

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра перинатологии акушерства и гинекологии лечебного факультета

Рецензия Коновалова Вячеслава Николаевича, ассистента кафедры

на реферат ординатора 2 года обучения

по специальности "Акушерство и гинекология"

Домрачевой Ольги Александровны

Тема реферата: «Рак яичников»

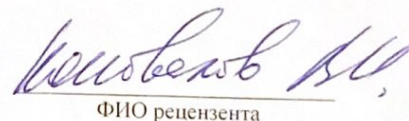
Основные оценочные критерии

№	Оценочные критерии	Положительный/ отрицательный
1	Структурированность	+
2	Актуальность	+
3	Соответствие текста реферата его теме	+
4	Владение терминологией	+
5	Полнота и глубина раскрытия темы	+
6	Логичность доказательной базы	+
7	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8	Источники литературы (не старше 5 лет)	—
9	Наличие общего вывода по теме	+
10	Итоговая оценка (оценка по пятибалльной шкале)	4 (хорошо)

Дата: "10" "05" 2022 год

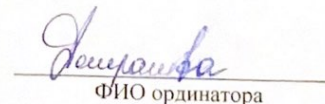
Подпись рецензента


подпись


ФИО рецензента

Подпись ординатора

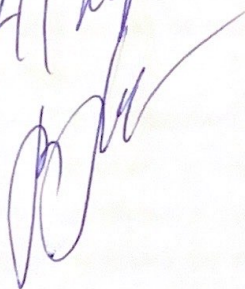

подпись


ФИО ординатора

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования " Красноярский государственный медицинский университет

имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого "

Министерства здравоохранения Российской
Федерации

4 (подпись)


Кафедра перинатологии,
акушерства и гинекологии
лечебного факультета.

Заведующий кафедрой: д.м.н.,
проф. Цхай В.Б.

Реферат на тему: «Рак
яичников»

Выполнила: ординатор кафедры
перинатологии, акушерства и
гинекологии лечебного
факультета Домрачева О.А.

Красноярск, 2022

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Злокачественные опухоли репродуктивной системы отмечают чаще (35%) других онкологических заболеваний женщин. Рак яичников составляет 4–6% злокачественных опухолей у женщин и занимает седьмое место по частоте. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 165 000 новых случаев рака яичников, и более 100 000 женщин умирают от злокачественных опухолей яичников. В Европе, особенно в северных странах, и Великобритании, а также в Северной Америке стандартизованные показатели заболеваемости наиболее высокие (12,5 и более на 100 000). В России ежегодно рак яичников диагностируют более чем у 11 000 женщин (10,17 на 100 000). Данная патология занимает седьмое место в структуре общей онкологической заболеваемости (5%) и третье место среди гинекологических опухолей (после рака тела и шейки матки). За последние 10 лет в стране отмечен заметный прирост заболевания (на 8,5%).

Выживаемость больных данной патологией низкая. Только на первом году после установления диагноза каждая третья больная погибает. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, однолетняя выживаемость больных раком яичников составляет 63%, трёхлетняя — 41%, пятилетняя — 35%.

ПРОФИЛАКТИКА РАКА ЯИЧНИКА

Профилактики рака яичников не существует в связи с отсутствием полноценного понимания этиологии и патогенеза этой патологии. К сожалению, единственное, что могут предложить онкологи в настоящее время, это регулярное наблюдение гинекологом с целью раннего выявления яичниковых образований, профилактика и лечение воспалительных заболеваний, приводящих к бесплодию. Последнее повышает риск заболевания, в то время как большое количество беременностей и родов обладает значительным защитным действием.

СКРИНИНГ

Основные причины низкой выживаемости больных злокачественными опухолями яичников кроются в бессимптомном течении заболевания на ранних стадиях, отсутствии полноценной диагностики, малоэффективном лечении, особенно при рецидивах заболевания. Необходимо подчеркнуть, что значительный процент больных опухолями

яичников изначально попадают в неспециализированные учреждения, где получают неадекватное лечение. Всё это приводит к фатальному ухудшению результатов последующего лечения.

Эксперты ВОЗ предлагают скрининг, который должен отвечать следующим требованиям:

- тестсистемы, регистрирующие доклиническую фазу заболевания;
- приемлемые для населения методы обследования (доступны, чувствительны, специфичны, не вызывать осложнений);
- определение морфологической принадлежности опухоли.

Проведённые в некоторых странах Европы скрининги населения с акцентом на определение опухолевых маркёров и использование трансвагинального ультразвукового обследования показали их низкую эффективность при значительных финансовых затратах.

КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЯИЧНИКА

Многокомпонентное строение гонад, сочетание структур самых разных функциональных направлений обуславливают широчайший спектр гистологических форм новообразований этого органа. Если же принять во внимание ещё и переходные формы, а также опухоли, в которых сочетаются два и более гистологических типа, то количество вариантов новообразований яичников возрастёт в геометрической прогрессии. Необычность опухолей яичников подтверждается случаями мультицентрического роста, когда первичные очаги опухоли обнаруживают в забрюшинном пространстве, но при абсолютно неизменённых яичниках.

Были многочисленные попытки деления опухолей яичника по степени злокачественности, однако его считают условным.

Это связано с тем, что в больших опухолях наряду с высоко дифференцированными можно встретить умереннодифференцированные и низкодифференцированные клетки, а это вызывает значительные затруднения при трактовке гистологической формы новообразования. Кроме того, дифференцировка может меняться в процессе прогрессирования заболевания, а также под воздействием проводимой химиотерапии, и быть абсолютно различной в первичной опухоли и её метастазах. Подавляющее большинство больных (85%) страдают эпителиальными формами опухолей яичника.

В настоящее время применяют две классификации рака яичников: FIGO и TNM (табл. 29-6).

Таблица 29-6. Классификация рака яичников по стадиям (TNM и FIGO)

Категории по системе TNM	Стадии по FIGO	Характеристика
T0	—	Опухоль отсутствует
Tx	—	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T1	I	Опухоль ограничена яичниками
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не поражена, на поверхности яичника нет опухолевого разрастания
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, капсулы не поражены, на поверхности яичников нет опухолевого разрастания
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками, сопровождается разрывом капсулы; на поверхности яичника опухолевые разрастания; злокачественные клетки в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с вовлечением органов и стенок малого таза
T2a	IIA	Распространение и/или метастазирование в матку и/или одну или обе маточные трубы
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза
T2c	IIC	Опухоль ограничена пределами малого таза (IIA или IIB) с наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с микроскопически подтверждёнными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах
T3a	IIIA	Микроскопически подтверждённые внутрибрюшинные метастазы за пределами таза
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см в наибольшем диаметре
T3c и/или N1	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах

M1	IV	Отдалённые метастазы (исключая внутрибрюшинные)
----	----	---

Примечание. Метастазы в капсулу печени классифицируют как T3/стадия III; метастазы в паренхиму печени классифицируют как M1/стадия IV; позитивные цитологические находки в плевральной жидкости расценивают как M1/стадия IV.

ПАТОГЕНЕЗ РАКА ЯИЧНИКОВ

Эпителиальные злокачественные опухоли яичников (рак) составляют около 80% всех опухолей яичников и происходят из эпителия яичников. Остальные опухоли возникают из зародышевых и стромальных клеток. Источником почти всех эпителиальных опухолей яичников считают кисты, возникающие в результате отшнуровывания инвагинированного покровного мезотелия. Клетки в этих кистах могут дифференцироваться как в трубный, так и в эндоцервикальный эпителий. Клетки герминогенных опухолей развиваются из зародышевых клеток, а стромальноклеточные опухоли яичников — из мезенхимальных. Многими авторами, занимающимися этим разделом онкоморфологии, показано, что в значительном числе наблюдений установить начало инвазивного роста невозможно.

Бурное развитие биологических наук в последнее десятилетие и особенно интенсивные исследования в экспериментально-теоретической онкологии позволили добиться значительных успехов в познании генетических факторов, причастных к возникновению неоплазий у человека. В настоящее время уже нет сомнений в том, что в основе злокачественных новообразований (в том числе и рака яичников) лежат повреждения генетического аппарата в половых и соматических клетках, делающие эти клетки чувствительными к воздействию канцерогенных факторов внешней среды, способных запустить процесс малигнизации. В зависимости от того, в какой клетке произошла первоначальная мутация — половой или соматической, — рак может быть наследственным и спорадическим.

В последнее время вопросы этиологии, патогенеза и ранней диагностики во многом связывают с медико-генетическими исследованиями, направленными на изучение роли наследственной предрасположенности к развитию рака яичников, их генетической гетерогенности и выявление лиц среди родственников с потенциально высоким риском заболеть этой формой рака. В семьях больных раком яичников аналогичную форму рака отмечают в 4–6 раз чаще, чем в популяции. В этих семьях также наблюдают четырёхкратное

увеличение частоты развития рака молочной железы по сравнению с общей популяцией. Риск заболеть раком яичников для родственниц первой степени родства в таких семьях в 9–10 раз превышает максимальное значение накопленного общепопуляционного риска. Клинико-генеалогический анализ родословных больных с опухолями органов женской репродуктивной системы позволил разработать критерии, применяемые для идентификации наследственных форм этих заболеваний:

наличие двух родственниц и более I степени родства (мать–дочь, сестра–сестра), больных раком яичников и/или молочной железы (и/или эндометрия);

количество больных от общего числа членов семьи (женщин) в возрасте 35 лет и старше составляет 33–50%;

наличие в семье лиц, заболевших раком в возрасте 20–49 лет (средний возраст больных — $(43,0 \pm 2,3)$ года;

наличие в семье больных раком яичников и первично множественными опухолями разных анатомических локализаций, включая рак органов репродуктивной системы.

Каждый из этих критериев служит показанием для обязательного направления семьи в профильную генетическую консультацию. Первый уровень этиологической и генетической гетерогенности рака яичников был установлен в зависимости от характера его накопления и других опухолей в семьях, что позволило выделить три группы.

Семьи с накоплением только рака яичников (органоспецифический).

Семьи с накоплением рака яичников, ассоциированного с другими опухолями органов женской репродуктивной системы (рак молочной железы, рак эндометрия).

Семьи, где рак яичников выступает компонентом синдрома семейного рака (синдром Линча II).

Особый интерес представляют семьи с накоплением разных опухолей женской репродуктивной системы. Проводя генетический анализ таких родословных, была показана высокая генетическая обусловленность семейного накопления рака яичников и рака молочной железы. Эта особенность выражается в наличии высокого коэффициента генетической корреляции между раком яичников и раком молочной железы (72% общих генов, формирующих предрасположенность к этим двум разным формам опухолей). Есть основания думать, что в основе этих ассоциаций лежат общие генетические факторы подверженности или тесное сцепление генов, ответственных за развитие этих патологий. Одним из значительных достижений в области изучения наследственных форм рака яичников (рака молочной железы) стало открытие генов BRCA1 и BRCA2. Ген BRCA1 был картирован на длинном плече хромосомы 17 (было показано, что мутация этого гена происходит в половых клетках, что приводит к развитию наследственных форм рака

яичников и молочной железы). При спорадических опухолях яичников обнаружен высокий процент мутаций генов p53 (29–79%), повышенная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста (9–17%), экспрессия Her2/neu онкогена (16–32%) и активация гена Kras. Таким образом, наследственно обусловленные формы рака яичников (и рака молочной железы) привлекают особое внимание онкологов с точки зрения формирования «групп риска» у родственников с целью ранней диагностики у них предопухолевой и опухолевой патологии. Необходимо отметить, что все диагностированные злокачественные опухоли были ранних стадий, что существенно повлияло на выживаемость больных.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РАКА ЯИЧНИКОВ

Степень распространения, а соответственно и стадию болезни определяют по данным клинического обследования, результатов оперативного вмешательства и гистологического изучения биоптатов, взятых во время операции с различных участков брюшной полости. Правильное определение стадии болезни позволяет выбрать оптимальную тактику и улучшить результаты лечения.

Необходимо отметить значительные трудности, возникающие при определении распространённости злокачественного процесса, особенно при так называемых ранних стадиях. По данным литературы, даже у больных I–II стадиями рака яичников («ранние стадии») при целенаправленном исследовании более чем в 30% случаев диагностируют метастазы в забрюшинные лимфатические узлы различных локализаций. Исходя из этого, разработанные и неоднократно модифицированные классификации FIGO и TNM не полностью удовлетворяют онкологов, поскольку даже, несмотря на многочисленные поправки, они остаются достаточно условными.

Таким образом, можно прийти к заключению, что, вероятно, существует, по крайней мере, две стадии при раке яичников:

истинно I стадия (процесс ограничен яичником);

II стадия (процесс приобрёл уже системный характер).

Однако клинически определить эту грань в настоящее время практически невозможно. Сложность пальпаторной и визуальной диагностики метастазов в забрюшинные лимфатические узлы объясняют тем, что даже поражённые опухолью лимфатические узлы бывают не увеличенными, плотноэластической консистенции, свободно или относительно смещаемыми. Кроме того, забрюшинно, только в

парааортальной зоне насчитывают от 80 до 120 лимфатических узлов, и практически каждый из них может быть поражён метастазами.

Большинство исследователей отмечают достаточно высокий процент рецидивов — от 23% у больных с так называемыми ранними стадиями заболевания; операция этим больным была произведена в полном объёме. Кроме того, у больных злокачественными опухолями яичников в 30% наблюдений обнаруживают микрометастатическое поражение костного мозга. Необходимо подчеркнуть, что у больных с микрометастазами в костный мозг чаще (70%) возникают рецидивы заболевания по сравнению с больными, у которых поражения костного мозга выявлено не было (40%).

К сожалению, в настоящее время используемые немногочисленные прогностические параметры не дают в полной мере информации, по которой можно объективно судить о течении заболевания. Доказательством могут служить больные с пограничными опухолями яичников — состоянием, при котором и морфологическая структура, и степень дифференцировки оптимальны с прогностической точки зрения, но рецидивы и метастазы при этой патологии хорошо известны.

Метод проточной цитометрии, считаемый наиболее объективным в настоящее время, также может дать абсолютно разные результаты при исследовании тканей из различных полюсов одного и того же новообразования.

ДИАГНОСТИКА РАКА ЯИЧНИКОВ

Ранняя диагностика рака яичников трудна, поскольку до настоящего времени не существует специфических диагностических тестов, позволяющих выявить опухоль на начальных этапах её развития.

Прогрессирование рака яичников происходит преимущественно вследствие диссеминации по брюшине. Этим объясняют малосимптомное течение заболевания на ранних стадиях, поэтому почти у 80% больных рак яичников диагностируют на поздних стадиях, когда уже есть поражение брюшины за пределами малого таза с вовлечением органов брюшинной полости, асцит, а также лимфогенные и гематогенные метастазы в печени, лёгких (опухолевый плеврит), костях.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из наиболее интересных и перспективных направлений в диагностике злокачественных опухолей считают определение опухолевых маркёров. Несмотря на кажущееся обилие опухолевых маркёров, единственно надёжным тестом при раке яичников, причём в основном при серозной его форме, служит определение СА 125. Увеличение его концентрации отмечено у 88,8% первичных больных. Однако при исследовании сывороток крови больных с I стадией заболевания содержание маркёра практически не отличается от такового в контроле. При II, III и IV стадиях заболевания концентрация СА 125 увеличивается, что применяют для мониторинга заболевания.

Наблюдаемое увеличение концентрации СА 125 при рецидивах заболевания свидетельствует о необходимости мониторинга всех больных (в периоде ремиссии), поскольку лишь у 1 из 10 больных результат исследования бывает ложноотрицательным. Более того, даже если при первичном обследовании у первичных больных показатели СА 125 не превышали норму, то в процессе ремиссии анализ на содержание маркёров в крови необходим (это связано с возможным увеличением концентрации маркёров при рецидиве). Последнее ещё раз подтверждает потенциальные возможности клеток рака яичников к изменениям, которые проявляются морфологически и на биохимическом уровне.

Увеличение концентрации СА 125 от нуля (либо от базального уровня) до 35 ед./мл, т.е. в пределах нормы, может быть доклиническим проявлением рецидива. Анализ данных показал, что у всех больных с уровнем СА 125 менее 1/2 дискриминационной концентрации, равной 35 ед./мл, и ежемесячным приростом менее 20% от предыдущего значения маркёра, рецидива в ближайшие 6 мес не наблюдают. При полной ремиссии в отсутствие опухоли уровень СА 125 должен быть близким к нулю. Увеличение концентрации маркёра на фоне ремиссии должно стать основанием для комплексного углублённого обследования больной с целью выявления рецидива заболевания.

Открытие опухолеассоциированных Аг, а вслед за ними моноклональных АТ сделало возможным применение этих белков для диагностики и лечения онкологических заболеваний. Данный метод позволяет определить степень распространения процесса и гистологическую форму опухоли. В перспективе метод радио-иммуновизуализации можно применять и в терапии рака яичников, поскольку конъюгированный с моноклональным АТ практически любой терапевтический агент будет доставлен к месту синтеза Аг, т.е. непосредственно к тканям злокачественного образования.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Достоинством ультразвукового метода в диагностике опухолей яичников считают его высокую информативность (чувствительность, специфичность и точность достигают 80–90%), простоту, быстроту, безвредность, безболезненность, возможность многократного проведения. УЗИ малого таза стало рутинным методом в обследовании женщины при подозрении опухоли яичника. Для более углублённой диагностики при наличии опухолей яичников в настоящее время применяют такие высокоинформативные методы, как КТ и МРТ.

Рентгенография грудной клетки — обязательный компонент обследования при подозрении на опухоль яичников, так как позволяет диагностировать возможное метастазирование в лёгкие и плеврит. Это даёт основание с большей или меньшей долей вероятности заподозрить опухоль яичников. Однако только гистологическая верификация диагноза может дать точный и окончательный ответ.

Иногда для постановки диагноза необходимо выполнение лапароскопии или лапаротомии и получение материала для гистологического исследования.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При обнаружении объёмного образования в области малого таза необходимо исключить такие заболевания, как дивертикулиты, внематочную беременность, кисты и доброкачественные опухоли яичника, ММ и эндометриоз. Следует помнить, что некоторые злокачественные новообразования, такие, как рак ЖКТ или молочной железы, могут метастазировать в яичники..

ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

Оперативному вмешательству в настоящее время придают первостепенное значение как самостоятельному методу и как важнейшему этапу в комплексе лечебных мероприятий. Практически при всех опухолях яичников следует производить срединную лапаротомию. Только этот доступ позволяет произвести тщательную ревизию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, способствует морфологической верификации диагноза,

определению степени дифференцировки и плоидности опухоли и, что самое главное, позволяет удалить опухолевую ткань целиком или частично.

При злокачественных опухолях яичников операцией выбора считают экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника. В некоторых клиниках призывают дополнительно производить аппендэктомию, спленэктомию, резекцию поражённых отделов кишки, а также забрюшинную лимфаденэктомию.

Теоретически тотальная забрюшинная лимфаденэктомия может приводить к лучшим результатам лечения, однако немногочисленные авторы, имеющие достаточный опыт в проведении подобных операций, отмечают практически одинаковую выживаемость больных, перенёсших стандартную операцию, и больных после дополнительной лимфаденэктомии.

Необходимо подчеркнуть, что даже начальные формы заболевания выступают большой проблемой для онкологов. В настоящее время и, вероятно, в будущем лечение следует начинать только с операции, потому что только после лапаротомии можно получить максимальную информацию о состоянии заболевания. При этом следует стремиться к максимальному объёму с учётом частоты рецидивов и метастазов. Однако не всем больным показана радикальная операция. В ряде случаев, явно рискуя, хирурги вынуждены идти навстречу пожеланиям молодых женщин, которые, по тем или иным мотивам, не соглашаются на радикальное оперативное лечение. В подобных случаях необходим строгий индивидуальный подход. Органосохраняющие операции возможны, но лишь при самом тщательном морфологическом исследовании контралатерального яичника, придатков, брюшины, большого сальника, с определением степени дифференцировки, пролиферативного потенциала и других биологических параметров опухоли.

При высокодифференцированных опухолях IA и IB стадий обычно выполняют экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, биопсию брюшины (не менее 10 образцов, особенно из области малого таза и поддиафрагмальной поверхности), смывы из брюшной полости. В случае подтверждения IA стадии серозного высокодифференцированного рака у женщин, желающих сохранить детородную функцию, можно выполнить одностороннюю аднексэктомию, биопсию контралатерального яичника, резекцию большого сальника, ревизию забрюшинных лимфатических узлов. Щадящий объём операции накладывает на хирурга большую ответственность, поскольку частота диагностических ошибок на всех этапах наблюдения за больной достаточно велика. В связи с этим необходимо обеспечить постоянный строгий контроль за больной. Всем больным с умереннодифференцированными и низкодифференцированными опухолями IA, IB, IC и II стадий показана операция (экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника).

Адьювантную химиотерапию при высокодифференцированных опухолях IA и IB стадий в большинстве клиник обычно не проводят, хотя проводимое послеоперационное лекарственное лечение, даже в монорежиме, повышает пятилетнюю выживаемость на 7%.

При остальных гистологических формах рака яичников IA и IB стадий предпочтительнее проведение радикальной операции. После произведённой радикальной операции рекомендуют проведение адьювантной монокимиотерапии мелфаланом, цисплатином или комбинациями CAP, CP (не менее 6 курсов).

При опухолях II стадии показана полихимиотерапия комбинациями CAP, CP, TP (не менее 6 курсов).

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

Значительно больше проблем возникает при лечении больных с распространёнными стадиями заболевания. В настоящее время нет сомнений в необходимости при первичном лечении этих больных проведения комбинированных или комплексных мероприятий.

Изучая значение последовательности лечебных воздействий при III–IV стадиях рака яичников, пришли к выводу, что вариант «операция+химиотерапия» улучшает выживаемость больных при сравнении с вариантом, когда на первом этапе было проведено лекарственное лечение. Данное утверждение можно обосновать и чисто теоретически:

- неэффективность фармакологических препаратов снимается удалением основной массы опухоли со слабым кровотоком;

- эффективность химиопрепаратов связана с высокой митотической активностью малых опухолей;

- наименьшие остаточные опухоли требуют меньшего количества курсов химиотерапии, в то время как при больших массивах повышается вероятность появления резистентных форм;

- удаление основных опухолевых масс приводит к относительной нормализации иммунной системы больной;

- по возможности, удаляются фенотипически резистентные опухолевые клетки.

Для солидных новообразований характерен сравнительно бедный кровоток, что снижает концентрацию фармакологического препарата в опухолевых тканях и, соответственно, эффективность проводимого лечения. Особенно это выражается в центральных областях опухоли, где часто возникают обширные некрозы, связанные с нарушением трофики тканей. К некротическим участкам примыкают кровоснабжаемые из мелких сосудов многочисленные, особенно жизнеспособные, участки злокачественных

тканей. Такое представление подтверждается, правда, косвенно, низким содержанием свободной глюкозы и высоким уровнем молочной кислоты во внутритканевой жидкости солидных опухолей.

Всё это приводит к временному снижению митотической активности злокачественных клеток и в результате к снижению эффективности проводимой химиотерапии, тропной к ДНК клетки только в определённую фазу. Для максимального эффекта большинства фармакологических агентов необходима фракция клеток с быстрым ростом, поэтому при удалении основной массы малочувствительных к химиотерапии клеток остаются более чувствительные небольшие очаги (диссеминаты), обладающие высокой митотической активностью. Кроме того, удаление большой массы опухоли приводит к восстановлению относительной иммунокомпетентности организмаопухоленосителя, в первую очередь вследствие снижения иммуносупрессии, индуцированной опухолью. Как известно, целью хирургического лечения считают удаление максимально возможного объёма первичной опухоли и её метастазов. Если полное удаление опухоли невозможно, удаляют большую её часть. Показано, что выживаемость больных в значительной степени коррелирует с размером оставшихся после операции метастазов. Так, при размерах остаточной опухоли, не превышающих 5 мм, средняя продолжительность жизни соответствует 40 мес, при размерах до 1,5 см — 18 мес, а в группе больных с метастазами более 1,5 см — 6 мес.

В связи с этим в настоящее время рекомендуют следующие стандартные положения для оперативных вмешательств.

Первичная циторедуктивная операция предусматривает удаление максимально возможного объёма опухоли и метастазов перед началом лекарственной терапии. Первичную циторедуктивную операцию считают стандартом при распространённом раке яичников, особенно при III стадии заболевания. Целью циторедуктивной операции должно быть полное или максимальное удаление опухоли. Роль циторедуктивной операции при IV стадии по FIGO противоречива, однако больным с наличием только плеврального выпота, метастазами в надключичные лимфатические узлы или единичными кожными метастазами можно назначать лечение, как при III стадии заболевания. Не показан данный объём операции больным с метастазами в печень и лёгкие. С другой стороны, неоадьювантную химиотерапию считают приемлемой альтернативой циторедуктивной операции при IV стадии заболевания или при технических трудностях хирургического лечения.

Промежуточную циторедуктивную операцию выполняют после короткого курса индукционной химиотерапии (обычно 2–3 курса). Выполнение операции на данном этапе

выступает приемлемым подходом в терапии больных, у которых первая операция была либо пробной, либо малоуспешной.

Операция «Second look» — диагностическая лапаротомия, которую выполняют для оценки остаточной опухоли у больных без клинических проявлений заболевания после курсов химиотерапии. Однако данную тактику в настоящее время широко не используют, поскольку в результате она не приводит к улучшению выживаемости.

Вторичная циторедуктивная операция. Большинство вторичных циторедуктивных операций выполняют при локализованных рецидивах, возникших после комбинированного лечения. Предварительный анализ показал, что кандидаты для выполнения подобных операций могут быть определены с учётом факторов прогноза. Чаще всего это опухоли, которые рецидивируют спустя год и более после завершения первичного лечения и адекватно отвечают на проводимую ранее химиотерапию.

Паллиативные операции в основном производят для облегчения состояния больной, например при кишечной непроходимости на фоне спаечного процесса или прогрессировании заболевания.

К настоящему времени методы оперативного лечения при раке яичников практически не изменились, за небольшим исключением, в то время как лекарственное лечение стало более эффективным и продолжает совершенствоваться.

Широко разрабатываются новые перспективные методы консервативной терапии на стыке генетики, иммунологии, химиотерапии и лучевого лечения. Следует признать, что, вероятно, в ближайшем будущем лечение злокачественных опухолей яичников будет прерогативой консервативной медицины.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

Системную химиотерапию считают стандартным методом лечения больных распространённым раком яичника. С учётом того, что при II–IV стадиях рака яичников циторедуктивную операцию не считают радикальной, проведение химиотерапии следует начать как можно быстрее после операции (в ближайшие 2–4 нед). В настоящее время известно около двух десятков препаратов, обладающих активностью при раке яичников. Одним из наиболее эффективных противоопухолевых средств считают цисплатин, составляющий сегодня основу лекарственного лечения больных раком яичников. Его эффективность равна примерно 30% у ранее лечённых больных и 60–70% у больных, которым не проводили химиотерапию; при этом у 15–20% из них удаётся достичь полных регрессий, а пятилетняя выживаемость в этой группе составляет 16%.

В качестве адъювантной химиотерапии при IA и IB стадиях с признаками высокого риска рецидивирования можно проводить монотерапию цисплатином (50 мг/м² один раз в 4 нед, 6 введений), которая при низкодифференцированных опухолях ранних стадий значительно увеличивает пятилетнюю безрецидивную выживаемость. Пожилым больным в качестве адъювантной химиотерапии можно назначать монотерапию мелфаланом (по 0,2 мг/кг в 1–5-й дни каждые 28 дней, 6 курсов).

Стандартом первой линии индукционной химиотерапии при II–IV стадиях в настоящее время также считают производные платины и комбинации на их основе, которые значительно улучшили непосредственные и отдалённые результаты лечения по сравнению с режимами без препаратов платины, особенно у больных с небольшими размерами остаточной опухоли. Наиболее популярными комбинациями на основе производных платины считают схемы PC (цисплатин+циклофосфамид в соотношении 75/750 мг/м²) и CC (карбоплатин+циклофосфамид в соотношении 5/750 мг/м²).

Учитывая, что производные платины играют ведущую роль в лекарственном лечении рака яичников, чрезвычайно интересным и перспективным выступает платиновое производное третьего поколения — оксалиплатин. Препарат уже показал свою активность как в монотерапии, так и в комбинациях, продемонстрировав ограниченную перекрёстную резистентность с цисплатином и карбоплатином. Результаты сравнительного мультицентрового исследования по изучению эффективности оксалиплатина в комбинации с циклофосфамидом (OC) в сравнении с режимом PC показали, что эффективность режимов существенно не различалась. Между тем было отмечено значительное преимущество комбинации с включением оксалиплатина с точки зрения токсичности: анемии III–IV степени и потребность в гемотрансфузиях, а также лейкопения III–IV степени и тошнота III–IV степени наблюдались значительно реже в группе больных, получавших комбинацию OC. Таким образом, новое платиновое производное представляется бесспорно перспективным в терапии рака яичников.

Говоря о лекарственном лечении рака яичников, нельзя не остановиться на некоторых новых препаратах, среди которых наиболее изучены и широко применяются таксаны (паклитаксел). Препарат продемонстрировал высокую противоопухолевую активность как у больных с рецидивами, так и у не лечённых ранее больных. Согласно результатам исследования, замена циклофосфамида на паклитаксел в комбинации с цисплатином приводит к увеличению частоты объективных эффектов, удлинению безрецидивной и общей выживаемости. В настоящее время комбинацию «цисплатин+паклитаксел» (75/175 мг/м²), наряду с режимами PC, PAC и CC, считают

стандартной для проведения индукционной химиотерапии при раке яичников, однако использование её в России ограничено из-за высокой стоимости лечения.

Второе таксановое производное — доцетаксел — также обладает высокой активностью при раке яичников. В частности, эффективность его в комбинации с производными платины при проведении индукционной терапии составляет 74–84%.

Отмечено, что комбинации с включением доцетаксела обладают меньшей нейротоксичностью. Вместе с тем пока нет результатов сравнительных исследований по оценке эффективности и токсичности доцетаксела в сравнении с паклитакселом при раке яичников. В связи с этим в настоящее время в официальных рекомендациях препаратом выбора остаётся паклитаксел.

Арсенал противоопухолевых средств, используемых для проведения химиотерапии второй линии, велик. Однако это, скорее, свидетельство того, что один из них не позволяет достигнуть длительных ремиссий у большинства больных.

Эффективность этих препаратов колеблется от 12 до 40% при средней продолжительности жизни 9–12 мес. Топотекан — препарат из группы ингибиторов фермента топоизомеразы–1, также широко применяемый для проведения химиотерапии второй линии. При назначении топотекана в дозе 1 мг/м² в течение 5 дней частота противоопухолевого эффекта у больных с чувствительными к производным платины опухолями яичника составила 20%, а при резистентных опухолях к препаратам цисплатины — 14%. Этопозид (внутри в дозе 50 мг/м² в течение 14 дней) эффективен у 27% больных с резистентностью к производным платины и у 34% с сохранённой чувствительностью.

Еще одним перспективным препаратом для проведения химиотерапии второй линии считают гемцитабин. Эффективность препарата в качестве первой линии химиотерапии составляет 24%, в комбинации с цисплатином — 53–71%. При лечении комбинацией топотекана с паклитакселом удаётся достичь общего эффекта от 29 до 46%. Гемцитабин назначают в дозе 1000 мг/м² на 1й, 8й и 15й дни каждые 4 нед.

Экспрессия рецепторов эстрогенов опухолевыми клетками эпителиального рака яичников стимулировала изучение эффективности тамоксифена. Частота объективного эффекта тамоксифена при назначении в дозе 20–40 мг ежедневно составляет 13% при средней продолжительности эффекта 4,4 мес. Минимальная токсичность препарата делает обоснованным назначение его больным с увеличением концентрации СА 125 как единственным признаком болезни или ослабленным больным с распространённым опухолевым процессом.

Неудовлетворительные результаты лечения больных с прогрессированием рака яичника стимулируют поиск новых подходов. В настоящее время изучают возможность

вакцинотерапии, генной терапии (особенно по замещению мутированного гена p53, моноклональных АТ), в частности возможность назначения трастузумаба, ингибиторов ангиогенеза и передачи внутриклеточных сигналов отдельно или как добавление к проводимой химиотерапии второй линии.

ПРОГНОЗ

По сводным данным, пятилетняя выживаемость при I стадии мезонефроидного рака составляет 69%, при серозном — 85%, при муцинозном — 83%, при эндометриоидном — 78%, а при недифференцированной форме — 55%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мари Э. Вуд, Пол А. Банн. «Секреты гематологии и онкологии». Москва, Бином, 2009 г.
2. Злокачественные новообразования в России в 1997 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией академика РАМН В. И. Чиссова, проф. В. В. Старинского, канд. мед. наук Л. В. Ременника. Москва, 2010
3. Гарькавцева Р.Ф. Наследственные формы рака яичников: диагностика, генетическая гетерогенность, клинические особенности, медикогенетическое консультирование: Сборник статей, приуроченный к Европейской школе по онкологии, посвященной раку яичников. — М.: 2011