

Ранний рак яичников: наш взгляд на проблему

К.И. Жордания, С.В. Хохлова

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Светлана Викторовна Хохлова svkhokhlova@mail.ru

В статье рассматриваются некоторые патогенетические аспекты развития опухолей яичников, на основании которых авторы рекомендуют проводить более агрессивную химиотерапию больным, страдающим так называемыми ранними стадиями рака яичников.

Ключевые слова: ранний рак яичников, патогенез, метастазы, лечение

Early ovarian cancer: our view of the problem

K.I. Zhordania, S.V. Khokhlova

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

The paper considers some pathogenetic aspects of ovarian tumor development, on the basis of which the authors recommend to perform more aggressive chemotherapy in patients with the so-called early stages of ovarian cancer.

Key words: early ovarian cancer, pathogenesis, metastases, treatment

Злокачественные опухоли репродуктивной системы являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости женщин. Их суммарная доля превышает 35 %. Рак яичников (РЯ), о котором пойдет речь ниже, считается одним из самых коварных в онкологии. В России ежегодно РЯ выявляется более чем у 11 тыс. женщин (10,1 на 100 тыс.) и занимает 7-е место в структуре общей онкологической заболеваемости и 3-е — среди гинекологических опухолей после рака тела и шейки матки. За последние несколько лет в стране отмечен заметный (на 6,5 %) прирост заболеваемости. Проводимые в России профилактические осмотры, к сожалению, не столь эффективны, впрочем, как и во всем мире. В нашей стране вновь выявленные больные со злокачественными опухолями яичников при проведении профилактических осмотров составляют всего 10,4 % (I–II стадии — 34,2 %, III — 40,1 %, IV — 22,7 %, с неустановленной стадией заболевания — 3 %) [1]. Удручает и выживаемость пациенток с данной патологией. Только на первом году после установления диагноза умирают 28 % больных. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, 1-летняя выживаемость больных РЯ составляет 63 %, 3-летняя — 41 %, 5-летняя — 35 %. Вероятность заболеть РЯ в течение жизни составляет 1,6 %, т.е. заболевает каждая 63-я женщина. С возрастом заболеваемость увеличивается и достигает максимального значения в 65–75 лет (37,8 на 100 тыс. населения).

Как хорошо известно клиницистам, на первых этапах развития РЯ клиническая симптоматика очень скудная. Ранние стадии заболевания чаще всего являются случайной находкой, поэтому >80 % пациен-

ток поступают в специализированные клиники с уже запущенными стадиями процесса, и выживаемость их крайне низка — не выше 25–30 %. Это известный факт. Однако не менее трагичной оказывается и судьба больных с так называемыми ранними стадиями заболевания, к которым относят IB, C и даже IIA стадии процесса. Частота развития рецидивов и смертность пациенток с названными стадиями достаточно высока. Если 5-летняя выживаемость больных РЯ IA–B стадий с высокодифференцированными формами опухоли достигает почти 90 %, то при наличии прогностически неблагоприятных форм опухоли данный показатель снижается до 40 %, а это, как минимум, каждая 2–3-я пациентка. Уже само возникновение рецидивов заболевания свидетельствует о том, что ранних стадий значительно меньше, чем мы предполагаем.

Не будет преувеличением отметить, что низкая эффективность лечения злокачественных новообразований яичников во многом обусловлена серьезными пробелами в наших знаниях о структуре этих опухолей, их гисто- и морфогенезе. Многокомпонентное строение гонад, сочетание структур самых разных функциональных направлений обуславливают широкий спектр гистологических форм новообразований этого органа. Если же принять во внимание еще и переходные формы, а также опухоли, в которых сочетается ≥ 2 гистологических типов, то число вариантов новообразований яичников возрастет в геометрической прогрессии. Необычность опухолей яичников подтверждается случаями мультицентрического роста, когда первичные очаги опухоли обнаруживают в забрюшинном пространстве, но при абсолютно неизмененных яичниках [2]. Уникальность этого органа

состоит в том, что развивающиеся в нем опухоли (например, герминогенные) могут воссоздать практически все органы и ткани человеческого организма, правда, в весьма уродливой и несовершенной форме. Если анатомические особенности целого ряда органов (шейка матки, желудок, легкое и др.) с внедрением эндоскопических методов исследования дали возможность детально изучить предраковые состояния и ранние формы рака, то сложности визуализации начальных этапов бластоогенеза в яичниках привели к тому, что морфологическая семиотика предопухолевой патологии раннего рака практически неизвестна [2].

Большинство злокачественных опухолей происходит из одной клетки. Клональность РЯ доказана сходством происхождения клеток в первичной опухоли и в ее метастазах. Инактивация X-хромосом, утрата гетерозиготности, мутации являются практически аналогичными. До последнего времени вопросы гистогенеза опухолей яичников имели преимущественно академическое значение. Теперь, когда арсенал лечебных средств онкогинекологов значительно обогатился противоопухолевыми препаратами, а самое главное, появилось очень перспективное направление — генотерапия, большое практическое значение приобретает установление точного гистогенеза опухоли. Источником почти всех эпителиальных опухолей яичников считаются кисты включения, возникающие в результате отшнурования инвагинированного покровного мезотелия. Сам термин РЯ не совсем оправдан, поскольку малигнизации подвержен не сам яичник, не его строма, а лишь покрывающий его мезотелий. Многие авторы, в течение длительного времени занимающиеся этим разделом онкоморфологии, однозначно сходятся в том, что в значительном числе наблюдений установить начало инвазивного роста не представляется возможным. Вероятность возникновения неоплазий широко варьирует в зависимости от типа клеток. Около 90 % опухолей происходит из поверхностного эпителия, который состоит из единственного слоя модифицированных мезотелиальных клеток, покрывающих поверхность яичника. Поверхностный эпителий яичника тесно связан с трубным, эндометриальным и эпителием шейки матки. В процессе эмбриогенеза эти составляющие мюллеровой системы возникают в результате инвагинации примитивного мезотелия. При малигнизации поверхностного эпителия яичника метаплазии подвергается 1 (редко 2–3) из производных мюллеровых протоков. Признаки трубного, эндометриоидного эпителия или эпителия шейки матки наблюдаются при серозной, эндометриоидной или муцинозной формах РЯ. Поверхностный эпителий на всем протяжении развития яичника напоминает поведение плюрипотентной стволовой клетки, что подтверждает его метапластический потенциал. При изучении патогенеза РЯ необходимо учитывать тот факт,

что в значительно большем проценте наблюдений поставленный диагноз РЯ на самом деле был представлен раком маточной трубы, его метастазами [3]. Имитировать РЯ могут также опухоли брюшины, причем как морфологически, так и по клиническому течению.

Хотелось бы выделить некоторые интересные факты развития опухолей яичников и в связи с этим значительные трудности, возникающие при определении распространенности злокачественного процесса, особенно при так называемых ранних стадиях заболевания.

Уникальность эволюции опухолей яичников — стержневая мысль выдающейся работы М.Ф. Г. лазунова, представленной в монографии «Опухоли человека» [4]. Автор подразделяет опухоли яичников на доброкачественные и злокачественные, причем убедительно показывает на смене поколений клеток непрерывность процессов, ведущих к малигнизации. Важной особенностью опухолей яичников является распространение клеток задолго до формирования злокачественного процесса. Первое поколение клеток представлено однослойным эпителием цистоаденом, которые обнаруживаются в виде имплантатов по брюшине в 8,4 % наблюдений. При пограничных кистозно-солидных опухолях диссеминация отмечена уже в 52 % случаев, а при папиллярных формах опухоли достигает 81 %. На следующем этапе развития опухоли (рак) распространенность еще выше — >96,9 % [5]. Не менее интересны с этиопатогенетической точки зрения и факты нахождения железистых структур — метастазов абсолютно доброкачественных цистоаденом в лимфатических узлах (ЛУ) парааортальной зоны.

Данные литературы свидетельствуют о том, что даже у больных с I–IIA стадиями РЯ, которые расцениваются клиницистами как ранние, при целенаправленном исследовании более чем в 30 % наблюдений диагностируются метастазы в забрюшинные ЛУ различных локализаций (рис. 1) [6]. Сложность обнаружения микрометастазов в ЛУ объясняется тем, что забрюшинно насчитывается около 100 визуально не измененных ЛУ, и практически каждый из них может быть поражен опухолевыми клетками, что приводит к недооценке распространенности заболевания со всеми вытекающими отсюда последствиями. Разработанные с учетом этого и неоднократно модифицированные классификации FIGO и TNM, вероятно, не полностью удовлетворяют онкологов, так как, даже несмотря на многочисленные поправки, остаются достаточно условными. Лишь лапаротомия с множественной биопсией органов брюшной полости и лимфаденэктомией (ЛАЭ) позволяет более или менее точно определить стадию заболевания. В одном известном исследовании из 100 % больных с I–II стадиями РЯ у 28 % пациенток с предполагаемой клинически I и у 43 % — с предполагаемой II стадией

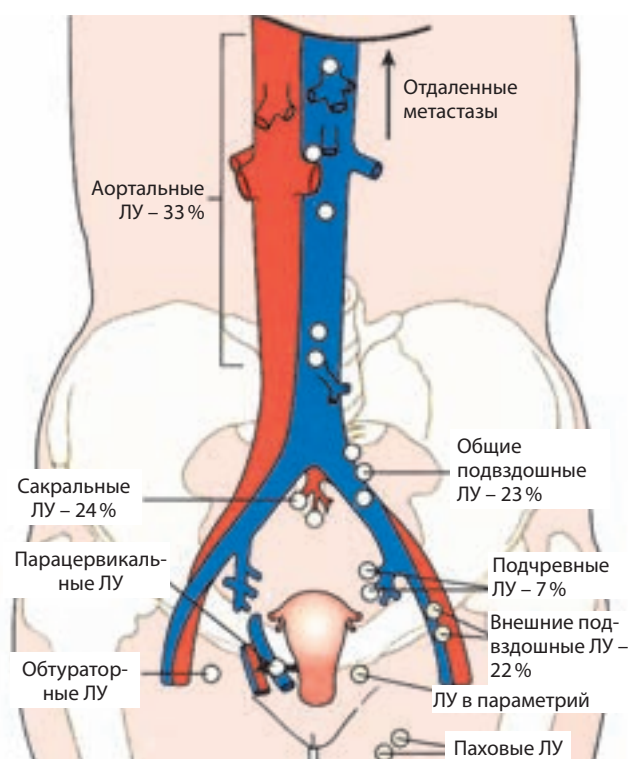


Рис. 1. Частота поражения ЛУ при ранних стадиях РЯ

заболевания при выполнении лапаротомии были установлены более поздние стадии процесса [7]. Это свидетельствует о сложностях оценки истинной степени распространения заболевания [8]. Факторы прогноза при РЯ, так же как и при большинстве других опухолей эпителиальной природы, касаются в основном характеристик первичного очага — стадии, гистологического варианта, степени дифференцировки и т. д. К сожалению, используемые в настоящее время многочисленные прогностические параметры не дают в полной мере информации, по которой можно объективно судить о течении заболевания. Доказательством могут служить судьбы пациенток с пограничными опухолями яичников — состоянием, при котором и морфологическая структура, и степень дифференцировки оптимальны с прогностической точки зрения, но и при этой патологии хорошо известны рецидивы и метастазы опухоли. Высокая дифференцировка опухоли с учетом выраженного полиморфизма опухолей яичников абсолютно не исключает плохого прогноза течения заболевания. Метод проточной цитометрии, считающийся на сегодняшний день достаточно объективным, может дать абсолютно разные результаты при исследовании тканей из разных участков одной и той же опухоли.

Костный мозг является органом повышенной васкуляризации и интенсивного обмена между мезенхимальной тканью межбалочных полостей (собственно гемо-

поэтическая ткань) и периферической кровью. Это создает оптимальные условия для осаждения циркулирующих в периферической крови опухолевых клеток в костном мозге. Для выявления минимальных изменений в органах был разработан целый ряд иммуноцитохимических и молекулярных методик. Открытие цитокератинов позволило выявить у больных РЯ злокачественные клетки в костном мозге, которые клинически проявляют себя крайне редко. Необходимо отметить, что частота микрометастазирования в костный мозг при IA—C — ПА стадиях колебалась в пределах 20—30 %, что сопоставимо с числом рецидивов, развившихся после лечения так называемых ранних стадий заболевания (рис. 2).

Эти микродиссеминаты, как правило, находятся в фазе G_0 , т. е. в «дремлющем» состоянии, но, даже будучи в неактивном состоянии, спустя годы могут стать источником рецидива заболевания. На данном этапе биологическое значение микрометастазирования в костный мозг при злокачественных опухолях яичников не совсем понятно. Одной из причин ускользания этих клеток от иммунного надзора может быть низкая экспрессия ими молекул HLA I типа, препятствующая их распознаванию и элиминации Т-клеточным звеном иммунитета. Вероятно, совокупность этих и многих других факторов обеспечивает данным клеткам благоприятные условия для персистенции в костном мозге. Факторы, обуславливающие переход в активную пролиферацию, до сих пор остаются неизвестными, хотя воспаление любого генеза вполне может служить инициатором процесса.

В клинической практике статистически подтверждена корреляционная связь между наличием микрометастазов в костном мозге и развитием рецидивов. W. Janni et al. [9] при проведении циторедуктивной операции у 96 больных местно-распространенным РЯ выполняли трепанобиопсию костного мозга. В полученном биоптате с помощью моноклональных антител к цитокератинам определяли наличие опухолевых клеток. У 29 (30 %) из 96 больных результаты оказались положительными. Наличие опухолевых клеток не зависело от гистологического строения опухоли, присутствия асциты и метастазов в ЛУ, но чаще наблюдалось при низкой степени дифференцировки. Поражение микрометастазами костного мозга увеличивало риск смерти от опухоли яичников в 24 раза. Это исследование опровергает представление о том, что РЯ прогрессирует преимущественно в пределах брюшной полости. Уже на самых ранних стадиях обнаруживается диссеминация процесса с поражением костного мозга [10]. Применение иммуногистохимических методик, несомненно, будет способствовать повышению эффективности диагностики, позволит выявить метастатическое поражение тканей, которое не определяется рутинными методами, а также прояснит некоторые вопросы происхождения

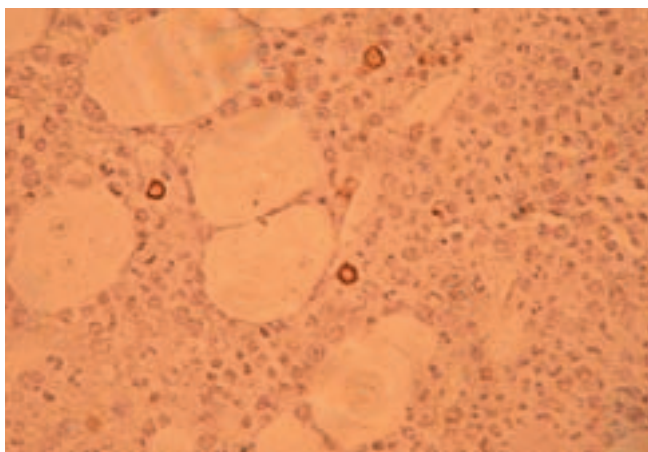


Рис. 2. Микрометастазы РЯ в костный мозг

опухолей. Можно только догадываться, каково влияние обнаруживаемых микрометастазов на опухолевый процесс в целом, но сам факт имеет большое значение.

На сегодняшний день пока точно не установлено, почему у опухолей существуют излюбленные локализации для метастазирования, а некоторые факторы роста опухоли способствуют созданию благоприятных условий именно в местах («нишах») образования будущих микрометастазов в костном мозге [11]. Более того, в недавних исследованиях неожиданно было выявлено, что опухолевая трансформация эпителиальной клетки — явление вторичное, а первичные индуцирующие канцерогенез изменения возникают в ее окружении [12]. Многие неудачи в излечении онкологических заболеваний связаны с тем, что после проведенного лечения и применения даже массивной химиотерапии (ХТ) микрометастазы остаются вполне жизнеспособными, в результате чего возникают рецидивы заболевания. Все перечисленное выше очень напоминает поведение так называемых стволовых опухолевых клеток. Миграция, специфический «хоуминг» (инстинкт дома), кроветворные «ниши», пластичность стволовых клеток играют большую роль в этиопатогенезе опухолевого роста. Это сравнительно новое направление науки ставит под сомнение многое из того, что мы знаем о биологии развития вообще, так как детерминация клеток (процесс необратимой дифференцировки клеток в эмбриогенезе) оказывается обратимой и возможна де-транс-дифференцировка стволовых клеток, разрешающая несвойственные им дифференцировки не только в пределах тканей одного зародышевого листка, но даже и в ткани других зародышевых листков. С учетом изложенного выше — как тут не вспомнить Вирхова и Конгейма?

В связи с этим возникает целый ряд вопросов, которые при их разрешении могут заставить онкологов пересмотреть ныне существующие позиции и коренным образом изменить наши взгляды на тактику ведения больных РЯ.

Возвращаясь к теме ранних стадий РЯ, необходимо отметить, что истинно IA стадия встречается намного реже, чем принято считать. Наиболее реальная частота встречаемости IA стадии, вероятно, не должна превышать 3–5%. Таким образом, при РЯ существуют всего 2 стадии заболевания — истинно первая, при которой процесс ограничен только яичником, и диссеминированные, когда он приобрел уже системный характер. Объективным подтверждением этого служат данные о частоте развития рецидивов при клинически IA стадии заболевания: 10% — при муцинозном раке, 16% — при эндометриоидном, 21% — при серозном, 50% — при недифференцированном и 53% — при мезонефроидном.

Однако если при запущенных формах заболевания установить диагноз РЯ не так уж и сложно, то диагностировать самые ранние стадии весьма проблематично. При использовании ультразвуковой (УЗТ), компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии с той или иной степенью можно лишь заподозрить наличие злокачественной опухоли яичника. Метод радиоиммуновизуализации интересен и перспективен со многих точек зрения, но тоже имеет ряд ограничений. Там же не существует точных и специфических маркеров, позволяющих определить появление первых очагов малигнизации опухоли. Рутинный метод определения СА-125, к сожалению, малоинформативен при ранних стадиях заболевания, тем более что этот маркер бывает ложноположительным и при других, даже неонкологических патологиях. Определение маркера HE4 позволяет несколько повысить качество диагностики. В связи с этим только инвазивные методы диагностики (лапаротомия, лапароскопия) позволяют подтвердить или опровергнуть диагноз РЯ. В данный момент ни одна скрининговая программа не продемонстрировала свою значимость. Все известные скрининговые программы были основаны на использовании маркера СА-125 и трансвагинального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) малого таза по отдельности или их комбинации. Ни исследование PLCO, включавшее 78 237 здоровых женщин, ни скрининговая программа Соединенного Королевства, в которой приняли участие 638 женщин, не показали преимущества широкого использования маркера СА-125 и ТРУЗИ в общей популяции пациентов [13]. В то же время в целях большего понимания биологии опухолевой клетки (эпителиальные опухоли яичников принято разделять на 2 типа в зависимости от пути канцерогенеза) для опухолей, развивающихся по 1-му типу, скрининговые программы с вагинальным ультразвуковым исследованием (УЗИ) имеют важное значение, поскольку данные опухоли характеризуются медленным ростом, и рост этот — в основном за счет увеличения размера, а не за счет метастазирования. Однако по 1-му типу развивается только

25 % всех опухолей яичников, поэтому применение данных методов в больших скрининговых программах является неоправданным. Опухоли, развивающиеся по 2-му типу, характеризуются маленькими размерами, но быстрым ростом и метастазированием, в связи с чем скрининговые программы с включением определения СА-125 и УЗИ неэффективны и не могут распознать заболевание на ранних этапах, тем более что эти опухоли развиваются из фаллопиевых труб, брюшины, а яичники вовлечены вторично. Вероятно, для выявления заболеваний, развивающихся по 2-му типу, нужно как можно раньше определять биомаркеры, которые предсказывают развитие РЯ. В связи с тем что в генезе опухолей 2-го типа в большом проценте случаев встречается мутация гена *TP53*, раннее определение данной патологии в крови и будет являться ранней диагностикой рака. Наиболее изучены и в настоящее время уже включены в скрининговые программы мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* в семьях с отягощенным анамнезом. В случае обнаружения данной патологии предлагается выполнение дву сторонней сальпингоооариэктомии, при которой показано снижение на 85–90 % риска развития РЯ. Существует мнение, что достаточно удаления маточных труб, поскольку при наличии данных мутаций доказано развитие серозной аденокарциномы низкой степени дифференцировки из фибр фаллопиевых труб. В данный момент проводятся исследования с включением комбинации маркеров СА-125 и HE4 для выявления опухолей яичников у женщин. За неимением лучшего сегодня абсолютно резонными представляются рекомендации группы Society of Gynecologic Oncology, в соответствии с которыми диагностическая лапароскопия назначается только пациенткам в менопаузе с увеличенными яичниками при повышении у них уровня маркера СА-125 > 35 ЕД/мл, а в репродуктивном возрасте — > 200 ЕД/мл. Эта тактика позволяет диагностировать РЯ почти в 30 % случаев.

Особо важная роль в улучшении результатов лечения больных РЯ ранних стадий принадлежит адекватному стадированию, способствующему правильному лечению пациенток. Адекватное стадирование подразумевает ревизию всей брюшной полости, биопсию брюшины латеральных каналов, диафрагмы, малого таза, подвздошных и парааортальных ЛУ, исследование асцитической жидкости (смывы). В понятие неадекватного стадирования входят ревизия и пальпация органов малого таза, биопсия подозрительных участков, исследование асцитической жидкости (смывы). В одном из исследований, в которое были включены 326 больных РЯ I–IIA стадий, рецидивы возникли у 102 (31,3%) пациенток [14]. При этом в адекватно стадированной группе, состоявшей из 208 больных, рецидивы были зарегистрированы у 41 (19,7 %) пациентки. В группе же с неадекватным стадированием, включавшей 118 больных, раз-

витие рецидивов имело место в 61 (51,7%) случае, что почти в 2,5 раза больше. Также были выявлены достоверные различия при сравнении уровней общей выживаемости (ОВ). Показатели 5- и 10-летней ОВ у адекватно стадированных пациенток составили $85,8 \pm 2,3$ и $72,4 \pm 3,5 \%$, а при неадекватном стадировании — $61 \pm 4,9$ и $40,1 \pm 5,6 \%$ ($p < 0,05$). Значения 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) у больных с адекватным стадированием были значительно выше — $81,9 \pm 2,1$ и $71,3 \pm 3,8 \%$, чем таковые при неадекватном стадировании — $48,3 \pm 5,2$ и $37 \pm 5,5 \%$ ($p < 0,05$). Эффективность лечения РЯ и прогноз заболевания во многом определяются клинко-морфологическими параметрами опухоли или так называемыми факторами прогноза. По данным большинства исследователей, самыми значимыми независимыми факторами прогноза длительной БРВ при РЯ ранних стадий являются стадия заболевания, гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, состояние капсулы опухоли, сращение с окружающими тканями, возраст больной, плоидность ДНК, митотический индекс, а также целый ряд молекулярно-генетических параметров (*p53*, *p16*, *pRB*, *Her-2/neu*, *p21*, *BAX*, *Pgr*, *MRP*, *GST* и др.). При изучении выживаемости в группе пациенток с адекватным стадированием наиболее высокие показатели 5- и 10-летней БРВ были отмечены при муцинозной аденокарциноме — $95,8 \pm 2,8$ и $90,5 \pm 3,6$, эндометриодных опухолях — $86 \pm 3,2$ и $80,6 \pm 3,8$, смешанной аденокарциноме — $81,8 \pm 4,4$ и $54,6 \pm 5,3$ и серозных опухолях — $79,8 \pm 3,5$ и $69,6 \pm 4,7 \%$, а наиболее низкие — при недифференцированном раке — $66,7 \pm 6,2$ и $66,7 \pm 6,2$ и светлоклеточных опухолях — $57 \pm 5,1$ и $47,5 \pm 6,2 \%$ соответственно ($p < 0,05$). Единого мнения относительно роли ЛАЭ и ее объема до сих пор нет, каждая клиника придерживается своей тактики. Некоторые авторы рекомендуют на первом этапе проводить селективную, а в случае получения отрицательного результата (при срочном гистологическом исследовании) — тотальную ЛАЭ [15]. По данным В. Benedetti-Panici et al. [16], выполнение систематической ЛАЭ привело к увеличению времени до прогрессирования заболевания, но не к повышению общей продолжительности жизни. Другие авторы утверждают, что расширенные операции подобного рода, преследующие в основном диагностическую цель, крайне травматичны, неоправданны и сопряжены с риском развития серьезных осложнений. При анализе 11 известных исследований (1995–2008 гг.), посвященных роли тотальной забрюшинной ЛАЭ (ЗЛАЭ), в котором приняли участие 30 534 пациентки с РЯ, проводилось сравнение выживаемости пациенток с системной ЛАЭ и без нее. В итоге было продемонстрировано преимущество системной ЛАЭ (относительный риск — ОР 0,76; 95 % доверительный интервал — ДИ 0,65–0,88) как в группе пациенток с ранними (FIGO I–II) стадиями РЯ (ОР 0,70; 95% ДИ 0,63–0,77 —

Исследования по адъювантному лечению при РЯ

Исследование, год	Число больных	Характеристика пациенток	Схема лечения	Выживаемость
Vergote, 1991	347	I–III стадии без остаточной опухоли	^{32}P vs цисплатин 75 мг/м ²	Нет различий ни в 5-летней БРВ, ни в ОВ
Chiara, 1994	70	IA–B, G ₃ , любая IC, II	Полная абдоминальная ЛТ vs цисплатин 50 мг/м ² + циклофосфан 600 мг/м ² × 6 циклов	5-летняя ОВ — 53 % vs 71 %, 5-летняя БРВ — 50 % vs 74 %; только 67 % больных удалось провести ЛТ в полном объеме
Bolis, 1995	83	IA–B, G _{2–3}	Наблюдение vs цисплатин 50 мг/м ² × 6 циклов	5-летняя БРВ — 65 % vs 83 %, 5-летняя ОВ — 82 % vs 88 %
Bolis, 1995	152	IC	^{32}P vs цисплатин 50 мг/м ² × 6 циклов	5-летняя БРВ — 65 % vs 85 %, 5-летняя ОВ — 79 % vs 81 %
Trope, 2000	162	I, G _{2–3} или G ₁ с анеуплоэзией / светлоклеточный гистотип	Наблюдение vs карбоплатин AUC 7 × 6 циклов	5-летняя БРВ — 80 % vs 85 %, 5-летняя ОВ — 70 % vs 71 % (p = NS)
Young, 2003	251	IA–B, G ₃ или светлоклеточный гистотип IC, II	^{32}P vs цисплатин 50 мг/м ² /циклофосфамид 600 мг/м ² × 6 циклов	10-летняя БРВ — 65 % vs 72 %, 10-летняя ОВ — ОР ХТ 0,83 (p = NS)
ICON1, 2003	477	IA, IC, G _{1–3}	Наблюдение vs платиносодержащая терапия	10-летняя БРВ — 60 % vs 70 %, 5-летняя ОВ — 70 % vs 79 % (p = 0,03)
ACTION, 2003	448	IA–B, G _{2–3} , все IC, ПА и светлоклеточный гистотип	Наблюдение vs платиносодержащая терапия	10-летняя БРВ — 71 % vs 77 %, 10-летняя ОВ — 72 % vs 76 %
GOG 157	427	IA–B, G ₃ или светлоклеточный гистотип, все IC, II	Карбоплатин AUC 6 / паклитаксел 175 мг/м ² × 3 цикла vs 6 циклов	ОР БРВ 0,761 (p = NS), 5 летняя ОВ — нет различий
GOG		IA–B, G ₃ или светлоклеточный гистотип, IC, II	Карбоплатин/ паклитаксел × 3 цикла, далее наблюдение vs карбоплатин/паклитаксел/карбоплатин × 3 цикла, далее еженедельно паклитаксел × 26	Результаты ожидаются

Примечание. Vs — против, ЛТ — лучевая терапия, NS — различия незначительны.

3 исследования), так и у больных с распространенными (FIGO III–IV) стадиями заболевания (ОР 0,91, 95% ДИ 0,85–0,96 — 5 исследований). Эти результаты были подтверждены и в исследовании 250 пациенток с I–III стадиями РЯ. Поражение забрюшинных ЛУ при выполнении системной ЛАЭ у больных с рТІА-стадией наблюдалось в 8 %, с рТІВ — в 56 %, а с рТІС — в 20 % случаев [15]. Пятилетняя выживаемость пациенток с рТІВ-стадией, которым была выполнена системная ЛАЭ, составила 93 % по сравнению с 81 % — у больных без данного объема вмешательства (p = 0,0064), с рТІА-стадией — 97 и 96 %, с рТІС — 85 и 45 % соответственно (p = 0,0029). Данные этих исследований свидетельствуют о пользе проведения обязательной системной ЛАЭ, начиная уже с ТІС стадии РЯ.

В 2010 г. был опубликован метаанализ исследований по влиянию ЗЛАЭ на отдаленные результаты лечения пациенток, страдающих РЯ. Проанализированы

9 исследований (2 рандомизированных и 7 — наблюдения) с участием 21 919 больных РЯ, которым либо в обязательном порядке выполняли системную ЗЛАЭ, либо проводили ЗЛАЭ несистемно. У пациенток с обязательным включением ЗЛАЭ в план оперативного вмешательства результаты выживаемости были лучше (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,68–0,76), как при ранних стадиях, так при распространенных. Однако в 2 рандомизированных исследованиях и 5 исследованиях наблюдения, за исключением 2 эпидемиологических, статистически достоверной разницы в выживаемости при выполнении системной ЛАЭ и несистемным ее проведением не зарегистрировано (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,7–1,07). В ходе анализа результатов этих исследований в зависимости от стадии РЯ продемонстрировано отсутствие достоверности только при ранних стадиях заболевания. При выполнении системной ЛАЭ в обязательном порядке отмечено статистически достоверное улучшение

ние показателей выживаемости при стадиях заболевания III–IV. Данный факт может быть объяснен тем, что при ранних стадиях РЯ метастазы в забрюшинные ЛУ были обнаружены морфологически только в 22 % случаев по сравнению с 70% — при распространенных стадиях заболевания. Таким образом, возникает вопрос: может быть, ЛАЭ в обязательном порядке целесообразно выполнять только при подтверждении метастазов в забрюшинные ЛУ? В связи с этим группой AGO проводится проспективное рандомизированное мультицентровое исследование (A GO-OVAR OP.3) по оценке эффективности осуществления тазовой парааортальной ЛАЭ в обязательном порядке у больных со IIВ–IV стадиями заболевания при отсутствии у них клинических признаков наличия метастазов в забрюшинные ЛУ [17].

Безусловно, выживаемость пациенток в значительной степени зависит от специализации клиники, подготовки и профессионализма медицинских кадров. Лучшие результаты получены в тех клиниках, где стадирование процесса и послеоперационное лечение были максимально адекватными и где к лечению каждой пациентки подходили строго индивидуально, с учетом всех возможных прогностических факторов. Однако в большинстве случаев, по признанию самих европейских и американских онкогинекологов, рекомендуемое адекватное стадирование не выполняется в полной мере. По данным Американского общества онкологов (2007), правильное стадирование выполнялось онкогинекологами в 94%, гинекологами — в 52%, а хирургами общего профиля — в 35 % наблюдений. Следовательно, для улучшения результатов лечения РЯ ранних стадий нужно в первую очередь стремиться к максимально адекватному стадированию, что возможно преимущественно в специализированных учреждениях. Необходимость проведения хирургического стадирования онкогинекологами подтверждает обзор 14 исследований, включавших 19 043 пациенток. Анализ показал, что в результате операции, выполненной квалифицированным онкогинекологом, были достигнуты более высокий уровень комплексного хирургического подхода и стадирования по FIGO (4 из 4 исследований), более высокая частота оптимальной циторедукции при III–IV стадиях заболевания (4 из 6), более высокое качество ХТ (2 из 2), а также более высокие показатели выживаемости (5 из 9 исследований) [18].

Отсутствует единодушие и в вопросах проведения адъювантной ХТ пациенткам с ранними стадиями РЯ, что вполне объяснимо. Абсолютно четких градаций агрессивности опухоли в настоящее время нет и трудно их представить. Каждая опухоль настолько индивидуальна, гетерогенна и полиморфна, что даже с учетом всех известных факторов точно спрогнозировать течение заболевания практически невозможно. Последнее вынуждает применять такие далеко не этио-

патогенетические методы лечения, как ХТ, в надежде повысить уровень выживаемости больных. Тем не менее следует отметить, что после адекватного определения стадии пациенткам с низкой степенью дифференцировки опухоли, а также с IC и более поздними стадиями заболевания обычно проводят адъювантную ХТ на основе производных платины.

Проведен ряд исследований по изучению целесообразности использования адъювантной ХТ после оперативного лечения при ранних стадиях РЯ (см. таблицу). В исследовании GICOG изучали эффективность применения адъювантной ХТ цисплатином в сравнении с группой наблюдения — 83 пациентки с IA, IB (G_2 и G_3) [19, 20]. Статистически достоверные результаты в пользу адъювантного лечения были получены в отношении БРВ, однако различий в показателях ОВ не зафиксировано. В другое исследование (NOCOVA) были включены 162 больные с I стадией. Опухоли характеризовались как G с анеуплоидией, G_{2-3} светлоклеточного гистотипа. В группе с адъювантным лечением использовали карбоплатин [21]. В этом исследовании различий в показателях как БРВ, так и ОВ не выявлено. Однако в связи с небольшим числом обследованных пациенток точность стадирования — под вопросом.

В 2003 г. были завершены 2 рандомизированных исследования — ACTION ($n = 448$) и ICON1 ($n = 477$). На 2009 г. прослежена уже 10-летняя выживаемость. В исследовании ACTION проводили 4 цикла моно- или комбинированных платиносодержащих режимов (цисплатин — 75 мг/м^2 или карбоплатин — 350 мг/м^2 , цисплатин — 60 мг/м^2 + циклофосфамид — 600 мг/м^2), а в группе наблюдения эту ХТ пациентки получали при рецидивах. В исследовании ICON1 использовали ХТ по схеме CAP: циклофосфамид — 500 мг/м^2 + доксорубин — 50 мг/м^2 + цисплатин — 50 мг/м^2 или карбоплатин AUC 6 — 7,5 в монорежиме до 6 циклов, допускалось также применение других платиносодержащих режимов. В исследование ICON1 входили в основном пациентки со стадиями РЯ IA и IC и со всеми G, а в исследование ACTION — с IA, IB G_{2-3} и IIА, G_{2-3} .

В исследовании ICON1 число больных с низким, средним и высоким риском развития рецидива было равным, а в исследовании ACTION преобладали пациентки со средним и высоким риском возникновения рецидива.

Пятилетняя ОВ в группе адъювантного лечения двух объединенных исследований составила 82 %, в группе наблюдения — 74 % (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,51–0,92; $p < 0,018$). Показатели 5-летней БРВ также были выше в группе адъювантной терапии — 76%, чем в группе наблюдения — 65 % ($p < 0,001$). Преимущество адъювантной ХТ было отмечено во всех подгруппах больных (по возрасту, стадиям, гистотипам, кле-

точной дифференцировке). Анализ хирургического стадирования проводился только в исследовании ACTION. В группе пациенток, которым было выполнено оптимальное стадирование (ревизия и пальпация брюшной полости, биопсия всех подозрительных на метастазы очагов, цитологическое исследование париетальной жидкости, оментэктомия на уровне поперечно-ободочной кишки, слепая биопсия правой половины диафрагмы, брюшины, правого и левого боковых флангов брюшной полости, малого таза, биопсия подвздошных и парааортальных ЛУ), различий в показателях ОБ и БРВ с/без адъювантного лечения не зарегистрировано, тогда как в группе неоптимального стадирования (ревизия и пальпация таза, биопсия всех подозрительных на метастазы очагов) различия были статистически достоверны в пользу адъювантного лечения. Вероятно, это связано с воздействием ХТ на микрометастазы, наличие которых возможно при неоптимальном стадировании. При оценке 10-летней БРВ в исследовании ICON 1 различия в показателях выживаемости составили 10 % (70 % — в группе адъювантного лечения и 60 % — в группе больных без лечения). У пациенток с низким и средним риском развития рецидива разница в выживаемости была незначительной (ОР 0,84; 95% ДИ 0,49–1,43). В исследовании ACTION различия в показателях 10-летней ОБ составили 4 % (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,47–1,11; 72 % — в группе наблюдения и 76 % — в группе с адъювантной ХТ), 10-летней БРВ — 6 % (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,46–1,08; 71 и 77 % соответственно). Разница в показателях 10-летней БРВ в группе больных со средним риском развития рецидива составила 21 % (ОР 0,29; 95 % ДИ 0,08–1,06; 75 % — в группе наблюдения и 96 % — в группе с ХТ), а в группе пациенток с высоким риском развития рецидива — всего 1 % (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,51–1,29; 70 % — в группе наблюдения и 69 % — в группе с адъювантной ХТ) [19].

Таким образом, по результатам представленных выше исследований можно заключить, что проведение адъювантной ХТ способствует улучшению отдаленных результатов лечения у пациенток с I стадией РЯ в группах со средним и высоким риском развития рецидива. У больных со стадией IA и степенью дифференцировки опухоли G1 (низкий риск) лечение может ограничиваться хирургическим вмешательством.

В исследовании GOG 157 изучали эффективность использования в адъювантном режиме 3 и 6 курсов ХТ паклитакселом в дозе 175 мг/м² в виде 3-часовой инфузии в комбинации с карбоплатином АUC 6–7,5 у 427 больных с IC–II стадиями с любой степенью дифференцировки и с IA–В стадией с высоким риском рецидивирования. Пятилетняя БРВ в группе с 6 курсами ХТ составила 83 %, а с 3 курсами — 81 % (ОР 1,02; 95% ДИ 0,66–1,57; $p = 0,94$), как при I, так и при II стадии заболевания [20]. Таким образом, увеличение

числа курсов адъювантной ХТ с 3 до 6 не сопровождалось улучшением отдаленных результатов в этом исследовании.

Согласно последним рекомендациям ESMO, в адъювантном режиме наиболее эффективными схемами лечения эпителиальных опухолей яичников являются следующие:

- монотерапия карбоплатином (AUC 5–6) — 4–6 курсов с интервалом 3 нед;
- комбинация карбоплатина (AUC 5–6 или цисплатин в дозе 50–100 мг/м²) с паклитакселом — 135–175 мг/м² (или циклофосфамидом в дозе 600–1000 мг/м²) — 4–6 курсов с интервалом 3 нед (в зависимости от прогностических факторов).

В настоящее время все еще остаются разногласия, касающиеся лечения I стадии РЯ, особенно при умеренной степени дифференцировки опухоли. В исследованиях установлена статистически достоверная корреляция БРВ в зависимости от числа проведенных курсов ХТ в группе пациенток при неадекватном стадировании. Показатели 5- и 10-летней БРВ были достоверно выше при проведении 5–6 курсов ХТ ($61,8 \pm 8,8$ и $55,6 \pm 9,9$ %) по сравнению с таковыми в группе больных, получавших 1–2 ($45,9 \pm 13,2$ и $36,7 \pm 12,5$ %) и 3–4 ($41,2 \pm 6,9$ и $24,4 \pm 6,5$ %) курса ХТ соответственно ($p < 0,05$). В случае если при адекватном стадировании установлена IA стадия процесса (прогностически благоприятный вариант опухоли), ХТ можно не проводить, но с условием тщательного наблюдения за больной в течение длительного времени. Факты возникновения рецидивов заболевания в более отдаленные сроки (спустя 10 лет у 7,3% больных) свидетельствуют о необходимости практически постоянного наблюдения за больными РЯ ранних стадий [14].

Необходимо отметить, что во всех известных исследованиях по адъювантному лечению режимы ХТ были различными. При изучении применения таксансодержащей ХТ в адъювантном режиме были проанализированы результаты лечения 113 пациенток с ранними стадиями заболевания, получавших в качестве адъювантной ХТ комбинацию паклитаксела — 175 мг/м² с карбоплатином АUC 6–7,5 мг/м² — от 4 до 6 курсов лечения. Пятилетняя выживаемость больных составила 79 %, риск рецидивирования — 21 %, что лучше результатов лечения цисплатином и циклофосфаном, полученных в предшествующих исследованиях (5-летняя выживаемость — 67 %), но сравнимо с данными 5-летней выживаемости (76%) и риском рецидивирования (24%) в исследованиях ICON1 и EORTC-ACTION, где были использованы различные платиносодержащие режимы ХТ. В данном исследовании риск развития рецидива и 5-летняя выживаемость у пациенток со светлоклеточной аденокарциномой, которым проводили терапию с добавлением паклитаксела, составили 13 и 87 % соответственно, что намного лучше по сравнению

с данными показателями у больных, получавших платиносодержащую ХТ без паклитаксела (38 и 61 % соответственно). Риск рецидивирования у пациенток с низким риском (IA–B, G₁₋₂), получавших паклитаксел, составил 21 % по сравнению с 29 % ($p = 0,404$) у больных с высоким риском (IA–B, G₃, IC и II стадии). В исследовании GOG 157, где проводили 3 или 6 курсов ХТ паклитакселем в дозе 175 мг/м² в комбинации с карбоплатином AUC 6–7,5, риск развития рецидива у пациенток, получавших 3 курса, составил 25 %, а у больных с 6 курсами — 20 %. У пациенток с высоким риском рецидивирования (IC стадия и наличие клеток в смывах с брюшины) в группе с 3 курсами ХТ риск развития рецидива составил 66,7 % по сравнению с 16,7 % у больных, получивших 6 курсов ХТ. Таким образом, больным как с высоким, так и с низким риском рецидивирования следует назначать 6 курсов ХТ паклитакселем и карбоплатином в адъювантном режиме.

В другом ретроспективном исследовании изменений в показателях 5-летней выживаемости в связи

с добавлением паклитаксела к препаратам платины в адъювантном режиме не отмечено (в обеих группах она составила 76 %). Авторы предполагают, что приблизительно 15–30 % пациенток с ранними стадиями во всех исследованиях являются резистентными к ХТ, поэтому искать группу высокого риска следует не в стадии заболевания, а в молекулярных и генетических характеристиках опухоли [19, 20].

С учетом того что необходимое стадирование проводится, к сожалению, крайне редко, а больных с истинно IA стадией — значительно меньше (не более 3–5 %), с нашей точки зрения, всем пациенткам с ранними стадиями заболевания и неадекватным стадированием необходимо назначение 6 полноценных курсов ХТ.

В заключение хотелось бы отметить, что современные методы диагностики, и особенно лечения РЯ, достигли своих пределов. В связи с этим дальнейшие клинико-экспериментальные и фундаментальные исследования должны быть посвящены поиску принципиально новых направлений в терапии данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2008;19(2 Прил 1).
2. Карселадзе А.И. Морфология эпителиальных опухолей яичников. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1989.
3. Kindelberger D.W, Lee Y., Miron A. et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. Am J Surg Pathol 2007;31:161–9.
4. Глазунов М.Ф. Опухоли яичников. Л., 1961.
5. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Полторанина В.С. и др. Опухоли яичников: особенности эволюции, распространения, диагностики и профилактики. ОЖРС 2011;(1):63–9.
6. Cliby W.A., Aletty G.D. et al. Is it justified to classify patients to stage IIIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? Gynecol Oncol 2006;12(103):797–801.
7. Piver M.S., Marchetti D.L. Potential for cure in ovarian cancer. Comp Ther 1986; 12:13–20.
8. Faber A.N., Rose P.G. Роль хирургии в лечении рака яичников. J Clin Oncol 2007;1(4):331–41.
9. Janni W. et al. Persistence of disseminated tumor cells in the bone marrow of breast cancer patients predicts increased risk for relapse — a European pooled analysis. Düsseldorf: Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität.
10. Braun S et al. Occult tumor cells in bone marrow of patients with locoregionally restricted ovarian cancer predict early distant metastatic relapse. J Clin Oncol 2001;19(2):368–75.
11. Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S. et al. VEGFR1 — positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. Nature 2005;8(438):820–7.
12. Maffini M.V., Soto A.M., Callabro J.M. et al. The stroma as a crucial target in rat mammary gland carcinogenesis. J Cell Sci 2004;117:1495–502.
13. Buys S.S., Partridge E., Black A. et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality in the prostate, lung, colorectal, ovarian cancer randomized screening trial. ASCO, 2011; abstr 5001.
14. Тамаева З.Э. Рецидивы рака яичника I–IIA стадии. Факторы прогноза, лечение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
15. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии. Под ред. С.А. Тюляндина, Н.И. Переводчиковой, Д.А. Носова. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2007; с. 331–41.
16. Benedetti-Panici B., Maggioni A., Hacker N. et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 2005;97:560–6.
17. Kim H., Ju W. et al. The efficacy of systemic lymphadenectomy for overall survival in epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis by KOGYMAG. J Clin Oncol 2009;27; abstr 16509.
18. Hoskins W.J., McGuire W.P., Brady M.F. et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1994;170(4):974–80.
19. Skirnisdottir I., Sorbe B. et al. Survival and prognostic factors in early-stage epithelial ovarian cancer treated with taxane-based adjuvant chemotherapy. Intern J Gynecol Cancer 2007.
20. Barrum-Gamez J. et al. Is there a high-risk subgroup of stage I of epithelial ovarian carcinoma that is most likely to benefit from 6 versus 3 cycles of adjuvant chemotherapy? Intern J Gynecol Cancer 2010;20(7).
21. Winter-Roach B., Hooper L., Kitchener H. Systematic review of adjuvant therapy for early stage (epithelial) ovarian cancer. Intern J Gynecol Cancer 2003; 13(4):395–404.