

Злокачественные новообразования яичников и полинеоплазии: клиника, диагностика, закономерности развития, прогноз

П.З. Куталиа, В.Ю. Сельчук, Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания, В.М. Шелепова, Т.И. Захарова
РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Контакты: Юлия Геннадьевна Паяниди raian-u@rambler.ru

В статье подробно рассмотрены вопросы клиники, диагностики, закономерности развития, прогноз злокачественных новообразований яичников и полинеоплазий. Цель исследования — изучение клинических особенностей первично-множественных злокачественных новообразований с поражением яичников и определение путей улучшения их диагностики.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные новообразования яичников, полинеоплазии, клиника, диагностика, закономерности развития, прогноз

Ovarian malignancies and polyneoplasias: clinical presentation, diagnosis, mechanisms of development, prognosis

P.Z. Kutalia, V.Yu. Selchuk, Yu.G. Payanidi, K.I. Zhordania, V.M. Shelepova, T.I. Zakharova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper considers the clinical picture, diagnosis, mechanisms of development, and prognosis of ovarian malignancies and polyneoplasias in detail. The purpose of the investigation was to study the clinical features of polyneoplasms with the involvement of the ovaries and to define the ways of improving their diagnosis.

Key words: ovarian polyneoplasms, polyneoplasias, clinical presentation, diagnosis, mechanisms of development, prognosis

Введение

Рак яичников (РЯ) является 4-й по частоте встречаемости у женщин фатальной опухолью. РЯ редко диагностируется на ранних стадиях и плохо поддается лечению, в связи с чем уровень смертности населения от этой патологии практически не отличается от уровня заболеваемости [1, 2]. Однако с позиции стратегии противораковой борьбы в перспективе нельзя ожидать существенных сдвигов в снижении смертности от РЯ только за счет совершенствования методов лечения. Неудачи в попытках улучшить выживаемость онкологических больных вызваны отсутствием надежных скрининговых программ, позволяющих выявлять злокачественные опухоли на ранних стадиях. В связи с этим чрезвычайно интересным представляется использование моделей первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН).

Под первичной множественностью опухолей понимают независимое возникновение и развитие у 1 больного ≥ 2 новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные органы, а также мультицентрически один орган.

ПМЗН с поражением яичников являются редкой патологией. Среди 3259 пациенток со злокачественными новообразованиями яичников, находившихся на лечении в клиниках РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1990 по 2008 г., полинеоплазия была выявлена в 8,1 % случаев.

Цель исследования — изучение клинических особенностей ПМЗН с поражением яичников и определение путей улучшения их диагностики.

Материалы и методы

В исследование вошли 264 больные с ПМЗН, у которых одна из опухолей была локализована в яичниках. Материалом для исследования молекулярно-генетических особенностей первично-множественных и метастатических опухолей послужили архивные образцы тканей органов, взятые в ходе выполнения оперативных вмешательств. Материал был получен от 36 пациенток с диагностированными эндометриодным РЯ и раком матки (рак эндометрия — РЭ). Каждый образец был подвергнут препаративной микродиссекции с выделением пораженной и интактной обла-

стей, из которых в последующем выделяли образцы ДНК. Уровни маркеров СА-12.5, СА-15.3 в сыворотке крови анализировали ретроспективно. До 2004 г. исследование проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе COBAS CORE II («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария), а с 2004 г. — на электрохемилюминесцентном автоматическом анализаторе ELECSYS 2010 («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»). Во всех случаях для работы использовали диагностические тест-системы производства фирмы «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.».

У 264 больных были выявлены 562 первично-множественные опухоли. При этом преобладало сочетание 2 опухолей ($n=468$; 83,27%). Случаи тройной локализации зафиксированы в 78 (13,88%) наблюдениях. Четыре опухоли имели место у 4 (2,85%) пациенток. Случаев развития у 1 больной ≥ 5 новообразований не зарегистрировано. Различия были статистически достоверны ($p < 0,05$).

Важным моментом в классификации множественных опухолей является время их возникновения. Классически по времени появления первично-множественные опухоли подразделяют на синхронные (возникшие одновременно) и метакхронные (развившиеся через определенные промежутки времени). Синхронно-метакхронный и метакхронно-синхронный типы возникновения ПМЗН могут встречаться при тройной комбинации опухолей и более (так называемый сочетанный тип полинеоплазий).

Вопрос временной границы между синхронностью и метакхронностью длительное время оставался открытым. Однако на сегодняшний день наиболее достоверным и приемлемым, хотя и достаточно условным, интервалом появления второй метакхронной опухоли считают срок > 6 мес с момента установления диагноза первой. При этом, в сущности, определить точные границы времени возникновения опухоли не представляется возможным. Прежде всего, это обусловлено тем, что при одновременном начале развития нескольких опухолей одна из них, обладающая более интенсивным темпом роста, проявляет себя клинически быстрее и, следовательно, может быть диагностирована раньше. Таким образом, целесообразнее указывать не сроки возникновения множественных опухолей, а сроки их выявления.

Из 562 первично-множественных опухолей метакхронные новообразования были выявлены в 279 (49,11%) наблюдениях, синхронные — в 241 (42,88%). У 45 (8,01%) больных опухоли являлись сочетанными.

В случаях метакхронных или сочетанных первично-множественных опухолей первая опухоль редко была локализована в яичниках (табл. 1).

Таблица 1. Последовательность выявления опухолей яичников у пациенток с метакхронными полинеоплазиями

Опухоль яичников	Число больных	
	абс.	%
1-я	30	22,56
2-я	96	72,18
3-я	7	5,26
Всего...	133	100

По нашим предположениям, данный факт связан с тем, что больные со злокачественными овариальными новообразованиями обращаются за помощью в далеко запущенных стадиях, когда 5-летняя выживаемость едва достигает 10%, поэтому 2-я и последующие опухоли чаще всего просто «не успевают» проявиться. Это еще раз доказывает необходимость создания специальных скрининговых программ, позволяющих диагностировать РЯ на ранних стадиях.

При полинеоплазиях злокачественные новообразования яичников чаще всего сочетались с опухолями молочной железы ($n=102$; 38,63%), тела матки ($n=79$; 30%), толстой кишки ($n=21$; 7,81%) и шейки матки ($n=19$; 7,22%). Локализация новообразований в других органах в сочетании с опухолью яичников имела место в единичных наблюдениях (табл. 2).

Таблица 2. Поорганное распределение остальных опухолей у больных со злокачественными новообразованиями в яичниках

Локализация остальных опухолей	Число больных	
	абс.	%
Вульва	1	0,38
Желудок	6	2,28
Кожа	7	2,66
Костная ткань	2	0,76
Легкое	2	0,76
Молочная железа	102	38,63
Мочевой пузырь	2	0,76
Мягкие ткани	2	0,76
Толстая кишка	21	7,81
Тело матки	79	30
Маточная труба	6	2,28
Шейка матки	19	7,22
Щитовидная железа	3	1,14
Надпочечник	1	0,38
Органы кроветворения	7	2,66
Поджелудочная железа	1	0,38
Почка	3	1,14
Всего...	264	100

Такое частое сочетание при полинеоплазиях злокачественных новообразований яичников с опухолями тела матки и молочной железы, в патогенезе которых немаловажную роль играют эстрогены, отнюдь не случайно [3]. Это еще раз подтверждает имеющиеся в мировой литературе сведения о том, что развитие полинеоплазий в большинстве случаев бывает связано с нарушением гормонального статуса организма, чем и объясняется большое число гормональнозависимых множественных опухолей [3].

Однако на возникновение первично-множественных опухолей оказывают влияние не только гормональные факторы. В последнее время все большее внимание уделяют участию в развитии полинеоплазий наследственных факторов. При изучении определенных аспектов семейных историй пациенток с ПМЗН были получены генетические корреляции, объясняющие частое совместное проявление при полинеоплазиях таких форм опухолей, как рак молочной железы (РМЖ), толстой кишки (РТК), желудка (РЖ), РЯ и РЭ, что предполагает наличие сходного генетического механизма канцерогенеза [4]. Последние данные представляют особый интерес, поскольку в случае если у больной с ПМЗН одна из первичных опухолей соответствует указанным выше локализациям, можно ожидать появления в отдельно взятых семьях аналогичных, не связанных с множественным процессом, опухолей у родственников (рис. 1) [4].

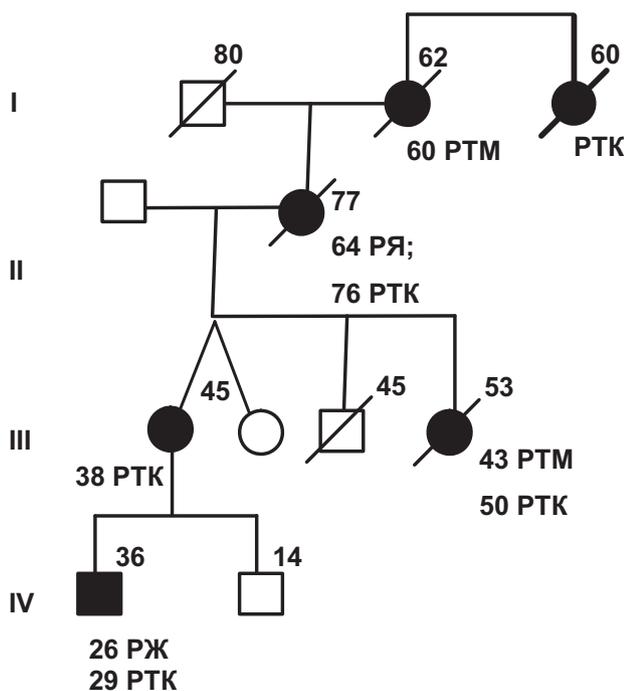


Рис. 1. Родословная семьи Б. (РТМ — рак тела матки)

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживают случаи метакронных ПМЗН шейки матки и яичников, когда овариальные новообразования возникали после проведения сочетанной лучевой терапии по поводу рака шейки матки (РШМ). Таких наблюдений у нас немного — всего 7 случаев. При этом опухоли шейки матки были представлены плоскоклеточным раком, а заболевание яичников, как правило, выявляли через ≥ 10 лет после проведения лучевой терапии. По-видимому, во всех этих наблюдениях имел место ятрогенный радиоиндуцированный РЯ.

Дифференциальная диагностика ПМЗН яичников базируется только на данных гистологического исследования. Однако вся сложность проблемы РЯ заключается в особенностях этиологии и патогенеза данных опухолей, а также в уникальности гистогенеза яичника и его роли в жизнедеятельности женского организма. В связи с этим в диагностике ПМЗН яичников применяют комплексный подход, который включает целый ряд клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования. При затруднении определения природы опухолей яичников (первичные или метастатические) в нашем исследовании наряду с гистологическими методами диагностики были использованы иммунологические или молекулярно-генетические методы.

Особые сложности возникают при осуществлении дифференциальной диагностики синхронных эндометриоидных злокачественных опухолей тела матки и яичников. Нами проведена оценка эффективности применения молекулярно-генетических технологий для анализа клонального происхождения множественных опухолей репродуктивной системы женского организма. Материал получен от 36 женщин, у которых была диагностирована синхронная эндометриоидная аденокарцинома яичников и тела матки. На основании результатов клинического и гистологического исследования каждое наблюдение было расценено либо как случай первичной опухоли с метастазированием, либо как синхронный первично-множественный рак.

На I этапе выполняли исследования молекулярно-генетического разнообразия в опухолевых и нормальных тканях органов путем анализа мутаций гена *K-RAS* и феномена потери гетерозиготности генов *RASSF1A* и *p53* (LOH-анализ).

Анализ мутаций гена *K-RAS*. Одним из наиболее изученных онкогенов, активацию которого часто отмечают при РЯ, является ген *K-RAS*. Он кодирует близкородственные мембраносвязанные белки (p21ras), состоящие из 188–189 аминокислотных остатков. Эти белки обладают ГТФазной активностью.

стью и входят в группу так называемых G-белков, которые играют ключевую роль в пролиферации и дифференцировке клеток. Белки p21ras участвуют в передаче различных сигналов в клетке. Нарушение функции p21ras обуславливает изменение сигнальной системы, что в свою очередь приводит к трансформации клетки. Этим объясняется наличие высокой частоты соматических мутаций в протоонкогене *K-RAS* при опухолях различной локализации. Мутации в этом гене содержат около 30% всех неоплазий человека. Известно, что характер мутаций в гене *K-RAS* зависит от гистологического типа и локализации опухоли, что позволяет обсуждать перспективность исследований мутаций гена *K-RAS* для осуществления дифференциальной диагностики.

При рестрикции продукта полимеразной цепной реакции — ПЦР (157 пар нуклеотидов — п.н.) в случае отсутствия мутации существует 2 сайта для эндонуклеазы, что приводит к образованию 3 фрагментов (114, 29 и 14 п.н.). При наличии мутации вследствие исчезновения одного из сайтов рестрикции происходит образование фрагментов 143 и 14 п.н.

Анализ потери гетерозиготности (LOH-анализ) был выполнен с использованием полиморфных микросателлитных маркеров для аллелей D3S4614 (3p21.31), D3S4604 (3p21.31–p21.2) гена *RASSF1A* и аллелей D17S578 (17p13) и D17S1353 (17p13) гена *p53*. Для проведения анализа LOH сравнивали интенсивность аллелей высокой (H-аллели) и низкой (L-аллели) молекулярной массы в соответствующих парах опухоль — норма. Случаи с уменьшением интенсивности одного из аллелей $\geq 50\%$ рассматривали как LOH.

На следующем этапе определяли, являются ли случаи множественных опухолей полинеоплазиями или же они имеют метастатическое происхождение. Доказано, что каждая ткань характеризуется своим, как правило, уникальным набором микросателлитных локусов, имеющих различную длину. Именно этот феномен используют для анализа происхождения опухолей. В случае если опухоли возникли независимо друг от друга, картина расположения микросателлитных полос у них будет разной, если же вторая опухоль является метастазом — будет наблюдаться соответствие микросателлитов.

В результате сопоставительного анализа аллельного дисбаланса в опухолевых и нормальных тканях исследованных органов в каждом из 36 случаев были сделаны заключения о природе множественности поражения (пример продемонстрирован на рис. 2).

На фореграмме, представленной на рис. 2, видно, что у больной № 11 961 выявлена «лестница»

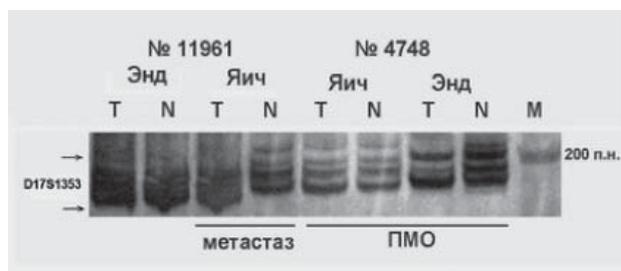


Рис. 2. Электрофоретическое разделение продуктов ПЦР образцов тканей яичника и эндометрия больных № 11 961 и 4748 по локусу D17S1353 (ПМО — первично-множественное образование, Энд — эндометрий, Яич — яичник, Т — опухоль, N — норма)

из неспецифических фрагментов разных длин для опухолей и нормы различных органов. Очевидно, что опухоль яичника (Т Яич) образца пациентки 11 961 значительно отличается от своей нормы и практически совпадает с характеристиками как опухоли эндометрия (Т Энд), так и прилежащей к ней ткани. Это дает основание рассматривать полученный результат как указание на метастатическое происхождение опухоли яичника.

Примером трактовки происхождения первичной множественности являются образцы опухолей яичника и эндометрия больной № 4748. На рис. 2 отражено, что наборы фрагментов ДНК маркера D17S1353 совпадают в нормальных тканях, но отличаются в опухолевых тканях яичника и эндометрия.

В целом сравнение полученных результатов с данными гистологических исследований показало, что в 30 случаях было полное или почти полное совпадение результатов молекулярно-генетического анализа 6 полиморфных локусов и заключения гистологов. В 6 наблюдениях выводы молекулярных и гистологических исследований не совпадали.

Для уточнения результатов молекулярно-генетического исследования 6 несовпадающих случаев были выполнены дополнительные исследования 6 других полиморфных локусов гена *RASSF1* (D3S2405, D3S2409, D3S3047, D3S2454, D3S2456 и D3S1766). Кроме того, в качестве контроля дополнительно провели изучение 2 случаев с полным соответствием ранее полученных результатов. Результаты дополнительных исследований представлены в табл. 3.

Природа возникновения опухолей, оцененная по результатам проведенных дополнительно молекулярно-генетических исследований, была подтверждена во всех 5 случаях и полностью совпадала с первоначальными данными экспериментальных заключений.

Для большей определенности было выполнено сопоставление результатов молекулярно-генетических исследований с клиническими на-

Таблица 3. Результаты дополнительного исследования молекулярно-генетического разнообразия в опухолевых и нормальных тканях органов

№ пациентки: локализация опухоли	Маркер					
	D3S24O5 3p25.3	D3S3O47 3p22.3	D3S24O9 3p21.31	D3S2456 3p21.31	D3S1766 3p21.1	D3S2454 3p14.1
5406: яичник эндометрий	ni ni	ni ni	O ni	Д Mi	Mi ni	O O
5441: яичник эндометрий	Д,a ni	ni O	O ni	Д ni	O O	O O
11 961: яичник эндометрий	ni ni	Д ni	Д Д,a	ni Д	Д Д	O O
4748: яичник эндометрий	Д ni	ni ni	Mi Mi	ni Д	Д,a Д	O O
5342: яичник эндометрий	ni ni	O O	O O	O O	O O	ni O
5129: яичник эндометрий	Д ni	ni ni	ni ni	Mi ni	ni ni	O ni
4722: яичник эндометрий	ni ni	ni O	Mi Mi	Д Д,a	O Mi	O O
7512: яичник эндометрий	Д,a ni	O ni	ni O	ni O	O Д	O O

Примечание. O — сохранение гетрозигомности, Д — делеция, Д,a — делеция с амплификацией второго аллеля, Mi — нестабильность микросателлитов как изменение длин маркера, ni — неинформативный случай.

блюдениями этих случаев: само течение заболевания, а также отдаленные результаты лечения данных пациенток с большей долей вероятности позволяют предположить, что первоначально диагноз морфологами был интерпретирован неверно. Таким образом, результаты проведенного пилотного исследования свидетельствуют о том, что молекулярно-генетические подходы могут иметь большое значение в дифференциации первично-множественного рака и первичной опухоли с метастазированием.

Приоритетная роль в доклинической диагностике полинеоплазий принадлежит комплексному определению опухолевых маркеров в сыворотке крови больных. Повышение уровня маркера СА-125, наряду с маркерами СА-15.3, СА-19.9, РЭА (раковоэмбриональный антиген), может навести клинициста на мысль о существовании у больной 2 опухолевых процессов, один из которых локализуется в яичниках.

При анализе показателей маркеров СА-125 и СА-15.3 у 48 пациенток с первично-множественным синхронным РМЖ и РЯ были получены следующие

результаты: уровень маркера СА-15.3 был повышен в 10 (20,8%), а маркера СА-125 — в 42 (87,5%) наблюдениях (средний уровень составил 1250,8 Ед/мл).

В контрольной группе, состоявшей из 32 больных РМЖ с метастазами в яичниках, уровень маркера СА-15.3 был выше верхнего предела нормы в 24 (75%) случаях, а маркера СА-125 — в 21 (65,6%) наблюдениях (средний уровень составил 249 Ед/мл).

Выводы

1. Одним из направлений ранней диагностики метастазных опухолей у пациенток с полинеоплазиями является формирование групп риска по возникновению множественных опухолей и разработка тактики мониторинга.

2. С учетом того что в подавляющем большинстве случаев при полинеоплазиях у женщин злокачественные новообразования яичников сочетаются с опухолями тела матки, молочной железы, толстой кишки и желудка, пациенток с гормонозависимыми злокачественными опухолями и опухолями органов желудочно-кишечного тракта (особенно если у их родственников в анамнезе

были отмечены ПМЗН или солитарные опухоли перечисленных локализаций) рекомендуется относить к группе риска по возникновению множественных опухолей.

3. Больных с гормонозависимыми злокачественными новообразованиями и опухолями органов желудочно-кишечного тракта, входящих в группу риска по возникновению множественных опухолей, следует ориентировать на длительное, регулярное определение комплекса онкомаркеров (СА-12.5, СА-15.3, СА-19.9, РЭА). Повышение уровней хотя бы одного или нескольких из указанных маркеров должно стать основанием для проведения тщательного обследования пациентки на предмет возможного обнаружения у нее второй опухоли.

4. После лечения РШМ с использованием лучевой терапии (в качестве как самостоятельно метода, так и в составе комбинированного или комплексного лечения) большинство метастатических опухолей у больных возникает в так называемых зо-

нах лучевого воздействия. При этом время выявления второго заболевания чаще всего составляет ≥ 10 лет.

5. При полинеоплазиях в ряде случаев для прояснения клинической ситуации первично-множественного или метастатического поражения только гистологических критериев бывает недостаточно, в связи с чем в этих целях следует применять комплексный подход, который включает целый ряд клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования.

6. При осуществлении дифференциальной диагностики синхронных злокачественных новообразований тела матки и яичников (особенно в случаях эндометриоидной аденокарциномы) рекомендуется применение молекулярно-генетических методов. Использование других методов дифференциальной диагностики эндометриоидных опухолей в настоящее время является малоэффективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов. Опух жен репродукт сист 2009;(1-2):76-80.
2. Жордания К.И., Герштейн Е.С., Блюменберг А.Г. и др. Опухоли яичников. В кн.: Клиническая онкогинекология.

Под ред. В.П. Козаченко. М.: Медицина, 2005; с. 220-69.
3. Dammann R., Schagdarsurengin U., Seidel C. et al. The tumor suppressor RASSF1A in human carcinogenesis: an update. *Histol Histopathol* 2005;20(2):645-63.

4. Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю., Жордания К.И. и др. Первично-множественные злокачественные новообразования половых органов у женщин: пути профилактики. Опух жен репродукт сист 2010;(1):51-4.