

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

**Кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики
и лучевой терапии**

Г. И. ВЕРГЕЙЧИК

**РАК ЯИЧНИКОВ:
ЭТИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ, СКРИНИНГ,
ПРОФИЛАКТИКА**

**Учебно-методическое пособие
к практическим занятиям по онкологии
для студентов 5 и 6 курсов лечебного факультета**

**Гомель
ГоГМУ
2008**

УДК 618.212-006-07-08-084

ББК 55.694.71

В-31

Рецензенты:

врач-онколог ГУ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», кандидат медицинских наук **С. А. Иванов**;
заведующий кафедрой хирургических болезней № 1
УО «Гомельский государственный медицинский университет»
доктор медицинских наук, доцент **В. М. Лобанков**

Вергейчик, Г. И.

В 31 Рак яичников: этиология, диагностика, лечение, скрининг, профилактика: учеб.-метод. пособие к практическим занятиям по онкологии для студентов 5 и 6 курсов лечебного факультета / Г. И. Вергейчик. — Гомель: УО «Гомельский государственный медицинский университет», 2008. — 20 с.

ISBN 978-985-506-189-3

В пособии приведены основные сведения об этиологии рака яичников, методах диагностики. В доступной форме изложены возможности прогнозирования рака яичников с учетом новых знаний в онкогенетике, информация о скрининге и ранней диагностике. Представлены данные о методах лечения рака яичников в зависимости от стадии заболевания и гистологических особенностей опухоли.

Составлено в соответствии с типовой программой по онкологии для студентов лечебных факультетов высших медицинских учебных заведений, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь, Минск, 2005 г.

Предназначено для студентов всех курсов, врачей-интернов, клинических ординаторов.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 20 мая 2008 г., протокол № 6.

УДК 618.212-006-07-08-084

ББК 55.694.71

ISBN 978-985-506-189-3

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2008

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли яичников (ОЯ) встречаются в любом возрасте, но преимущественно после 40 лет. Превалируют доброкачественные формы (75–80%). Злокачественные опухоли встречаются в 20–25% случаев. В климактерическом периоде эти цифры возрастают до 50%. Ежегодно в мире регистрируется 165 тыс. новых случаев злокачественных новообразований яичников и 101 тыс. смертей от него. Этот рак является одной из основных причин смерти от злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. Рак яичников составляет 4 % от всех диагностированных раков, и 5 % от всей смертности от рака у женщин. В Европе и Северной Америке стандартизированные показатели заболеваемости этой опухолью являются самыми высокими (10 и более случаев на 100 тыс. женщин). В Центральной и Южной Америке, Африке и Азии эти показатели ниже (7 и менее на 100 тыс. населения).

По данным Белорусского канцер-регистра (1996–2005) заболеваемость раком яичников (РЯ) в республике колеблется от 14,7 до 16 на 100 тыс., а смертность — от 5,9 до 9,2 на 100 тыс. населения. Из всех взятых на учет больных по поводу указанных новообразований у 70–75 % зарегистрирована III или IV стадии заболевания. Одногодичная летальность при этом составила 38,4–43 %.

В большинстве индустриальных стран мира РЯ также является самой частой причиной смерти среди всех гинекологических опухолей, что связано с поздней диагностикой. Ранняя диагностика РЯ остается важной задачей в онкогинекологии, и усилия ученых всего мира в течение ряда десятилетий направлены на ее решение. Однако, несмотря на это, выживаемость больных с данной патологией остается на низком уровне. Основные причины недостаточной эффективности лечения больных РЯ кроются в запущенности опухолевого процесса к началу лечения в связи с отсутствием полноценных диагностических методик распознавания РЯ на начальных этапах его возникновения.

Цель занятия

В процессе занятия сформировать у обучающегося знания и практические навыки диагностики и дифференциальной диагностики при подозрении на рак яичников, правильные подходы к лечению и диспансеризации больных раком яичников.

Задачи занятия

В итоге занятия студенты должны **знать**:

- основы этиопатогенеза рака яичников;
- группы риска по развитию рака яичников, с учетом семейного онкологического анамнеза и возможностей онкогенетики;
- клинику рака яичников в зависимости от гистологического типа опухоли;
- классификацию по TNM, FIGO, гистологическую классификацию рака яичников;

— диагностический алгоритм рака яичников, а также дифференциальную диагностику с другими злокачественными опухолями репродуктивной системы, новообразованиями органов брюшной полости, метастатическими опухолями в яичники и с доброкачественными заболеваниями;

— тактику лечения рака яичников с учетом стадии заболевания.

В процессе занятия студенты должны **уметь**:

— провести клиническое обследование пациенток с онкогинекологической патологией;

— составить алгоритм диагностического поиска;

— уметь интерпретировать морфологическое заключение;

— выставить развернутый клинический диагноз по TNM;

— определить план лечения больного;

— уметь оформить медицинскую документацию.

Основные учебные вопросы (план занятия):

1. Этиология и патогенез РЯ. Группы риска по развитию РЯ.
2. Классификация по TNM, FIGO, гистологическая классификация.
3. Метастазирования РЯ.
4. Клиника и диагностика РЯ. Значение определения онкомаркеров при РЯ.
5. Особенности клиники и дифференциальной диагностики РЯ с асцитом и без асцита.
6. Пограничные опухоли яичников. Тактика лечения.
7. Хирургическое, комбинированное и комплексное лечение РЯ.
8. Виды циторедуктивных операций и их значение в лечении РЯ.
9. Особенности химиотерапевтического лечения РЯ (внутрибрюшинная химиотерапия, высокодозная химиотерапия).
10. Ранняя диагностика, скрининг и профилактика рака яичников. Синдром семейного рака яичников.
11. Исходы лечения и прогноз при раке яичников.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ПО ТЕМЕ: ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ РАКА ЯИЧНИКОВ

Совокупность результатов экспериментальных, эпидемиологических, клинических и эндокринологических исследований позволяет отнести РЯ к группе гормонозависимых опухолей, и его возникновение объясняют главным образом нарушением гормонального баланса в системе гипоталамус-гипофиз-яичники. Существенным звеном патогенеза рака указанной локализации является синдром нарушения репродуктивной функции: раннее менархе, ранняя (до 45 лет) или поздняя (после 55 лет) менопауза, бесплодие или снижение детородной функции, аборты, миома матки, генитальный эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия.

Немаловажное значение имеет стресс, как фактор, инициирующий гормональные нарушения и снижение иммунитета. Поэтому опухоли яичников относятся к болезням цивилизации.

В настоящее время достоверно установлено, что причиной злокачественной трансформации клеток является накопление разнообразных мутаций, локализованных, в частности, в онкогенах и генах супрессорах. **Онкогены** кодируют белки, играющие важную роль в процессах позитивной регуляции клеточного деления и дифференцировки; если экспрессия их избыточна или протекает в измененном виде, то это индуцирует неконтролируемую пролиферацию клеток. **Гены-супрессоры** ответственны за синтез белков, осуществляющих негативный контроль клеточного деления или индукцию апоптоза.

Хотя наследственные раки яичников достаточно редки, их молекулярная генетика изучена значительно лучше по сравнению со спонтанными опухолями. Эпидемиологические исследования и анализ семейной истории больных РЯ выявили, что около 10% случаев эпителиального РЯ обусловлены передаваемыми в поколениях генетическими изменениями. В настоящее время наиболее изучены две независимые формы наследственного рака яичников:

1. Синдром рака молочной железы и яичников (breast-ovarian cancer syndrome), на который приходится 90–95 % всех случаев наследственного рака яичников.

2. Синдром Линча II (Lynch syndrome II) семейный первично-множественный рак толстой кишки, ассоциированный с раками других гормонозависимых органов (рак эндометрия, рак яичников, рак молочной железы, рак щитовидной железы).

Как показывает генетический анализ, большинство случаев наследственного РЯ связано с генеративными мутациями гена BRCA1. Ген BRCA1 состоит из 22 кодирующих экзонов, расположенных на хромосоме 17q12-21. У носительниц поврежденного BRCA1 наблюдается ранний возраст возникновения РЯ, отмечаются первично-множественные опухоли с вовлечением, как яичников, так и молочной железы. Семейный анамнез пациенток характеризуется, как правило, наличием более 1 случая рака молочной железы и яичников у кровных родственников.

Нарушение гена BRCA2 выявлены в семьях, где не было обнаружено связи синдрома рака молочной железы и яичников с мутациями в гене BRCA1. Ген BRCA2 локализован на хромосоме 13q12-13, состоит из 26 кодирующих экзонов. По своим функциям BRCA2 также относится к генам-супрессорам опухолевого роста. В отличие от BRCA1, мутации BRCA2 могут носить соматический характер и выявляться на поздних стадиях sporadического рака яичников. Продукты генов BRCA1 и BRCA2 принимают участие в различных клеточных процессах, главным образом, связанных с активацией транскрипции и репарации ДНК.

Синдром Линча II определяется наличием наследственного дефекта в каком-либо из пяти известных генов: MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, PMS1. Хотя мутации описаны во всех пяти генах, 90% случаев этого синдрома связаны с нарушением генов MSH2 и MLH1. Белки, кодируемые этими ге-

нами, участвуют в процессах репарации ДНК, потеря их функции приводит к специфической форме генетической нестабильности — так называемой «микросателлитной нестабильности». Таким образом, эти гены выполняют функцию классических генов-супрессоров опухолевого роста.

КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

Для определения стадии рака яичников используется международная классификация по TNM и классификация по FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d' Obstetrique — Международная федерация акушеров и гинекологов).

Регионарные лимфатические узлы для яичников — наружные подвздошные, внутренние подвздошные (подчревные), общие подвздошные, обтураторные, паховые, сакральные, парааортальные.

Метастазы в любую из выше перечисленных групп лимфоузлов обозначаются по классификации TNM, как N1.

Гистологический тип опухолей яичников является одним из основных прогностических факторов, влияющих на выживаемость больных. Эпителиальные опухоли составляют 60 % от всех яичниковых неоплазий и 80–90 % от РЯ. Оставшиеся опухоли возникают из герминогенных и стромальных клеток. Эпителиальные опухоли возникают из поверхностного (целомического) эпителия яичников. Герминогеноклеточные опухоли происходят из примитивной выстилки, мигрировавшей в гонады. Мезенхима дает происхождение овариальной строме, стромальные опухоли происходят из клеток мезенхимы.

В 1977 г экспертами ВОЗ была разработана гистологическая классификация опухолей яичников.

Международная гистологическая классификация

I. Эпителиальные опухоли.

Серозные опухоли, муцинозные опухоли, эндометриоидные опухоли, светлоклеточные (мезонефроидные) опухоли, опухоли Бреннера, смешанные эпителиальные опухоли, недифференцированная карцинома, неклассифицируемые эпителиальные опухоли.

II. Опухоли стромы полового тяжа.

Гранулезостромально-клеточные опухоли, андробластомы, гинандробластома, неклассифицируемые опухоли.

III. Липидно-клеточные опухоли.

IV. Герминогенные опухоли.

Дисгерминома, опухоль эндодермального синуса, эмбриональная карцинома, полиэмбриома, хорионэпителиома, тератома, смешанные герминогенные опухоли.

V. Гонадобластома.

VI. Опухоли мягких тканей, неспецифические для яичников.

VII. Неклассифицированные опухоли.

VIII. Вторичные (метастатические) опухоли.

IX. Опухолевидные процессы.

КЛИНИКА

Эпителиальные опухоли яичников

Из всех злокачественных новообразований яичников 80 % составляют эпителиальные опухоли яичников, из которых наиболее часто встречается серозная цистаденокарцинома. На момент установления диагноза около 70 % пациенток имеют III или IV стадию заболевания, в то время как у 70 % больных с герминогенными опухолями яичников заболевание диагностируется в I стадии. В подавляющем большинстве случаев РЯ образуется на фоне длительно существующей пролиферирующей папиллярной цистаденомы, трансформирующейся в серозную цистаденокарциному. Цистаденомы, на фоне которых формируются цистаденокарциномы, отличаются пролиферацией эпителия и наличием сосочковых разрастаний в кистозных полостях. При малигнизации видны разрастания сосочковой ткани по брюшине с образованием выпота в брюшной полости. Чаще всего женщины жалуются на неопределенные боли в животе, причем не обязательно в нижних его отделах. Боли носят неинтенсивный характер и часто локализуются в эпигастриальной области. Кроме того, больные отмечают быстрое насыщение пищей, изжогу, отрыжку, вздутие живота. С этими жалобами они обращаются в первую очередь к хирургу, реже — к терапевту. При отсутствии онкологической настороженности врачи недооценивают жалобы и назначают неполноценное обследование. При обнаружении какой-либо патологии в желудке или кишечнике больным в течение длительного времени (пока не выявляется увеличение живота в объеме за счет асцита или опухоли) проводится лечение выявленных заболеваний. В таких случаях к онкогинекологу больные попадают с диссеминированным процессом. Острая боль возникает в связи с разрывом и некрозом опухоли либо частичным перекрутом ее ножки. Бывают дирические явления, обусловленные давлением опухоли на мочевой пузырь. Среди прочих жалоб больных следует отметить расстройство акта дефекации, слабость, утомляемость, головокружение, плохой сон и аппетит.

При обращении больных к гинекологу с жалобами на боли внизу живота (даже при наличии злокачественной опухоли яичников) 28 % больных ошибочно ставят диагноз воспалительного процесса придатков матки, 24 % — миомы матки. Этим женщинам проводится необоснованно длительное наблюдение или назначение физиотерапии.

Пациентки с присутствующим дискомфортом в гипогастрии и вздутием живота требуют незамедлительного обследования таза. Невыполнение рутинного ректовагинального обследования может закончиться у женщин с ранней стадией РЯ на момент обращения запоздалой постановкой диагноза.

Особенно внимательно следует относиться к женщинам в постменопаузе. В этом возрасте у женщин яичники пальпироваться не должны.

Учитывая, что общее состояние больных остается удовлетворительным даже при III стадии заболевания, и боли внизу живота могут быть невыраженными, другой причиной запоздалой диагностики является поздняя обращаемость самих больных.

Наиболее частый вид **метастазирования рака яичников** — **имплантационный**, по брюшине, при выходе раковых клеток на поверхность капсулы опухоли яичников. Циркуляция перитониальной жидкости по поверхности брюшины способствует распространению опухолевых клеток вплоть до правого купола диафрагмы. Большой сальник — это наиболее частая зона имплантационных метастазов. Клинически метастатическое поражение брюшины проявляется асцитом.

Опухоли стромы полового тяжа

Неэпителиальные новообразования яичников у взрослых в отличие от детей возникают редко и являются не столь разнообразными. В клинике наиболее часто встречаются опухоли стромы полового тяжа и герминогенноклеточные новообразования.

Опухоли стромы полового тяжа. Это гормонопродуцирующие опухоли. Гистогенез их сложен. Происходят из структур «женской» и «мужской» части гонады, секретирующей соответственно эстрогены или андрогены, обуславливающие развитие феминизирующих или вирилизирующих симптомов. Возникновение опухолей стромы полового тяжа связывают с наличием эмбриональных остатков и нарушением гормонального баланса в организме. В отличие от других доброкачественных и злокачественных ОЯ гормонопродуцирующие новообразования отличаются выраженной картиной заболевания.

Фиброма и текома — группа ОЯ со сходными морфологическими характеристиками. Новообразования, включающие элементы с феминизирующим эффектом, классифицируют как текомы, а опухоли из нефункционирующей ткани яичников — как фибромы.

Гранулезо-клеточные опухоли, встречающиеся у детей, приводят к преждевременному половому созреванию, появлению оволосения в подмышечных впадинах и на лобке, увеличению молочных желез. У женщин репродуктивного возраста с гранулезо-клеточными опухолями нарушается менструальный цикл по типу менометроррагии или метроррагии. В матке обнаруживается гиперплазия эндометрия, иногда децидуальный метаморфоз. Возможно развитие полипоза эндометрия и атипической гиперплазии с ее трансформацией в аденокарциному. У женщин с завершённой менструальной функцией могут быть кровотечения на фоне менопаузы, иногда они носят регулярный характер. В действительности они обусловлены гиперпластическими процессами эндометрия и являются ановуляторными.

Андробластома развивается из элементов мужской гонады, из клеток Сертоли и Лейдига. Клетки, из которых формируются эти опухоли, продуцируют мужские половые гормоны в различных количествах и тем самым определяют клинические проявления заболевания. Чаще андробластома диагностируется у девочек после начала менструаций, у взрослых она встречается редко. Основные клинические признаки — аменорея и призна-

ки вирилизации (рост волос на верхней губе и подбородке, ановуляция, бесплодие, гипотрофия молочных желез, уменьшение подкожной жировой клетчатки, огрубение голоса, гипертрофия клитора).

Герминогенные опухоли возникают из элементов недифференцированной гонады в связи с генетическими нарушениями и пороками развития; они составляют 10 % всех новообразований яичников.

Дисгерминома — наиболее часто встречающаяся опухоль из герминогенных структур. Развивается дисгерминома, как правило, на фоне гипоплазии полового аппарата или псевдогермофродитизма. Растёт быстро, достигает больших размеров (20 см и более). Двустороннее поражение яичников встречается в 9–12 % случаев. Герминогенные опухоли более чем в 70 % случаев диагностируются на I стадии заболевания. Это связано со способностью герминогенных малигнизированных клеток простирались до воронковотазовой связки, формирующаяся опухоль подтягивает связочный аппарат в свою сторону, вызывая сильную боль.

Тератомы составляют относительно большую группу герминогенных опухолей. Характеризуются различной степенью дифференцировки тканей, являющихся производными зародышевых листков.

По микроскопическим признакам тератомы подразделяют на солидные и кистозные, а в зависимости от того, насколько полно дифференцированы — на зрелые и незрелые. Самая частая зрелая кистозная форма тератомы — дермоидная киста, содержимое которой представлено различными производными эктодермы (кости, жировая ткань, зубы, волосы).

Незрелая тератомы — злокачественная опухоль, часто содержит элементы трех зародышевых листков. Наряду с дифференцированными тканями встречаются эмбриональные, часто незрелые глиальные и нейроэктодермальные. Тератомы растут быстро за счет патологического размножения клеток и кровоизлияния под капсулу или в толщу образования вследствие обилия сосудов, которыми они снабжены. В связи с большим количеством сосудов и тонкой стенкой опухоль подвержена разрывам и кровоизлияниям, определяющим «острую» картину живота.

Неэпителиальные злокачественные опухоли яичников преимущественно метастазирует лимфогенным путем.

Лимфогенное метастазирование осуществляется через лимфатические сосуды яичников. Через воронко-тазовую связку происходит отток лимфы к лимфатическим узлам вокруг аорты и полый вены до уровня почечных сосудов. Дренаж лимфы через широкую связку и параметральные каналы осуществляется в лимфатические сосуды и узлы по стенкам таза, включающие общие, наружные и внутренние подвздошные и обтураторные лимфоузлы. Более редко распространение может идти через круглую связку, результатом будет вовлечение ингвинальных лимфоузлов.

Гематогенные метастазы при раке яичников встречаются в 2–3 % случаев. Последние локализуются преимущественно в печени, легких, костях, головном мозге.

СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ

Цель скрининга любого злокачественного новообразования — уменьшить смертность. В настоящее время нет программ для рака яичников, которые удовлетворяли бы всем, требованиям, предъявляемым к скринингу. Любая скрининговая программа основана на определении заболевания на стадии предрака или ранней стадии рака, когда нет клинических проявлений опухоли, и человек считает себя здоровым.

В 1998 году в Лондоне начато рандомизированное мультицентровое исследование, в котором проводится сравнение скрининга, включающего трансвагинальное УЗИ с последующей доплерометрией и определением маркера СА-125, со стандартными клиническими обследованиями у женщин постменопаузального возраста. Исследование будет завершено в 2012 году.

Маркер эпителиального рака яичника — СА-125 определяют в крови пациентки. Уровень СА-125 не должен превышать 35U/ml. При уровне Са-125 от 35U/ml до 65U/ml можно заподозрить доброкачественные опухоли в яичниках. При уровне Са-125 выше 65–70 U/ml необходимо склоняться в сторону злокачественного новообразования в яичниках.

Трансвагинальное УЗИ для исследования яичников более информативно по сравнению с трансабдоминальным. Добавление **цветной доплерометрии** позволяет **идентифицировать область патологической васкуляризации, которая ассоциирована с малигнизацией.**

Женщины с отягощенным наследственным онкологическим анамнезом (рак яичников, молочной железы или толстой кишки у матери, сестры, тети) могут быть направлены на выявление мутаций в BRCA1, BRCA2 генах. При выявленных мутациях пациенток относят к группе высокого риска по развитию рака яичников. В рамках научно-исследовательских протоколов женщинам предлагают индивидуальные программы наблюдения, включающие: трансвагинальное УЗИ ежегодно и контроль СА-125 каждые 4 месяца. Пациенткам с завершенной репродуктивной функцией в возрасте 45 лет предлагают профилактическую лапароскопическую сальпингоофорэктомию, которая является профилактикой рака яичников, маточных труб, внеоргannого перитонеального рака и косвенно рака молочной железы. Выбор делают пациентки с учетом рекомендаций врача-онколога.

Из приведенных данных видно, что вопросы скрининга РЯ находятся в фазе изучения, а на данном этапе распознавание этой болезни на ранних стадиях должно базироваться на проведении углубленного обследования женщин из групп риска с использованием стандартных методов диагностики с учетом особенностей клинического течения заболевания.

ДИАГНОСТИКА РАКА ЯИЧНИКОВ

Отсутствие патогномоничных симптомов при ранних стадиях заболевания, широта возрастной группы заболевших женщин — все это представляет

значительные трудности в диагностике рака яичников, поэтому больные чаще поступают в стационар на лечение в распространенных стадиях процесса.

При наличии жалоб на боли в животе, ощущение дискомфорта в гипогастрии, вздутие живота обязательно проводить обследование таза. При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на наличие рака яичников у кровных родственников, лечение по поводу каких-либо других злокачественных опухолей (молочной железы, толстой кишки, желудка), уточнить, нет ли нарушений менструальной и детородной функции.

При осмотре необходимо оценить цвет кожных покровов и состояние периферических лимфатических узлов.

Двуручное ректовагинальное исследование необходимо проводить при отсутствии каловых масс в прямой кишке кишечника и опорожнённом мочевом пузыре. Обязательно, именно, ректовагинальное исследование, так как опухоли могут под своей тяжестью опускаются в Дугласов карман и при обычном влагалищном осмотре не определяются. В начальных стадиях заболевания можно выявить одно- или двусторонние плотные бугристые опухоли. При распространенном процессе тело матки определяется не отдельно, а как единый конгломерат вместе с опухолево-измененными придатками. При наличии диссеминации по тазовой брюшине ректовагинальный осмотр позволяет выявить в области заднего свода мелкобугристые образования.

Аспирация асцита для цитологического исследования это рутинный метод, используемый для верификации диагноза. Материалом для исследования может также служить выпот из брюшной полости, из Дугласова пространства, полученный при пункции брюшной полости через задний свод влагалища, выпот плевральной полости, пунктаты из различных подозрительных или опухолево-измененных лимфатических узлов; аспират из полости матки. По показаниям выполняется диагностическое выскабливание матки.

Противопоказана пункционная биопсия опухолей и кист яичников, учитывая высокую частоту метастазирования имплантационным путем рака яичников.

Ультразвуковое исследование позволяет детально изучить органы малого таза с помощью различных датчиков. УЗИ используют для уточнения степени распространенности процесса (выявление метастазов в печени, увеличенных забрюшинных лимфатических узлов и т. д.), а также для дифференциальной диагностики опухолей матки и яичников, воспалительного процесса в придатках матки, для выявления солидных и кистозных структур в опухолях яичников. При УЗИ можно определить наличие папиллярных разрастаний по внутренней или наружной поверхности капсулы кисты, что является неблагоприятным признаком.

С помощью рентгеноскопии и рентгенографии грудной клетки можно обнаружить свободную жидкость в плевральной полости и метастазы в лёгких, что необходимо для уточнения степени распространения процесса.

Учитывая высокую частоту **метастатического рака** яичников необходимо исключать наиболее частые другие локализации первичных злокачественных новообразований. Учитывая, что наиболее часто в яичники **метастазирует рак желудка, толстой кишки и молочной железы**, а также встречаются первично-множественные раки яичников и опухоли вышеперечисленных локализаций эти органы необходимо обследовать до начала лечения рака яичников. Выполняется или рентгенологическое (рентгеноскопия желудка и толстой кишки) или эндоскопическое (эзофагодуоденоскопия, колоноскопия) исследование.

Экскреторная урография дает возможность судить о состоянии мочевыводящей системы, так как большие опухоли могут сдавливать мочевой пузырь и мочеточники.

КТ и ЯМР-томография применяются для дифференциальной диагностики между злокачественными и доброкачественными опухолями, уточнения локализации, размеров, формы, контуров и внутренней структуры опухоли и ее взаимоотношений с различными органами и тканями, а также для диагностики рецидивов.

Определение СА-125 — маркера эпителиальной злокачественной опухоли яичников — широко используется в обследовании женщин с образованиями в малом тазу, особенно при подозрении на эпителиальный рак яичников. У 8–9% женщин постменопаузального возраста с непальпируемыми яичниками, используя УЗИ, определяют кисты в диаметре 1,5–3 см, им желательно назначить анализ крови на СА-125 и УЗИ с цветным доплеровским картированием. Женщины постменопаузального возраста с наличием опухоли в тазу, простыми кистами и повышением СА-125 подлежат незамедлительному хирургическому лечению. Увеличенные яичники у женщин репродуктивного возраста часто связаны с функциональными кистами, такими как фолликулярная киста, киста желтого тела или доброкачественными новообразованиями — эндометриоидные кисты. У этих пациенток также обязательно определять СА-125. Необходимо учитывать фазу менструального цикла, потому что менструация ассоциируется с подъемом этого маркера.

Тактика ведения больных с кистами яичников: У женщин репродуктивного возраста кисты размерами до 8 см без признаков злокачественности (папиллярные разрастания по внутреннему или наружному контуру капсулы, подъем уровня СА-125 выше 35 U/ml) можно наблюдать в течение нескольких менструальных циклов с использованием УЗИ или использовать оральные контрацептивы для лечения. Если киста не уменьшается и не исчезает, то необходимо проводить хирургическое лечение. Кисты размерами более 8 см необходимо оперировать. Солидные образования в яичниках любого размера необходимо оперировать, а не наблюдать. Определение альфафетопротеинов и человеческого гонадотропина помогает распознать опухоли из эндодермального синуса — эмбриональной карциномы, хорионкарциномы, смешанного герменогенно-клеточного рака.

СТАДИРОВАНИЕ

Рак яичников — это заболевание, стадию которого можно установить достоверно только после хирургического вмешательства. Учитывая, что оперативное лечение больных раком яичников не всегда проводят в онкологическом стационаре, оперирующие гинекологи должны знать FIGO систему стадирования для правильной постановки диагноза.

Как упоминалось ранее, РЯ распространяется на соседние органы путем имплантации раковых клеток по брюшине. Также рак распространяется по лимфатическим путям, особенно по лимфатическим узлам стенок таза (наружные подвздошные и obturatorные лимфоузлы) а также по ходу сосудов до общей подвздошной и парааортальной цепочек лимфоузлов.

Для адекватного хирургического определения стадии заболевания требуется вертикальный разрез от лона до верхнего этажа брюшной полости. Нижнесрединной лапаротомии недостаточно для полной оценки распространения рака яичников в брюшной полости. Любую жидкость в брюшной полости необходимо эвакуировать и отправить на цитологическое исследование. Если жидкости нет, следует использовать физиологический раствор для промывания таза и брюшной полости, затем аспирационные воды отправить на цитологическое исследование. Все спайки в брюшной полости по возможности должны быть рассечены до восстановления нормальной анатомии. Выборочно спайки должны быть направлены на гистологическое исследование. Также необходимо взять для гистологического исследования образцы тазовой брюшины из области воронко-тазовых связок, круглых связок, Дугласова кармана и маточно-пузырного кармана. Производится биопсия забрюшинных тазовых и парааортальных лимфоузлов. У 20 % пациенток даже при ограничении рака одним яичником находят метастазы в парааортальных лимфатических узлах. **Резекция большого сальника по границе поперечной ободочной кишки производится, даже если нет видимых поражений этой структуры метастазами.** Когда патологический процесс визуализируется невооруженным взглядом, сальник удаляют по большой кривизне желудка. Верхняя часть брюшной полости должна быть тщательно обследована — правый и левый купол диафрагмы, печень. Также тщательно обследуется селезенка и левый купол диафрагмы. Любые имплантаты, присутствующие на толстой или тонкой кишке или брыжейке удаляются. Затем обследуется околокишечное пространство и латеральные карманы справа и слева, из которых берут участки брюшины 3×5 см для гистологического исследования, даже если нет видимых признаков заболевания. Гистерэктомия входит в обязательный объем операции, потому что серозная поверхность матки — это большая поверхность брюшины для имплантации малигнизированных клеток.

Существует проблема неадекватного стадирования у пациенток, страдающих раком яичников. Неадекватное определение стадии процесса может быть связано с интраоперационной постановкой диагноза, в то время

как операция проводилась по поводу доброкачественного новообразования яичников. В других случаях это связано с незнанием общепринятых процедур хирургического стадирования. Для таких пациенток желательно использовать лапароскопическое стадирование, выполненное врачом онкогинекологом. Если этот вариант не возможен, то альтернативой является выполнение компьютерной томографии и определения СА-125. Если на КТ находят опухолевые очаги в брюшной полости, выполняется повторная лапаротомия и удаляются видимые метастазы. Значение хирургического метода в определении стадии рака яичников очень велико, потому что оно определяет дальнейшую тактику и выбор химиотерапии или лучевой терапии. Использование лапароскопического стадирования позволило выявить у 30–40% пациенток, у которых была установлена I или II стадия заболевания, распространение опухоли на верхний этаж брюшной полости.

ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

Хирургическое вмешательство является обязательным и в большинстве случаев первым этапом комбинированного или комплексного лечения. Традиционным радикальным объемом хирургического вмешательства является тотальная экстирпация матки с придатками и удаление большого сальника. При раке яичников I и IIА стадии выполняют экстирпацию матки с придатками, предусматривающую расширенную резекцию воронкотазовых связок (с их лимфатическим аппаратом), удаление большого сальника и множественную биопсию брюшины. В последние годы при раке яичников IIВ стадии и выше в случае выполнения радикальной или оптимальной циторедуктивной операции обсуждается целесообразность дополнительного проведения тазовой и парааортальной лимфаденэктомии, поскольку установлена нечувствительность региональных лимфоузлов к химиотерапии.

У больных IIВ-С, III, IV стадий в ходе оперативного вмешательства преследуется цель сократить размеры резидуальных очагов до 2–0,5 см в диаметре. Химиотерапия имеет особое значение в лечении больных раком яичников. Дополнительное лекарственное лечение показано больным, начиная с IA стадии заболевания. Возможности лучевой терапии в лечение рака яичников ограничены особенностями его метастазирования, низкой радиочувствительностью, необходимостью облучения больших объемов тканей из-за значительной распространенности процесса у большинства первичных больных.

ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ

Общепринятое лечение пациенток с III–IV стадией рака яичников — это циторедуктивная операция с последующей химиотерапией.

Циторедуктивная операция (операция, уменьшающая объем опухоли) является неотъемлемой частью начальной хирургии рака яичников. Задача циторедукции — удалить большие массы опухоли с плохим кровоснабже-

нием, в том числе некротические, что замедляет фазу роста, оставшаяся опухоль более чувствительна к химиотерапии.

Оптимальная циторедуктивная операция — это операция, при которой остаются участки опухоли не более 1 см в диаметре.

Субоптимальная циторедуктивная операция — это операция, при которой оставшиеся опухолевые массы не превышают 5 см в диаметре.

Неоптимальная циторедуктивная операция — это операция, при которой оставшиеся очаги опухоли более 5 см.

Теоретически все пациентки с III и IV стадии являются кандидатами для циторедуктивной хирургии. Для пациенток с IV стадией, основанной только на наличии раковых клеток в плевральном выпоте, реально выполнить оптимальную циторедуктивную операцию. Пациентки с IV стадией, основанной на наличии метастазов в печени, в средостении, с распространением в надключичные лимфоузлы не могут быть кандидатами для оптимальной циторедукции.

Хирургическое лечение рецидивного рака яичников

Выбор метода лечения и курса химиотерапии у пациенток с рецидивами рака яичников базируется на характере ответа на ранее проводимую терапию. Пациентки с раком яичников могут быть разделены на 2 группы. Больные, у которых заболевание рецидивировало более чем через 6 месяцев, имеют прогноз лучше, чем пациентки, у которых прогрессия рака началась во время первичной химиотерапии (до 6 месяцев). У пациенток с длительным безболезненным интервалом (disease-free survival) — интервал без проявления болезни, т. е. без рецидива и метастазов, методом выбора может быть вторичная циторедуктивная операция.

Первичная циторедукция у больных раком яичников имеет доказанный успех. Возможность вторичной циторедукции (операция, которая используется для удаления опухоли после первоначальной химиотерапии) рассматривается многими авторами для лечения рецидивного рака яичников.

Прогностическими факторами эффективной вторичной циторедукции могут быть интервал более чем 1 год между первичной и вторичной операцией, оптимальная первичная циторедуктивная операция. На сегодняшний день именно эти факторы являются рекомендацией к вторичной циторедуктивной операции. Пациентки, перенесшие вторичную оптимальную циторедукцию, имеют статистически достоверное увеличение общей выживаемости по сравнению с теми, кому было невозможно провести оптимальную вторичную циторедуктивную операцию.

Паллиативная операция может быть необходима у женщин с распространенным раком яичников. Эти операции могут сопровождаться наложением колостомы для устранения кишечной непроходимости, рассечением спаек, хирургическим лечением тонкокишечной непроходимости. Тонкокишечная обструкция — это частое осложнение рака яичников, особенно,

резистентного к химиотерапии. В рассмотрении методов хирургического лечения тонкокишечной непроходимости, время от первоначального диагноза и лечения рака яичников до времени обструкции важно, как и адекватная первичная циторедукция. Женщины, у которых появляется поражение опухолью тонкой кишки в течение первичного курса химиотерапии, и у кого не получилось выполнить оптимальную циторедуктивную операцию, имеют биологически агрессивную опухоль, для которой роль хирургии в лечении тонкокишечной непроходимости минимальная. Для женщин, у которых в течение периода более 1 года от времени установления первичного диагноза не выявлено прогрессии заболевания, отмечен эффект от хирургического лечения тонкокишечной обструкции. Обструкция толстой кишки, особенно сигмы, устраняется использованием колостомы и может улучшать качество жизни, если заболевание ограничивается тазом.

ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

Результаты рандомизированного исследования эффективности химиотерапии схемой, содержащей таксол, цисплатин или карбоплатин, в III фазе показали преимущество исследуемой схемы по сравнению с режимом циклофосфан и цисплатин по клинической эффективности у больных с III и IV стадиями рака яичников 73 % и 60 % соответственно и медиане выживаемости 38 месяца и 24 месяца. Сейчас оба режима относят к первой линии химиотерапии рака яичников.

Химиотерапия рецидивного заболевания

Пациентки, страдающие раком яичников, которые имели ответ на химиотерапию и безболезненный интервал более 6 месяцев определяются как чувствительные к лечению платиносодержащими схемами. При прогрессировании заболевания им начинают терапию с монопрепарата карбоплатин или паклитаксел. Препарат карбоплатин имеет более мягкий токсический профиль, чем цисплатин и остается предпочтительным платиносодержащим соединением для лечения рецидивов рака яичников. Кроме безболезненного интервала, возможно, что ответ второй линии химиотерапии связан с добавочными клиническими факторами, такими как серозная опухоль, количество опухолевых очагов и размер опухоли. Также используется лечение рецидива рака яичников методом полихимиотерапии. С этой целью применяют таксол с карбоплатином, что дает в 70 % случаев клиническую ремиссию, а у 20 % пациенток отмечается частичный ответ. Все эти больные должны иметь чувствительность к данной схеме при первичной химиотерапии.

Для пациенток, которые не ответили на цисплатин содержащую химиотерапию первой линии, то есть безболезненный период был менее 6 месяцев, уровень ответа на вторую линию химиотерапии значительно ниже. Лекарства, которые продемонстрировали активность у пациенток с плати-

но- и таксол — резистентным раком яичников, включают топотекан, оральный этопозид, жемцетабин, липосомальный доксорубин и винорельбин. Длительно используется в лечение пациенток с резистентными формами рака яичников гормональная терапия. Уровень ответа на тамоксифен составляет 18 %, при назначении тамоксифена в дозе 40 мг в сутки перорально. Тамоксифен также используют для лечения пациенток, которые имеют рост СА-125, как только единственное проявление манифестации их болезни, так называемый лабораторный рецидив. Хотя подъем уровня СА-125 у пациенток с клинической ремиссией очень часто предшествует клиническому рецидиву рака яичников.

Интраперитонеальная химиотерапия

Клинические исследования, оценивающие интраперитонеальное введение цитостатических препаратов, базируются на биологии рака яичников и фармакологических особенностях используемых химиопрепаратов. Физиологические и анатомические характеристики перитонеальной полости и химические пропорции антинеопластических препаратов предполагают, что интраперитонеальное воздействие противораковых препаратов имеет фармакологические преимущества по сравнению с внутривенной химиотерапией для лечения имплантационных метастазов. Интраперитонеальное введение препаратов платины позволяет снизить такие побочные эффекты как потеря слуха и лейкопения.

Высокодозная химиотерапия

Стандартная химиотерапия дает уровень ответа более чем у 70 % пациенток с распространенным раком яичников. Как бы то ни было, у большинства пациенток развивается прогрессия заболевания. Изучение связи между дозой цитостатического препарата и ответом опухоли позволили в последнее время развивать новое направление в лечении — высокодозную химиотерапию (ВХТ) с гематологической поддержкой. Существенное увеличение доз цитостатиков в большинстве случаев невозможно из-за их токсичности — химиотерапевтического повреждения нормальных органов и тканей. Одним из более опасных и распространенных проявлений является миелодепрессия — повреждение клеток предшественников гемопоэза. Следствием её является лейко-тромбопения и анемия, в свою очередь приводящие к инфекционным и геморрагическим осложнениям. Результативным способом борьбы с миелодепрессией, позволяющим многократно увеличивать дозы цитостатиков, является трансплантация гемопоэтической ткани, способной восстанавливать нормальное кроветворение при его нарушении. Такая трансплантация может быть разделена на два типа в зависимости от гемопоэтической ткани: аллогенная — от донора и аутологичная — от самого больного. Успешная аллогенная трансплантация возможна только при совпадении донора и реципиента по главному комплексу гистосовместимости.

Классическим источником гемопоэтической ткани длительное время считался костный мозг. В 60-х годах была показана способность восстанавливать гемопоэз также и у мононуклеаров в периферической крови, которые содержали клетки-предшественники гемопоэза. Использование периферической крови упростило получение гемопоэтической ткани и уменьшило число осложнений трансплантации за счёт более быстрого восстановления кроветворения. Критическим фактором при этом является число клеток предшественников гемопоэза. Считается, что если их количество превышает 2 миллиона на килограмм веса больного, то пациент имеет все шансы на восстановление уровня лейкоцитов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ в течение 10–14 дней. Особенно возрос интерес к периферической крови как к источнику гемопоэтических колониестимулирующих факторов. С их помощью удастся в 50–100 раз увеличить содержание клеток предшественников гемопоэза в периферической крови, что позволяло получать их в количестве, достаточном для проведения нескольких курсов сверхвысокодозной химиотерапии.

При проведении ВХТ предпочтение отдается алкилирующим препаратам, обладающим в основном гематологической токсичностью, реже к поражениям внутренних органов. От 5 до 20% больных погибают от лекарственной токсичности, осложняющей ВХТ. Это предъявляет определенные требования к состоянию больных, которым планируется высокодозная химиотерапия. Для аллогенной трансплантации верхним пределом считается возраст 55 лет, а для аутологичной — 70 лет, при сохранении достаточных резервов сердечно-сосудистой системы и дыхательной системы, а также при отсутствии выраженных поражений печени и почек.

Большое значение для результатов высокодозного лечения имеет химиочувствительность опухоли. Полная или частичная ремиссия, достигнутая при стандартной химиотерапии, свидетельствуют о лучших шансах на эффективность ВХТ. Аутологичная трансплантация клеток предшественников гемопоэза последние годы развивается очень быстрыми темпами. В значительной степени это обусловлено разработкой техники получения клеток предшественников гемопоэза из периферической крови с помощью гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов. Введение этих препаратов способствует интенсивной миграции клеток предшественников гемопоэза из костного мозга в периферическую кровь. Эти клетки можно выделить при помощи сепараторов клеток крови. Полученные клетки замораживаются и возвращаются пациенту после того, как цитостатики, назначенные в высокой дозе, полностью выведутся из организма.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Хотя платиносодержащие схемы химиотерапии остаются стандартом первичного лечения пациенток с раком яичников, есть исследования, которые продемонстрировали, что для некоторых пациенток успешна также послеоперационная лучевая терапия с использованием тазово-абдоминального поля облуче-

ния. Во многих исследованиях были доказаны преимущества лучевой терапии полным тазово-абдоминальным полем по сравнению с тазовым полем. Облучение может быть добавлено к химиотерапии у пациенток с высоким риском тазового рецидива. Суммарная очаговая доза варьирует от 22 до 30 Грей в зависимости от схемы фракционирования и использования одновременно химиотерапии. Основное повреждающее действие лучевой терапии направлено на разрушение опухолевых клеток в париетальной и висцеральной брюшине.

ПОГРАНИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

Эпителиальные опухоли яичников с низким или неопределенным потенциалом метастазирования названы пограничными опухолями. Этот диагноз выставляется только с помощью гистологического метода. Пограничные опухоли составляют около 4–14 % от всех раков яичников, средний возраст женщин, страдающих этим заболеванием около 40 лет, приблизительно на 20 лет меньше, чем средний возраст пациенток с эпителиальным раком яичников. Пограничные опухоли стадияруют также как и рак яичников.

Лечение опухоли яичников с неопределенным потенциалом злокачественности включает обязательный хирургический компонент, который зависит от завершения женщиной репродуктивной функции и стадии заболевания. Стандартный объем хирургического лечения — это экстирпация матки с придатками и резекция большого сальника. При незавершённой репродуктивной функции пациентки, проводится аднексэктомия со стороны поражения с биопсией контралатерального яичника с обязательным интраоперационным гистологическим исследованием данных препаратов. При отсутствии вовлечения в опухолевый процесс второго яичника и матки, операция ограничивается односторонней сальпингофорэктомией и резекцией большого сальника. Некоторые исследователи рекомендуют дополнять лечение 4–6 курсами монокимиотерапии препаратами платины.

ПРОГНОЗ

5-летняя выживаемость согласно данным Heintz A. et al, 2001: I стадия — 85–95 %, II стадия — 68–73 %, III стадия — 30–60 %, IV стадия — 0–15 %.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ:

1. Этиопатогенез рака яичников. Роль генетических факторов.
2. Группы риска по развитию рака яичников.
3. Возможности скрининга рака яичников?
4. Методы диагностики рака яичников и метастазов.
5. Классификация рака яичников (по TNM, FIGO, гистологическая)
6. Особенности клиники рака яичников в зависимости от гистологического строения опухоли.
7. Пограничные опухоли яичников. Особенности тактики лечения.
8. Хирургический метод лечения рака яичников. Циторедуктивные операции.

ЗАДАНИЕ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ:

1. Селективный скрининг рака яичников.
2. Популяционный скрининг рака яичников.
3. Дифференциальная диагностика рака яичников с опухолями органов малого таза и брюшной полости.
4. Дифференциальная диагностика между первичным и метастатическим раком яичников.

ЗАДАНИЕ ДЛЯ УИРС:

1. Высокодозная химиотерапия в лечении рака яичников.
2. Роль маркера СА-125 в диагностике опухолей яичников и в динамическом наблюдении за результатами лечения рака яичников.
3. Роль УЗИ в ранней диагностике новообразований яичников: УЗИ-признаки рака яичников, роль цветного доплеровского картирования для выявления рака яичников.
4. Рак яичников на фоне беременности.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Онкология // Под редакцией И. В. Залуцкого. — Мн.: Выш. шк., 2007. — 703 с.
2. Бохман, Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. — СПб.: Фолиант, 2002. — 542 с.
3. Клиническая онкология // Под ред. С. З. Фрадкина, И. В. Залуцкого. — Мн., 2003. — 784 с.

Дополнительная

1. Вишневская Е. Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов / Е. Е. Вишневская. — Мн., 2002. — С. 339–403.
2. Вишневская Е. Е. Справочник онкогинеколога / Е. Е. Вишневская. — Мн., 1994.
3. Вишневская Е. Е. Рак и беременность / Е. Е. Вишневская. — Мн., 2000. — С. 89–146.
4. Бохман, Я. В. Лекции по онкогинекологии / Я. В. Бохман. — М.: МИА, 2007. — 304 с.

Учебное издание

Вергейчик Галина Ивановна

**РАК ЯИЧНИКОВ: ЭТИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ, СКРИНИНГ, ПРОФИЛАКТИКА**

**Учебно-методическое пособие
к практическим занятиям по онкологии
для студентов 5 и 6 курсов лечебного факультета**

**Редактор *Т. Ф. Рулинская*
Компьютерная верстка *А. М. Елисеева***

Подписано в печать 10. 09. 2008
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс»
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,3. Тираж 70 экз. Заказ № 294

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5
ЛИ № 02330/0133072 от 30. 04. 2004