

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

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой

Д.м.н., профессор Зуков Руслан Александрович

Диагностика рака яичников

Выполнила:

Клинический ординатор

Молтянская Екатерина Игоревна

Проверил:

Кафедральный руководитель ординатора

К.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович


Зуков Руслан Александрович
10.07.2019

Красноярск, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение;
2. Основные положения;
3. Клиническая картина;
4. Диагностика;
5. Список литературы.

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников занимает 7 место по частоте и составляет 4–6% от общего числа злокачественных опухолей у женщин и 1 место по смертности среди остальных онкогинекологических заболеваний. По данным МАИР ежегодно в мире регистрируется более 160 тыс. новых случаев рака яичников и более 100 тыс. женщин умирают от злокачественных опухолей этого органа [2]. В структуре онкологической заболеваемости женщин в Российской Федерации удельный вес рака яичников составляет 4,9% [3].

Быстрый рост, трудность ранней диагностики, раннее имплантационное метастазирование по серозным оболочкам малого таза и брюшной полости – все это дает основание считать рак яичников одной из наиболее злокачественных опухолей с крайне неблагоприятным прогнозом.

Серозная аденокарцинома является самым распространенным гистологическим вариантом опухоли, которая подразделяется на низкодифференцированную серозную аденокарциному и на высокодифференцированную серозную аденокарциному, которая встречается крайне редко, у 4,9% больных при всех стадиях заболевания и в 5,8% случаев при распространенном процессе [1]. Все остальные морфологические варианты (переходноклеточный, плоскоклеточный рак, недифференцированные, смешанные и карциносаркома) встречаются крайне редко в менее 1% случаев. Редкие гистологические варианты намного чаще встречаются при ранних стадиях заболевания.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Рак яичников – злокачественная опухоль, исходящая из ткани яичника.

Этиология

У 10 % больных раком яичников развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённый – синдром наследования рака молочной железы и яичников, связанный с мутациями генов BRCA. У оставшихся пациентов рак яичников имеет спорадический характер [7]. В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются: отсутствие беременностей, курение; избыточный вес; частое использование препаратов от бесплодия (исследования не дают четкого суждения по этому фактору риска); использование гормональной заместительной терапии, содержащей только эстрогены, в течение не менее чем 10 лет [4].

Эпителиальные опухоли составляют 60% всех новообразований яичников и 80-90% их злокачественных форм. Остальные опухоли возникают из зародышевых и стромальных клеток. Эпителиальные опухоли развиваются из покровного эпителия яичников, т. е. из серозы [5].

Классификация

Международная гистологическая классификация (классификация ВОЗ, 4-е издание, 2013 г):

Эпителиальные опухоли:

- серозная карцинома
 - низкой степени злокачественности (low grade);
 - высокой степени злокачественности (high grade);
- эндометриоидная карцинома;
- муцинозная карцинома;
- светлоклеточная карцинома;

- злокачественная опухоль Бреннера;
- серозно-муцинозная карцинома;
- недифференцированная карцинома;
- смешанная эпителиальная карцинома.

Мезенхимальные опухоли:

- low-grade эндометриоидная стромальная саркома;
- high-grade эндометриоидная стромальная саркома;
- аденосаркома;
- карциносаркома.

Опухоли стромы полового тяжа:

- фиброма;
- текома;
- фибросаркома;
- лейдигоклеточная опухоль;
- сертоликлеточная опухоль;
- гранулезоклеточная опухоль.

Герминоклеточные опухоли:

- дисгерминома;
- опухоль желточного мешка;
- эмбриональная карцинома;
- зрелая и незрелая тератома;
- негестационная хориокарцинома.

Опухоли нейроэктодермального типа

Сальная карцинома

Опухоли сети яичника

Мягкотканые опухоли

Метастатические опухоли

Стадирование рака яичников производится по классификации FIGO (Таблица 1).

Таблица 1. Стадирование рака яичников по TNM и FIGO (издание, 2010 г.) [4].

TNM	FIGO	
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
T1	I	Опухоль ограничена яичниками
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов: разрыв капсулы, наличие опухолевых разрастаний на поверхности яичников, наличие злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе маточные трубы, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T2c	IIC	Распространение в пределах таза с наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости

T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах
T3a	IIIA	Микроскопические, гистологически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении
T3	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в
и/или N1		наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых, поясничных или паховых лимфоузлах)
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы). Примечание: метастазы по капсуле печени классифицируются как стадия III, метастазы в паренхиме печени классифицируются как M1/стадия IV. При обнаружении в плевральной жидкости раковых клеток процесс классифицируется как M1/стадия IV

Считается, что РЯ может быть индуцирован разными факторами: генетическими, гормональными, метаболическими, алиментарными, социальными и экологическими [6].

При длительном повышении уровня гонадотропных гормонов создаются благоприятные условия для развития предопухолевых и опухолевых изменений. Перименопаузальный возраст, поздняя менопауза, длительный период с низкой репродуктивной активностью (бесплодие, редкие беременности, короткий период лактации) являются факторами риска РЯ. Риск РЯ на 30–60% ниже у женщин, рожавших 3 раза и более, длительно кормивших грудью. Если принять риск РЯ у нерожавших и рожавших 1–2 раза за 1,0, то у рожавших 3–4 раза он составит 0,33, а у рожавших 5 раз и более – 0,04. Во время беременности и при длительном применении пероральных контрацептивов снижается секреция гонадотропных гормонов, не наступает

овуляция, что обеспечивает, с одной стороны, гормональную, а с другой – механическую защиту клеток эпителиального покрова яичников [6]. Отмечено частое сочетание ожирения, сахарного диабета, гипертонической болезни, атеросклероза и злокачественных опухолей женских половых органов. Нарушение углеводнолипидного обмена сопровождается снижением уровня анаболических реакций, метаболической иммунодепрессией, нарушением гуморального гомеостаза, что повышает риск злокачественных опухолей [2, 6].

В развитии РЯ играют роль гены BRCA-1 и BRCA-2, которые впервые выделены при раке молочной железы (BRCA – breast cancer). Они относятся к группе генов-супрессоров опухолевого роста и локализованы на длинном плече 17-й хромосомы. Мутации BRCA-1 и BRCA-2 определяют высокий риск рака молочной и предстательной желез, а также РЯ. При этом риск рака молочной железы составляет 90%, а РЯ – 50% [6].

Таким образом, группу риска составляют женщины в пери- и постменопаузе с гормональными и метаболическими нарушениями, доброкачественными опухолями матки и яичников, индукцией овуляции и отсутствием родов в анамнезе. Особое внимание следует уделять тактике ведения женщин с отягощенным семейным онкологическим анамнезом, а также с мутацией гена BRCA-1 или BRCA-2.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Рак яичников на начальных этапах заболевания не имеет патогномоничных клинических симптомов. Боли возникают уже при довольно значительных размерах кистозных опухолей, и даже при наличии уже диссеминации метастазов в брюшной полости клиника заболевания имеет "стертый" характер, выражающийся в "дискомфорте" со стороны желудочнокишечного тракта, увеличении объема живота за счет асцита. Почти у 70% больных раком яичников к моменту установления диагноза уже III или IV стадии заболевания, тогда как у пациенток с неэпителиальными опухолями (стромальноклеточными, герминогенными) в 70% случаев – I стадия заболевания [8].

В отличие от эпителиальных опухолей яичников герминогенные опухоли имеют солидное строение, поэтому болевые ощущения возникают на начальных этапах развития опухоли из-за натяжения подвешивающей связки или ее перекрута. Опухоли, развивающиеся из стромы полового тяжа, являются гормонопродуцирующими, и симптомы заболевания могут быть проявлением гиперпродукции эстрогенов или андрогенов. Поскольку разные опухоли яичников обладают сходной клинической картиной, диагноз раннего рака яичников скорее дело случая, а не триумф научного метода. Увеличение яичника вызывает прогрессирующую компрессию тазовых структур с неопределенным дискомфортом в животе, диспепсией, учащенным мочеиспусканием и чувством давления в тазу [9]. Незаметное начало рака яичников не позволяет идентифицировать специфические симптомы. Когда опухоль достигает 15 см в диаметре, отмечается незначительное увеличение живота.

Поскольку заболевание протекает скрыто, патогномоничных ранних симптомов, пациенткам следует рекомендовать обращать внимание на минимальное изменение самочувствия. Неопределенный абдоминальный

дискомфорт, диспепсия и другие едва заметные расстройства пищеварения могут возникать за несколько месяцев до установления диагноза. Такие жалобы часто объясняют "несварением, свойственным среднему возрасту", требуется высокая онкологическая настороженность в отношении рака яичников у всех женщин 40-69 лет со стойкими желудочно-кишечными симптомами при отсутствии выявленной патологии со стороны ЖКТ. К сожалению, большая часть таких неспецифических жалоб обусловлена функциональными расстройствами и врач общей практики не думает о возможности злокачественной опухоли яичников [2].

Жалобы (Таблица 2)

Таблица 2. Жалобы больных раком яичников в зависимости от возраста [9].

Жалоба	Возраст, годы	
	> 60	< 45 лет
Увеличение живота в объеме	59,5	58,2
Боли в животе	59,2	64,7
Слабость, утомляемость	55,6	46,4
Снижение массы тела	30,3	17,0
Выделения из половых путей	15,1	5,9
Дизурические явления	13,2	8,5
Тошнота, рвота, запоры	35,8	16,3
Одышка	16,1	7,2
Отсутствие жалоб	2,6	15,7
Сочетание нескольких жалоб	95,1	25,5
Состояние по шкале ВО 0—1	76,0	100,0

ДИАГНОСТИКА

Алгоритм обследования женщин с целью выявления рака яичников в качестве международного стандарта диагностики рака яичников принят в сообществом онкологов-гинекологов (Society of Gynecologic Oncology, SGO) и Американской коллегией акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG). Это 3 метода первичной диагностики: клинический осмотр, лучевые методы визуализации (УЗИ, КТ и МРТ методы исследования) и иммунологический метод (определение уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови) [10]. Первым и крайне важным этапом является клинический осмотр. Он позволяет определить состояние половых органов в целом и наличие опухоли яичников в частности [11]. При клиническом осмотре немаловажным является изучение акушерско-гинекологического анамнеза и онкологических заболеваний в семье. На этапе клинического осмотра успех диагностики рака яичников зависит от онкологической настороженности и теоретической подготовленности не только акушеров-гинекологов, но и врачей общего терапевтического профиля.

В связи с этим при обращении женщины к врачу общего профиля по поводу гастроэнтерологических, кардиологических, нефрологических и других заболеваний правомерен осмотр гинеколога либо УЗИ органов брюшной полости включая малый таз [10, 11]. Успешная диагностика рака яичников зависит также от физикального осмотра больной с пальпацией шейных, над- и подключичных, подмышечных и паховых лимфатических узлов, молочных желез, грудной клетки и живота, аускультации легких [9].

Второй этап диагностики подразумевает обследование в специализированном учреждении. Алгоритм обследования больных с новообразованиями яичников в специализированном учреждении включает, кроме общеклинических методов [9]:

- УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства;
- доплеровское исследование вен нижних конечностей и подвздошных вен;
- определение уровней опухолевых маркеров в сыворотке: СА125, СА153, СА199, α -фетопротейна, раково-эмбрионального антигена, лактатдегидрогеназы, β -субъединицы хорионического гонадотропина;
- эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС);
- ирригоскопию или колоноскопию;

По показаниям:

- компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную (МРТ) томографию органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства;
- экскреторную урографию;
- сцинтиграфию почек;
- цистоскопию;
- лапароскопию;
- пункцию брюшной полости через задний свод влагалища или переднюю брюшную стенку.

УЗИ – один из основных методов диагностики новообразований яичников, позволяющий определить размеры и структуру новообразования, его соотношение с окружающими органами, а также размеры и структуру печени, почек, большого сальника, забрюшинных лимфатических узлов, метастазы и другие патологические изменения в этих органах, выявить асцит. Информативность УЗИ при РЯ составляет 87% [9].

КТ и МРТ проводят обычно в случае, когда УЗИ не дает однозначных сведений о характере опухоли, ее соотношении с другими органами, характере изменений паренхиматозных органов или забрюшинных лимфатических узлов. Информативность КТ и МРТ при РЯ достигает 90%.

Женщинам старше 40 лет рекомендуется выполнить маммографию для исключения метастазов рака молочной железы в яичники или синхронного рака молочной железы [4].

Повышенные уровни опухолевых маркеров позволяют судить о степени злокачественности и распространенности опухоли. Их используют для наблюдения за больными. Разные по гистогенезу опухоли яичников продуцируют разные опухолевые маркеры [9].

Для эпителиальных новообразований яичников характерна секреция опухолевого антигена СА125. Его экспрессия наблюдается и у здоровых женщин (средняя концентрация в сыворотке крови $25,91 \pm 6,25$ МЕ/мл). Верхней границей нормы сывороточной концентрации этого маркера является 35 МЕ/мл. По нашим данным, при РЯ уровень СА125 варьирует от 35 МЕ/мл до нескольких тысяч и зависит от стадии заболевания и гистологической структуры опухоли.

Изменение уровня СА125 у женщин репродуктивного возраста не всегда свидетельствует о развитии РЯ. Повышение уровня этого маркера описано при неонкологических заболеваниях, таких как туберкулез, пневмония, панкреатит, эндометриоз, миома матки, отмечается во время менструации и беременности. При повышении уровня СА125 у женщин в постменопаузе РЯ диагностируют в 90% случаев [6, 9].

Другие опухолевые маркеры следует определять по показаниям.

Помимо существующих маркеров в последние годы в клиническую практику внедрен новый маркер злокачественных эпителиальных новообразований яичников. Белок-4 эпидермиса человека (HE4) впервые был

выделен в эпителиальных клетках дистального отдела эпидидимиса. Он принадлежит к семейству ингибиторов протеиназ, представляет собой кислый гликопротеин молекулярной массой 25 кД с четырьмя дисульфидными связями. Биологическая функция HE4 не известна. Предполагается, что он обладает антипротеиназной активностью, при этом мишень протеиназы не известна, в нормальном эпидидимисе он вовлечен в созревание спермы и обладает также антимикробной и противовоспалительной активностью. В норме HE4 экспрессируется эпителиальными клетками органов репродуктивной системы, верхних дыхательных путей и поджелудочной железы. Этот белок продуцируется также у пациенток с доброкачественными опухолями яичников и матки, при эндометриозе. Повышенная продукция этого белка выявлена при раке яичников и эндометрия, реже — при распространенной форме аденокарциномы легкого [9].

В комплексное обследование больных РЯ включены эндоскопические исследования.

ЭГДС позволяет оценить состояние слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Это исследование помогает выявить рак желудка у больных с новообразованиями яичников и своевременно поменять тактику обследования и лечения, проводить противоязвенную терапию для предупреждения таких послеоперационных осложнений, как обострение гастрита или язвенной болезни, кровотечение, прободение язвы и др.

Аналогичное значение имеет колоноскопия, которая позволяет оценить отношение новообразования к различным отделам толстой кишки, выявить вращение опухоли в стенку органа, исключить первичный рак толстой кишки.

Экскреторная урография показана при больших опухолях яичников, когда имеется подозрение на нарушение топики и функционального состояния мочевых путей. Цистоскопия применяется в случаях, когда имеются признаки

сдавления и(или) инфильтрации стенок мочевого пузыря, подозрение на врастание опухоли в стенку органа.

Важный метод диагностики новообразований яичников – лапароскопия. Ее выполняют по показаниям, в спорных случаях, когда неинвазивные исследования не позволяют установить точный диагноз, а клинико-лабораторные данные оказываются недостаточными или противоречивыми [8]. Лапароскопия позволяет провести тщательную ревизию брюшной полости и малого таза, осмотреть висцеральную и париетальную брюшину, оценить состояние забрюшинных лимфатических узлов. Во время этой процедуры можно получить смывы с брюшины или эвакуировать свободную жидкость для цитологического исследования, выполнить множественную биопсию париетальной брюшины, лимфатических узлов, большого сальника и, наконец, яичников. При необходимости можно выполнить овариэктомию со срочным гистологическим исследованием [6, 8]. Лапароскопию проводят также на разных этапах комбинированного лечения РЯ, для оценки эффекта химиотерапии (ХТ), диагностики прогрессирования заболевания.

Рекомендуется проводить гистологическое исследование биоптата или хирургически удаленного опухолевого препарата, при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:

1. Размеры опухоли, повреждение капсулы или распространение опухоли на капсулу;
2. Гистологическое строение опухоли;
3. Степень злокачественности опухоли;
4. Наличие злокачественных клеток в каждом отдельно взятом биоптате брюшины, а также большом сальнике;
5. Указание общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов;

6. Степень лечебного патоморфоза в случае предоперационной терапии [4].

По завершении обследования ставят клинический диагноз и определяют стадию заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдова И. Ю. Серозные пограничные опухоли яичников (клиническое течение, морфология, лечение) / И.Ю. Давыдова, В.В. Кузнецов, А.И. Карселадзе // ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва. – 2012. – С. 165-168.
https://elibrary.ru/download/elibrary_18730858_33585946.pdf
2. Жордания К.И. Некоторые аспекты диагностики и лечения рака яичников // Русский медицинский журнал – №24, 2011. – С. 195 - 200.
https://www.rmj.ru/articles/onkologiya/Nekotorye_aspekty_dagnostiki_i_lectheniya_raka_yaichnikov/
3. Рахматуллина, И. Р. Современные реалии и возможности хирургического лечения рака яичников / И. Р. Рахматуллина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 117–123.
https://elibrary.ru/download/elibrary_19120256_57433144.pdf
4. Коломиец Л. А. Ассоциация онкологов России. Российское общество клинической онкологии. Клинические рекомендации Рак яичников / рак маточной трубы / первичный рак брюшины / Л. А. Коломиец, К. Юю Морхов, В. М. Ничушкина и др. // – 2018.
http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_yaichnikov_rak_matochnoy_truby_pervichnyi_rak_bryushiny_pr2018.pdf
5. Комош, Н. Г. Хирургическая стратегия при рецидиве рака яичников / Н. Г. Комош, Л. П. Лактионов // Онкогинекология. – 2014. – № 2. – С. 17–26.
https://elibrary.ru/download/elibrary_22590400_65487496.pdf
6. Никогосян С. Рак яичников: вопросы диагностики и современные методы лечения / С. Никогосян, В. Кузнецов // РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва. – 2010. – С. 2-8.
https://elibrary.ru/download/elibrary_15318598_34890572.pdf

7. Князева М. В. Современные подходы к диагностике и лечению рака яичников / М. В. Князева, А. В. Прокопюк // Москва, 2016. – Т. 1. – №25. – С. 20-24.
https://elibrary.ru/download/elibrary_26583347_97306649.pdf
8. Набиева Ф. С. Особенности диагностики и лечение раннего рака яичников у молодых женщин / Ф.С. Набиева, М.Х. Мухамеджанова // Челябинск, 2016. – Т. 1. – № 3. – С. 35-44.
https://elibrary.ru/download/elibrary_26722146_21171395.pdf
9. Никогосян С. О. Современная диагностика рака яичников / С.О. Никогосян, В.В.Кузнецов // ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва. – 2013. – №5. – С. 52-56.
https://elibrary.ru/download/elibrary_21056430_22936074.pdf
10. Кузнецова Е.П., Серебренникова К.Г. Современные методы диагностики опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичника. – 2010. – №11.
https://elibrary.ru/download/elibrary_2678903_71239400.pdf
11. Кузнецов В.В, Никогосян С.О., Нуммаев Б.Г., Шаталова Т.М. Вопросы геронтологии в онкогинекологии. Клиническая геронтология. – 2005. – №11. – С. 57-60.
https://elibrary.ru/download/elibrary_21045670_2998432.pdf