

Пограничные опухоли яичников: вопросы химиотерапии и прогноза

И.Ю. Давыдова, В.В. Кузнецов, А.И. Карселадзе, Л.А. Мещерякова

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»;

Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Ирина Юрьевна Давыдова davydova06@mail.ru

В статье обсуждаются результаты исследований международных клиник и собственные данные относительно подходов к лечению пограничных опухолей яичников (ПОЯ). Представлены анализ и сравнительная оценка групп больных, которым проводилась и не проводилась химиотерапия. Большинство авторов сходятся во мнении, что проведение химиотерапии при ПОЯ никак не влияет на прогноз заболевания, а в ряде исследований даже ухудшает его. Также приводятся данные собственных наблюдений, где в различные декады менялось отношение к химиотерапии при ПОЯ. Если в 80-х годах прошлого века химиотерапия была обязательным этапом лечения, то в настоящее время в нашей клинике назначается лишь в исключительных случаях. Изучаются различные прогностические факторы, такие как микроинвазия, микропапиллярный вариант ПОЯ, инвазивный вариант имплантов, влияние их на вероятность возникновения рецидивов и продолжительность жизни. Рассматривается вопрос химиотерапии в отношении неблагоприятных факторов, таких как инвазивные импланты. Приводятся данные о возможности выполнения консервативных и ультраконсервативных операций при ПОЯ. Ультраконсервативные операции, где возможность максимально сохранить ткань яичников увеличивается, демонстрируют лучшие результаты показателей беременностей и родов по сравнению с консервативными хирургическими подходами. Таким образом, в данной статье рассмотрены вопросы целесообразности назначения химиотерапии больным ПОЯ. Рассматриваются взгляды ученых и собственные данные в отношении неoadъювантного и адъювантного лечения, прогностических факторов при ПОЯ, данные выживаемости различных международных клиник.

Ключевые слова: пограничные опухоли яичников, опухоли яичников низкой степени злокачественности, химиотерапия, инвазивные импланты, неинвазивные импланты, опухоли яичников низкого потенциала злокачественности, платиносодержащая химиотерапия, новообразования яичников, микропапиллярный вариант пограничных опухолей, микроинвазия при пограничных опухолях яичников

DOI: 10.17 650/1994-4098-2015-11-3-72-75

Borderline ovarian tumors: the issues of chemotherapy and prognosis

I.Yu. Davydova, V.V. Kuznetsov, A.I. Karseladze, L.A. Meshcheryakova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

The paper discusses the results of studies conducted in international clinics and the authors' data on approaches to treating borderline ovarian tumors. It analyzes and comparatively assesses groups of patients who have received chemotherapy and those who have not. The authors mainly state the view that chemotherapy for borderline ovarian tumors affects their prognosis in no way, but makes it even worse in a number of investigations. They also give the data of their observations, which show that attitudes towards chemotherapy for borderline ovarian tumors change in different decades. If in the 1980s chemotherapy was a mandatory treatment stage, it is nowadays prescribed only in exceptional cases in the author's clinic. Different predictors, such as microinvasion, the micropapillary pattern of borderline tumors, invasive implants, their impact on the probability of recurrences and survival are being investigated. Whether chemotherapy against unfavorable factors, such as invasive implants, may be used is considered. There is evidence that conservative and ultraconservative surgeries for borderline ovarian tumors may be performed. Ultraconservative operations that can spare ovarian tissue as much as possible demonstrate the best pregnancy and labor outcomes as compared with conservative surgical approaches.

Thus, this paper considers whether it is expedient to use chemotherapy in patients with borderline ovarian tumors. It also discusses scientists' views and the authors' data on neoadjuvant and adjuvant treatments, predictors in borderline ovarian tumors, and survival rates in different international clinics.

Key words: borderline ovarian tumors, low-grade ovarian tumors, chemotherapy, invasive implants, noninvasive implants, low malignant potential ovarian tumor, platinum-based chemotherapy, ovarian neoplasms, micropapillary pattern of borderline tumors, microinvasion of borderline ovarian cancer

Опухоли яичников низкого потенциала злокачественности (пограничные опухоли) составляют 15 % всех злокачественных эпителиальных новообразова-

ний яичников. Начальная, I стадия заболевания встречается у 2/3 больных, относительно благоприятное течение и прогноз отличают их от рака яичников.

Тем не менее пограничные опухоли яичников (ПОЯ) не всегда излечиваются в полной мере, поскольку возможны как ранние, так и поздние рецидивы заболевания, трансформация в злокачественную опухоль, что в дальнейшем и определяет прогноз заболевания.

Обзор 22 крупных исследований, включающих 953 больных ПОЯ, установил, что выживаемость у пациентов с распространенными стадиями составляет 92 % (больные с инвазивными имплантами исключались), прослеженность — 7 лет. Причиной смерти явились: сдавление растущей опухолью смежных органов (обструкция тонкой, толстой кишки), осложнения после лечения и только в 0,7 % случаев трансформация в злокачественную опухоль [1].

В другом исследовании авторы показали 5-, 10-, 15- и 20-летнюю выживаемость при всех стадиях заболевания, которая составила 97, 95, 92 и 89 % соответственно. В этом же исследовании показана зависимость выживаемости от стадии заболевания: при I стадии смертность от ПОЯ составила 0,7 %, при II — 4,2 %, при III — 26,8 % [2].

В противоположность высоким показателям выживаемости в предыдущем исследовании, в годовом отчете Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO; Annual Report, № 21) были опубликованы материалы исследования 529 больных I стадией ПОЯ, 5-летняя выживаемость которых оказалась ниже — 89,1 %. Дальнейшее крупное проспективное исследование продемонстрировало высокую 5-летнюю выживаемость у больных ПОЯ [3].

Все эти данные контрастируют с неблагоприятным прогнозом при злокачественных эпителиальных новообразованиях яичников, где 5-летняя выживаемость при всех стадиях заболевания не превышает 30 %.

Для определения факторов, влияющих на прогноз заболевания, J. Kaern et al. провели ретроспективное исследование, в которое вошли 370 пациентов с ПОЯ. В ходе работы ученые заключили, что молодой возраст, серозный тип ПОЯ и ранняя стадия заболевания являются благоприятными прогностическими факторами [4].

Позже стали исследоваться другие прогностические факторы, которые показали свое значение. На сегодняшний день принято считать, что основными прогностическими факторами ПОЯ являются характер имплантов (инвазивные — неблагоприятный признак) и микрососочковый вариант ПОЯ. Тем не менее мнения ученых по этому поводу в литературе расходятся. Для решения вопроса о роли этих факторов в выживаемости больных ПОЯ R.J. Kurman et al. проанализировали 245 исследований, включающих 18 000 пациентов. Больные с отсутствием прослеженности были исключены из анализа, в результате чего осталось 97 исследований, включающих 4129 больных ПОЯ. В ходе работы проведена оценка безрецидивной и общей

выживаемости в зависимости от типа имплантов, микропапиллярного строения опухоли, микроинвазии. Прослеженность составила 6,7 года, в течение которых общая выживаемость при I стадии составила 99,5 %, безрецидивная — 98,2 %. Распространение ПОЯ за пределы яичника несколько ухудшало безрецидивную выживаемость. Так, частота рецидивов ПОЯ в год возрастала с 0,27 % при I стадии до 2,4 % при распространенных стадиях заболевания, хотя гистологическая верификация проведена всего лишь в 8,4 % всех случаев рецидивов. Наиболее достоверным прогностическим фактором в результате исследования выступил тип перитонеальных имплантов. Выживаемость больных с неинвазивными имплантами на протяжении 7,4 года составила 95,3 %, тогда как присутствие инвазивных имплантов сокращало выживаемость до 66 % ($p < 0,0001$). В противоположность инвазивным имплантам, такой признак, как микроинвазия, не являлся отягощающим течение болезни фактором. Так, наблюдение за больными в течение 6,7 года с микроинвазией ПОЯ выявило 100 % выживаемость, метастазы ПОЯ в лимфоузлах также практически не отягощали течение болезни, и выживаемость составила 98 %.

По данным 6 проспективных рандомизированных исследований с включением 373 пациентов, 7-летняя выживаемость при всех стадиях ПОЯ составила 100 %.

Кроме того, в ходе проделанной работы ученые пришли к выводу, что микропапиллярное строение ПОЯ дает начало развитию инвазивных имплантов. Это утверждение поддерживает мнение ряда исследователей в том, что микропапиллярный вариант ПОЯ может трактоваться как микропапиллярная серозная карцинома, а ПОЯ без инвазивных имплантов — как атипические пролиферативные серозные опухоли [5].

На сегодняшний день вопрос применения химиотерапии в лечении ПОЯ остается спорным. Специалистами Клиники Шерите (Германия) проанализирована 31 публикация и проведен метаанализ 13 исследований, которые суммарно включали 4965 пациентов с ПОЯ. По данным о распространенности заболевания, неинвазивные импланты наблюдались в 592 случаях ПОЯ, инвазивные — у 244 пациентов, и у 77 больных характер имплантов не был определен. Только хирургическое лечение проводилось 2206 больным. По данным 4 исследований, различий в выживаемости в группе только хирургического лечения и в группе с адъювантной химиотерапией не отмечено. В 4 исследованиях показано достоверное снижение выживаемости у больных ПОЯ, которым проводилась химиотерапия, и в 1 работе продемонстрирована тенденция к снижению выживаемости в группе адъювантной химиотерапии, хотя достоверность не получена. Таким образом, на основании изученных данных в на-

стоящее время целесообразности в проведении химиотерапии больным ПОЯ авторы не находят [6].

Другой ретроспективный анализ, выполненный в Эдинбургском центре рака (Шотландия), оценивал преимущества и недостатки адъювантного лечения при ПОЯ. Всего изучено 7 исследований, в которых проанализировано 372 случая ПОЯ. В 6 исследованиях ($n = 340$) после хирургического лечения проводилась химиотерапия, облучение малого таза или интраперитонеальная радиоизотопная терапия. Прослеженность составила 15 лет, у 87 % больных наблюдалась I стадия заболевания. Общая и безрецидивная выживаемость в группах только хирургического лечения и адъювантной терапии оказалась одинаковой, за исключением 1 исследования ($n = 66$), в котором химиотерапия (тиотэф) достоверно ухудшала результаты выживаемости ($p = 0,03$). Исследование ($n = 32$), которое касалось сравнения ультраконсервативных (двусторонняя резекция яичников) и консервативных операций (резекция одного яичника и овариэктомия другого), выполняемых пациенткам с двусторонними опухолями яичников, желающим сохранить репродуктивную функцию, продемонстрировало достоверное повышение числа беременностей (отношение рисков (ОР) 3,3; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,4–8,0) в группе больных с ультраконсервативными операциями. Но при этом наблюдалось хотя и недостоверное, но повышение числа рецидивов ПОЯ в группе пациенток, которым выполнялась резекция яичников (ОР 1,5; 95 % ДИ 0,6–3,8).

В заключении авторы не нашли фактов, подтверждающих пользу от проведения дополнительных методов лечения, таких как химио- и лучевая терапия, при ПОЯ, и пришли к выводу, что ультраконсервативные операции должны широко применяться в случаях двусторонних опухолей у больных, желающих сохранить фертильность [7].

О пользе проведения химиотерапии при инвазивных имплантах ПОЯ сообщает публикация A. Leary et al., в которой описаны результаты лечения 36 пациенток III–IV стадий за период с 1982 по 2011 г. Все пациентки с инвазивными имплантами ПОЯ на 1-м этапе были оперированы, на 2-м этапе им проводилась платино-содержащая химиотерапия. Гистологически в 53 % случаев ПОЯ наблюдалась микроинвазия, в 47 % — микропапиллярный вариант и в 67 % — десмопластическая реакция. Всего лишь 8 % больным была выполнена органосохраняющая операция. На 2-м этапе 72 % пациенток проведена химиотерапия препаратами платины и таксанами, у 11 % отмечалась токсичность III–IV степени. У 13 (36 %) из 36 больных возник рецидив заболевания (медиана 27,3 мес) после установления наличия инвазивных имплантов. У 8 из 12 пациенток с рецидивом заболевания возникло прогрессирование, которое было представлено злокачественной опухолью

(серозным раком) или инвазивными имплантами. Пятилетняя общая выживаемость при этом составляла 96 %, тогда как безрецидивная — 67 %. В противоположность вышеупомянутым исследованиям, ученые пришли к выводу, что ни микроинвазия, ни десмопластическая реакция, ни микропапиллярный вариант опухоли не прогнозировали рецидив и прогрессирование. У 4 из 6 пациентов определен объективный ответ на химиотерапию [8]. Авторы пришли к выводу, что хотя число наблюдений и невелико, в случаях инвазивных имплантов химиотерапия может рассматриваться как вариант лечения.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина проведен анализ 350 больных серозными ПОЯ за период с 1975 по 2014 г. Химиотерапия проводилась 126 пациенткам как в неoadъювантном, так и в адъювантном режиме. Режимы химиотерапии были в основном следующими: циклофосфан в монорежиме, карбоплатин или цисплатин и циклофосфан, тиотэф (интраперитонеальное введение), CMF, CAP, 5-фторурацил и циклофосфан, таксол и карбоплатин с количеством курсов от 3 до 6. Начиная с 1995 г. стало уменьшаться число показаний к химиотерапии, что никак не отразилось на выживаемости больных ПОЯ. В 1970–1990-х годах показанием для назначения химиотерапии был непосредственно диагноз ПОЯ. Это касалось как начальных, так и распространенных стадий заболевания. Однако начиная с 1995 г. химиотерапия в основном назначается при экстраовариальном распространении заболевания, и уже в 2000-х гг. даже распространенная стадия не становится показанием для назначения химиотерапии. Для того чтобы определить ее эффективность, мы отобрали 38 пациенток, которые были повторно оперированы после проведенной химиотерапии. Лишь в 2 наблюдениях у больных с асцитом и диссеминацией опухоли в историях болезни отмечена положительная динамика на основании ультразвукового исследования и клинической картины. В одном случае после проведенных 3 курсов химиотерапии в режиме таксол и карбоплатин AUC-6 гистологически верифицирован слабый патоморфоз. Хотя, по данным протокола операции, после проведенной неoadъювантной химиотерапии все же наблюдалась диссеминация в брюшной полости, что не позволило выполнить операцию без остаточной опухоли, которая локализовалась на боковой стенке таза и стенке сигмовидной кишки. В другом случае больная с асцитом, инфильтрацией пузырно-маточной складки, опухолевыми узлами в дугласовом пространстве, сливной диссеминацией по капсуле печени, париетальной и висцеральной брюшине после проведенных 6 курсов химиотерапии в режиме карбоплатин и циклофосфан и 1 курса в режиме таксол и карбоплатин была оперирована повторно, через 4 года после первой операции. По вскрытию брюшной полости обнаружен узел в сальниковой сум-

ке и опухолевые узлы 0,2–0,5 см по брюшине малого таза. Кроме того, выполненная подвздошная лимфаденэктомия выявила метастазы в лимфоузлах. Во всех удаленных опухолях подтверждена серозная ПОЯ.

В остальных случаях больные были оперированы в связи с рецидивом во втором яичнике ($n = 8$), ранними и поздними рецидивами спустя 10–15 лет, диссеминацией. Проводимая химиотерапия не явилась профилактической мерой в развитии рецидива заболевания, а в случаях диссеминированного процесса оказалась неэффективной.

Таким образом, мы придерживаемся общепринятого мнения о том, что при диагнозе ПОЯ химиотерапию

проводить нецелесообразно независимо от степени распространенности заболевания. Однако для подобного утверждения необходимо иметь точно установленный гистологический диагноз всех удаленных опухолевых узлов и имплантов, чтобы диагноз рака яичников был исключен. Также требуется проведение дальнейших исследований для определения индекса пролиферативности опухолевых клеток и других биологических маркеров, которые помогут более детально подойти к решению вопроса химиотерапии в случаях, когда клиническая картина напоминает диссеминированный рак яичников. Что касается инвазивных имплантов, то вопрос о назначении химиотерапии остается открытым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kurman R.J., Trimble C.L. The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol* 1993;12(2):120–7.
2. Leake J.F., Currie J.L., Rosenshein N.B. et al. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992;47(2):150–8.
3. Zanetta G., Rota S., Chiari S. et al. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2658–64.
4. Kaern J., Tropé C.G., Abeler V.M. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities. *Cancer* 1993;71(5):1810–20.
5. Seidman J.D., Kurman R.J. Ovarian serous borderline tumors: A critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 2000;31(5): 539–57.
6. Vasconcelos I., Olschewski J., Braicu I., Sehouli J. Limited efficacy of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors Department of gynecology Campus Virchow, Charit Medical University of Berlin, Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reproduct* 2015;186: 26–33.
7. Faluyi O., Mackean M., Gourley C. et al. Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD007696.
8. Leary A., Petrella M.C., Pautier P. et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for borderline serous ovarian tumors with invasive implants. *Gynecol Oncol* 2014;132(1):23–7.