 19, а во 2-й группе – 67,6 мес.

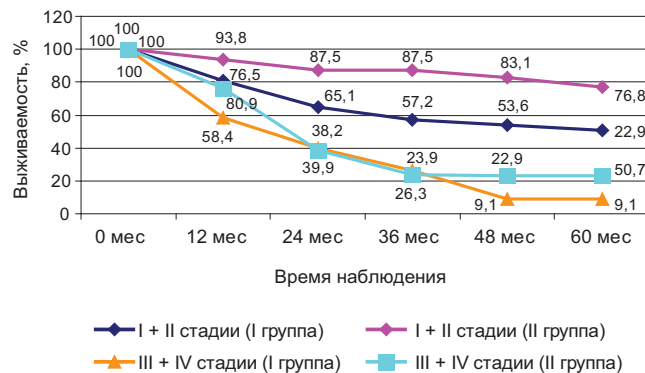


Рис. 3. Общая выживаемость больных в зависимости от стадии заболевания и морфологического строения опухоли

Анализ результатов лечения продемонстрировал, что в 1-й группе медиана выживаемости была выше у пациенток, получавших предоперационную ХТ, по сравнению с данным показателем у больных, которым она не проводилась (19,1 мес против 10,6 мес). Проанализировать выживаемость пациенток 2-й группы не представляется возможным из-за малого количества наблюдений ($n = 4$).

В случаях, когда больным выполняли радикальное хирургическое лечение, медиана выживаемости была в 5 раз выше в 1-й и в 3 раза — во 2-й группе, чем при проведении нерадикального хирургического лечения (41,4 и 72 мес соответственно).

При осуществлении радикального хирургического лечения (без остаточной опухоли) медиана выживаемости составила 41,4 мес в 1-й и 72 мес — во 2-й группе, а при проведении нерадикального лечения — 7,9 и 21,5 мес соответственно.

При анализе влияния размера остаточной опухоли после хирургического вмешательства на выживаемость оказалось, что наличие остаточной опухоли диаметром > 2 см ухудшает выживаемость больных с чистыми светлоклеточными новообразованиями яичников в 2,7 раза (21,1 и 7,9 мес соответственно) и в 1,8 раза — при СЗЭОЯ (35,9 и 20,4 мес соответственно).

В случаях остаточной опухоли размером ≤ 2 см медиана выживаемости в 1-й группе составила 21,1, а во 2-й — 35,9 мес. Наличие остаточной опухоли диаметром > 2 см снижало медиану выживаемости больных до 7,9 мес в 1-й до 20,4 мес — во 2-й группе.

Следует отметить, что выбор схемы послеоперационной поли-ХТ (ПХТ) не оказывал влияния на результаты выживаемости пациенток. Так, в группе больных с чистыми формами САЯ медиана выживаемости, как при применении препаратов платины, так и без их использования оказалась одинаковой (19,5 и 19,3 мес соответственно).

Однако во 2-й группе медиана выживаемости пациенток, которым проводилась послеоперационная ПХТ без применения препаратов платины, оказалась выше, чем при их использовании (44,5 и 15,8 мес со-

ответственно). Данные во 2-й группе недостоверны из-за малого числа больных.

При анализе выживаемости пациенток установлено, что только III степень дифференцировки опухоли коррелировала с отдаленными результатами течения болезни.

Медиана выживаемости больных в 1-й группе при III степени дифференцировки опухоли была ниже, чем во 2-й группе (10,2 мес против 17,2 мес).

Характер роста опухоли также оказывал влияние на выживаемость больных. Более благоприятное течение болезни наблюдалось среди пациенток, имеющих опухоль с отсесняющим характером роста.

Медиана выживаемости у таких больных составила 34,9 мес в 1-й и 19 мес — во 2-й группе. Медиана выживаемости у пациенток с опухолями, имеющими инвазивный характер роста, составила 24,3 мес во 2-й и 15,1 мес — в 1-й группе.

Четкой корреляции между митотической активностью опухолевых клеток и выживаемостью пациенток с чистыми и смешанными формами злокачественных светлоклеточных опухолей не обнаружено.

Анализ выживаемости больных в обеих группах в зависимости от степени клеточной анаплазии показал, что при II степени клеточной анаплазии имеется тенденция к снижению этого показателя. Так, среди пациенток с чистыми формами САЯ медиана выживаемости при I степени клеточной анаплазии составила 29,3, а при II степени — 21,8 мес. Те же показатели среди больных 2-й группы достигали 19 и 10,5 мес соответственно.

Таким образом, на основании проведенного исследования установлено, что на показатель выживаемости больных со светлоклеточными новообразованиями яичников наибольшее влияние оказывают морфологическое строение опухоли и стадия заболевания. Кроме того, отмечена корреляция между показателем выживаемости пациенток со светлоклеточными новообразованиями яичников и радикальностью оперативного вмешательства, характером роста опухоли, степенью дифференцировки опухоли, клеточной анаплазии и митотической активностью опухолевых клеток.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Matsuura Y., Robertson G., Marsden D.E. et al. Thromboembolic complications in patients with clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):740–4.
2. Komiyama S.-I., Aoki D., Tominaga E. et al. Prognosis of Japanese patients with ovarian clear cell carcinoma associated with pelvic endometriosis: Clinicopathologic evaluation. *Gynecol Oncol* 1999;72:342–6.
3. Kennedy A.W., Biscotti C.V., Hart W.R., Tuason L.J. Histologic correlates of progression-free interval and survival in ovarian clear cell adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1993;50(3):334–8.
4. Kennedy A.W., Biscotti C.V., Hart W.R. et al. Ovarian clear cell adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;32:342–9.
5. Nolan L.P., Heatley M.K. The value of immunocytochemistry in distinguishing between clear cell carcinoma of the ovary and kidney. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20(2):155–9.
6. Norris H.J., Robinowitz M. Ovarian adenocarcinoma of mesonephric type. *Cancer* 1972;28:1074–81.
7. Parker T.M., Dockerty M.B., Randall L.M. Mesonephric clear cell carcinoma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1960;80:417–25.
8. Goff B.A., Sainz de la Cuesta R., Muntz H.G. et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease. *Gynecol Oncol* 1996;60(3):412–7.
9. Novak E.R., Woodruff J.D.

- Mesonephroma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1959;77:632–44.
10. Aure J.C., Hoeg K., Kolstad P. Mesonephroid tumors of the ovary: clinical and histopathologic studies. *Obstet Gynecol* 1971;37:860–7.
11. Kaku S., Hirai Y., Fujimoto Z. et al. Clinicopathological study on clear cell carcinoma of the ovary. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1989;41(7):875–80.
12. Короленкова Л.И. Светлоклеточные (мезонефроидные) опухоли женских половых органов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1983.
13. Rogers L.W., Julian C.G., Woodruff J.D. Mesonephroid carcinoma of the ovary. A study of 95 cases from the Emil Novak ovarian tumour registry. *Gynecol Oncol* 1972;1:76–89.
14. Eastwood G. Mesonephroid (clear cell) carcinoma of the ovary and endometrium. *Cancer* 1978;41:1911–28.
15. Lee R.A., Dockerty M.D., Wilson R.B., Symmonds R.E. Mesonephroma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1962;82:677–81.
16. Huang Y.J., Ho C.M., Chen T.C. et al. Pure-type clear cell carcinoma of the ovary as a distinct histological type and improved survival in patients treated with paclitaxel-platinum-based. *Gan To Kadaku Ruoho* 1997;24(Suppl 1):70–3.
17. Okuda T., Saito H., Sekizawa A. et al. Steroid sulfatase expression in ovarian clear cell adenocarcinoma: Immunohistochemical Study. *Gynecol Oncol* 2001;82:427–34.
18. Deguchi M., Matsumoto Y., Ishiko O., Ogita S. Angiogenesis in ovarian clear cell carcinoma and its relation to endometriosis. *Oncol Rep* 2000;7(3):651–4.
19. Fine G., Clarke H., Horn R. Mesonephroma of the ovary. *Cancer* 1973;31:398–410.
20. Doshi N., Tobon H. Primary clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer* 1977; 39:2658–66.
21. Makar A.P., Baekelandt M., Trope C.G., Kristensen G.B. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995;56:175–8.
22. Pettersson F. Annual report of the results of treatment in gynecological cancer. Stockholm, International Federation of Gynecology and Obstetrics, 1991.
23. Shumizu Y., Umezawa S., Utsugi K. et al. Combination of CPT-11 with mitomycin-c (MMC) for platinum-refractory clear cell and mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:361; abstr 1393.
24. Imachi M., Tsukamoto N., Shimamoto T. et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a clinicopathologic analysis of 34 cases. *Int J Gynecol Oncol* 1991;1:113–9.
25. Klemi P.J., Gronroos M. Mesonephroid carcinoma of the ovary. A clinicopathologic, histochemical and electron microscopic study. *Obstet Gynecol* 1979;53(4):472–9.
26. Montag A.G., Jenison E.L., Griffiths C.T. et al. Ovarian clear cell carcinoma. A clinicopathologic analysis of 44 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8(2):85–96.
27. O'Brien M.E., Schofield J.B., Tan S. et al. Clear cell epithelial ovarian carcinoma (mesonephroid) bad prognosis only in early stages. *Gynecol Oncol* 1993;49:250–4.
28. Shiromizu K., Sugase M., Kawana T. et al. Clinicopathologic study of mesonephric adenocarcinoma. *J Jap Soc Cancer Ther* 1977;9:271.