

## РАННИЙ РАК ЯИЧНИКОВ. НАШ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

**К.И. Жордания, С.В. Хохлова**

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

*В статье рассматриваются некоторые патогенетические аспекты развития опухолей яичников, особенности метастазирования при ранних стадиях заболевания. На основании полученных данных авторы рекомендуют проводить более агрессивную химиотерапию больным, страдающим так называемыми ранними стадиями рака яичников.*

**Ключевые слова:** *ранний рак яичников, патогенез, стадирование, метастазы, лечение, химиотерапия, таргетные препараты, бевацизумаб.*

### EARLY OVARIAN CANCER. OUR VIEW TO THE PROBLEM

**K.I. Zhordania, S.V. Khokhlova**

*N.N. Blokhin Russian Cancer Reserch Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*Proper staging is important for treatment planning and for providing an accurate prognosis there are no reliable data that screening for ovarian cancer is effective in improving length and quality of life in women with ovarian cancer.*

**Keywords:** *early ovarian cancer pathogenesis, staging, metastases, treatment, chemotherapy, targeted medicines, bevasizumab.*

Злокачественные опухоли репродуктивной системы являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости женщин. Их суммарная доля превышает 35%. Рак яичников, о котором пойдет ниже речь, считается одним из самых коварных в онкологии. В России ежегодно рак яичников выявляется более чем у 11 тыс. женщин (10,1 на 100 тыс.), занимая 7-е место в структуре общей онкологической заболеваемости и третье среди гинекологических опухолей после рака тела и шейки матки. За последние несколько лет в стране отмечен заметный (на 6,5%) прирост заболеваемости. Проводимые в России профилактические осмотры, к сожалению, не столь эффективны, впрочем, как и во всем мире. В нашей стране вновь выявленные больные злокачественными опухолями яичников при проведении профилактических осмотров составляют всего 10,4% (I–II стадия — 34,2%, III стадия — 40,1%, IV стадия — 22,7%, с неустановленной стадией заболевания — 3,0%) [1]. Удручает и выживаемость больных данной патологией. Только на первом году после установления диагноза умирает 28% пациенток. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, однолетняя выживаемость больных раком яичников составляет 63%, 3-летняя — 41%, 5-летняя — 35%. Вероятность заболеть раком яичников в течение жизни составляет 1,6%, т.е. заболевает каждая 63-я женщина. С возрастом заболеваемость увеличивается, достигая максимального значения в возрасте 65–75 лет — 37,8 на 100 000 населения.

Как хорошо известно клиницистам, на первых этапах развития рака яичников клиническая симптомати-

ка очень скудная. Ранние стадии заболевания чаще всего являются случайной находкой, поэтому более 80% пациенток поступают в специализированные клиники с уже запущенными стадиями процесса, как следствие, выживаемость крайне низка — не выше 25–30%. Это факт известный. Но не менее трагичной оказывается и судьба больных с так называемыми ранними стадиями заболевания, к которым относят IB, C и даже IIА стадию процесса. Частота рецидивов и смертность пациентов с названными стадиями достаточно высока. Если пятилетняя выживаемость больных раком яичника IA и IB стадий с высокодифференцированными формами опухоли достигает почти 90%, то при наличии прогностически неблагоприятных форм опухоли эта цифра падает до 40%, а это, как минимум, каждая вторая-третья пациентка. Уже само возникновение рецидивов заболевания свидетельствует, что ранних стадий значительно меньше, чем мы предполагаем.

Не будет преувеличением сказать, что малая эффективность лечения злокачественных новообразований яичников во многом обусловлена серьезными пробелами в наших знаниях о структуре этих опухолей, их гисто- и морфогенезе. Многокомпонентное строение гонад, сочетание структур самых разных функциональных направлений обуславливают широчайший спектр гистологических форм новообразований этого органа. Если же принять во внимание еще и переходные формы, а также опухоли, в которых сочетаются два и более гистологических типа, то количество вариантов новообразований яичников возрастет в геометрической

## Опухоли придатков матки

прогрессии. Необычность опухолей яичников подтверждается случаями мультицентрического роста, когда первичные очаги опухоли обнаруживают в забрюшинном пространстве, но при абсолютно неизмененных яичниках [2]. Уникальность этого органа состоит в том, что развивающиеся в нем, например, герминогенные опухоли, могут воссоздать практически все органы и ткани человеческого организма, правда, в весьма уродливой и несовершенной форме. Если анатомические особенности целого ряда органов (шейка матки, желудок, легкое и др.) с внедрением эндоскопических методов исследования дали возможность детально изучить предраковые состояния и ранние формы рака, то сложности визуализации начальных этапов бластомогенеза в яичниках привели к тому, что морфологическая семиотика предопухоловой патологии раннего рака практически неизвестна [2].

Большинство злокачественных опухолей происходит из одной клетки. Клональность рака яичников доказана сходством происхождения клеток в первичной опухоли и в ее метастазах. Инактивация X-хромосом, утрата гетерозиготности, мутации являются практически аналогичными. До последнего времени вопросы гистогенеза опухолей яичников имели преимущественно академическое значение. Теперь, когда арсенал лечебных средств онкогинекологов значительно обогатился противоопухолевыми препаратами, а самое главное, появилось очень перспективное направление — генотерапия, большое практическое значение приобретает установление точного гистогенеза опухоли. Источником почти всех эпителиальных опухолей яичников считаются кисты включения, возникающие в результате отшнурования инвагинированного покровного мезотелия. Сам термин «рак яичников» не совсем оправдан, так как малигнизации подвержен не сам яичник, не его строма, а лишь покрывающий его мезотелий. Многие авторы в течение длительного времени занимающиеся этим разделом онкоморфологии, однозначно признаются в том, что в значительном числе наблюдений установить начало инвазивного роста не представляется возможным. Вероятность возникновения неоплазий широко варьируется в зависимости от типа клеток. Около 90% опухолей происходит из поверхностного эпителия, который состоит из единственного слоя модифицированных мезотелиальных клеток, покрывающих поверхность яичника. Поверхностный эпителий яичника тесно связан с трубным, эндометриальным и эпителием шейки матки. В процессе эмбриогенеза эти составляющие мюллеровской системы происходят в результате инвагинации примитивного мезотелия. При малигнизации поверхностного эпителия яичника метоплазия подвергается один (редко два-три) из производных мюллеровских протоков. Признаки трубного, эндометриоидного или эпителия шейки матки наблюдаются при серозной, эндометриоидной или муцинозной формах рака яичника соответственно. Поверхностный эпителий на всем

протяжении развития яичника очень напоминает поведение плюрипотентной стволовой клетки, подтверждая свой метапластический потенциал. При изучении патогенеза рака яичников необходимо учитывать факт, что в значительно большем проценте наблюдений поставленный диагноз рака яичников на самом деле был представлен раком маточной трубы, его метастазами [3]. Имитировать рак яичников могут также опухоли брюшины, причем как морфологически, так и по клиническому течению.

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

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

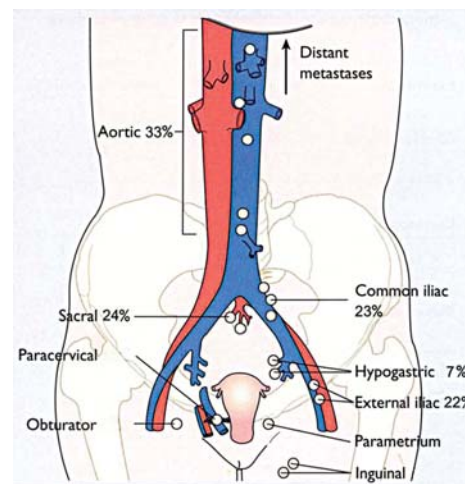


Рис. 1. Частота поражения лимфатических узлов при ранних стадиях рака яичников

Данные литературы свидетельствуют о том, что даже у больных I–II стадиями рака яичника, которые расцениваются клиницистами как ранние, при целенаправленном исследовании в более чем 30% наблюдений диагностируются метастазы в забрюшинных лимфатических узлах различных локализаций [6]. Сложность обнаружения микрометастазов в лимфатических узлах объясняется тем, что забрюшинно насчитывается около 100 визуально не измененных лимфатических узлов и практически каждый из них может быть поражен опухолевыми клетками, а это приводит к недооценке распространенности заболевания с вытекающими из этого последствиями. Исходя из этого, разработанные и неоднократно модифицированные классификации FIGO и TNM, вероятно, не полностью удовлетворяют онкологов, так как, даже несмотря на многочисленные поправки, они остаются достаточно условными. Лишь лапаротомия с множественной биопсией органов брюшной полости и лимфаденэктомией позволяет более или менее точно определить стадию заболевания. В одном известном исследовании из 100% больных I–II стадиями рака яичников у 28% с предполагаемой клинически первой и у 43% с предполагаемой второй стадией заболевания при лапаротомии устанавливаются более поздние стадии процесса [7]. Это свидетельствует о сложностях оценки истинной степени распространения заболевания [8]. Факторы прогноза при раке яичника, как и при большинстве других опухолей эпителиальной природы, касаются в основном характеристик первичного очага — стадии, гистологического варианта, степени дифференцировки и т.д. К сожалению, в настоящее время многочисленные прогностические параметры не дают в полной мере информации, по которой можно объективно судить о течении заболевания. Доказательством могут служить судьбы пациенток с пограничными опухолями яичников — состоянием, при котором и морфологическая структура, и степень дифференцировки оптимальны с прогностической точки зрения, но и при этой патологии хорошо известны рецидивы и метастазы опухоли. Высокая дифференцировка опухоли с учетом выраженного полиморфизма опухолей яичников абсолютно не исключает плохого прогноза течения заболевания. Метод проточной цитометрии, считающийся достаточно объективным в настоящее время, может дать абсолютно разные результаты при исследовании тканей из разных участков одной и той же опухоли.

Костный мозг является органом повышенной васкуляризации и интенсивного обмена между мезенхимальной тканью межбалочных полостей (собственно гемопоэтической тканью) и периферической кровью. Это создает оптимальные условия для осаждения циркулирующих в периферической крови опухолевых клеток в костном мозге. Для выявления минимальных изменений в органах был разработан целый ряд иммуноцитохимических и молекулярных методик.

Открытие цитокератинов позволило выявить у больных раком яичника в костном мозге злокачественные клетки, которые крайне редко клинически проявляют себя. Необходимо отметить, что частота микрометастазирования в костный мозг при I A, B, C–IIA стадиях колебалась в пределах 20–30%, а эта цифра сопоставима с числом рецидивов после лечения так называемых ранних стадий заболевания.

Эти микродиссеминаты, как правило, находятся в фазе G<sub>0</sub>, т.е. в дремлющем состоянии, но даже будучи в неактивном состоянии, спустя годы могут стать источником рецидива заболевания. В настоящее время биологическое значение микрометастазирования в костный мозг при злокачественных опухолях яичников не совсем понятно. Как было показано, одной из причин ускользания этих клеток от иммунного надзора может быть низкая экспрессия ими молекул HLA I типа, препятствующая их распознаванию и элиминации T-клеточным звеном иммунитета. Вероятно, совокупность этих и многих других факторов обеспечивает этим клеткам благоприятные условия для персистенции в костном мозге. Факторы, обуславливающие переход в активную пролиферацию, до сих пор остаются неизвестными, хотя воспаление любого генеза вполне может служить инициатором процесса.

В клинике статистически подтверждена корреляционная связь между наличием микрометастазов в костном мозге и развитием рецидивов. W. Janni et al. при проведении циторедуктивной операции у 96 больных местнораспространенным раком яичников производили трепанобиопсию костного мозга. В полученном биоптате с помощью моноклональных антител к цитокератинам определяли наличие опухолевых клеток. Оказалось, что у 29 (30%) из 96 больных результаты оказались положительными. Наличие опухолевых клеток не зависело от гистологического строения опухоли, наличия асцита и метастазов в лимфатических узлах, но чаще наблюдалось при низкой степени

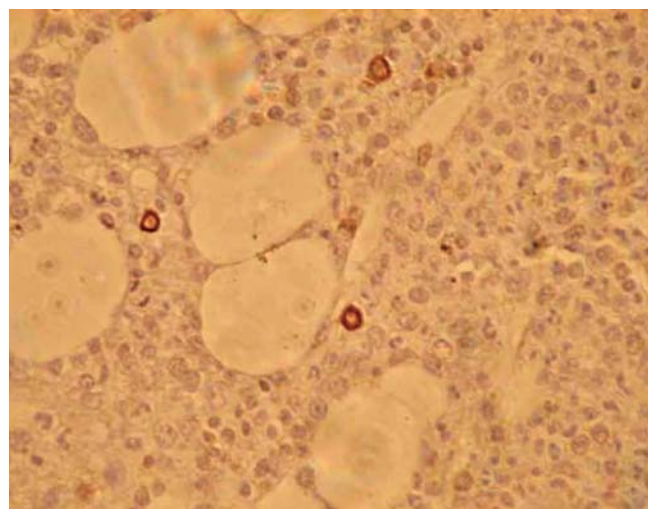


Рис. 2. Микрометастазы рака яичников в костном мозге

дифференцировки. Поражение микрометастазами костного мозга увеличивало риск смерти от опухоли яичников в 24 раза [9]. Это исследование опровергает представление, что рак яичников преимущественно прогрессирует в пределах брюшной полости. Уже на самых ранних стадиях обнаруживается диссеминация процесса с поражением костного мозга [10]. Несомненно, что применение иммуногистохимических методик повысит эффективность диагностики, позволит выявить метастатическое поражение тканей, которое не выявляется рутинными методами, а также прояснит некоторые вопросы происхождения опухолей. Можно только догадываться, каково влияние обнаруживаемых микрометастазов на опухолевый процесс в целом, но сам факт очень важен. Точно не ясно до сих пор, почему у опухолей существуют излюбленные локализации для метастазирования, а некоторые факторы роста опухоли способствуют созданию благоприятных условий именно в местах («нишах») будущих микрометастазов в костном мозге. [11] Более того, в недавних исследованиях неожиданно было обнаружено, что опухолевая трансформация эпителиальной клетки — явление вторичное, а первичные индуцирующие канцерогенез изменения возникают в ее окружении [12]. Многие неудачи в лечении онкологических заболеваний связаны с тем, что после проведенного лечения и применения даже массивной химиотерапии микрометастазы остаются вполне жизнеспособными, в результате чего возникают рецидивы заболевания. Все вышесказанное очень напоминает поведение так называемых стволовых опухолевых клеток. Миграция, специфический «хоуминг» (инстинкт дома), кроветворные «ниши», пластичность стволовых клеток играют большую роль в этиопатогенезе опухолевого роста. Это сравнительно новое направление науки ставит под сомнение многое, что мы знаем о биологии развития вообще, так как детерминация клеток (процесс необратимой дифференцировки клеток в эмбриогенезе) оказывается обратимой и возможна детрансдифференцировка стволовых клеток, разрешающая несвойственные им дифференцировки не только в пределах тканей одного зародышевого листка, но даже и в ткани других зародышевых листков. Исходя из вышеизложенного, как тут не вспомнить Р. Вирхова и Конгейма.

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

Возвращаясь к теме ранних стадий рака яичника, необходимо отметить, что IA стадия встречается намного реже, чем принято считать. Наиболее реальная частота IA стадии, вероятно, не должна превышать 3–5%. То есть при раке яичников существуют всего две стадии заболевания — первая, при которой процесс ограничен только яичником, и диссеминирован-

ная, когда он приобрел уже системный характер. Объемным подтверждением этого служат данные о частоте рецидивов при клинически IA стадии заболевания: при муцинозном раке — 10%, эндометриоидном — 16%, серозном — 21%, недифференцированным — 50% и мезонефроидном — 53%.

Если при запущенных формах заболевания установить диагноз рака яичников не так уж и сложно, то диагностировать самые ранние стадии весьма проблематично. При использовании УЗТ, КТ, МРТ с той или иной степенью можно лишь заподозрить наличие злокачественной опухоли яичника. Метод радиоиммуновизуализации очень интересен и перспективен со многих точек зрения, но тоже имеет ряд ограничений. Также не существует точных и специфических маркеров, способных определить появление первых очагов малигнизации опухоли. Рутинный метод определения СА-125, к сожалению, малоинформативен при ранних стадиях заболевания, тем более, что бывает ложноположительным и при других, даже неонкологических патологиях. Определение маркера HE4 позволяет несколько повысить качество диагностики. Поэтому только инвазивные методы диагностики (лапаротомия, лапароскопия) позволяют подтвердить или опровергнуть диагноз рака яичников. Сегодня ни одна скрининговая программа не показала свою значимость. Все известные скрининговые программы основаны были на использовании маркера СА-125 и трансвагинального ультразвукового исследования малого таза по отдельности или их совместного использования. Ни исследование PLCO, где было обследовано 78 237 здоровых женщин, ни скрининговая программа Соединенного Королевства, где исследовали 202 638 женщин, не показали преимущества широкого использования маркера СА-125 и ТРУЗИ в общей популяции пациенток [13]. Но в то же время в связи с большим пониманием биологии опухолевой клетки (эпителиальные опухоли яичников принято разделять на два типа, по путям канцерогенеза) для опухолей, развивающихся по 1-му типу, скрининговые программы с вагинальным ультразвуковым исследованием играют большое значение, так как эти опухоли характеризуются медленным ростом, и рост происходит в основном за счет увеличения размера, а не за счет метастазирования. Но по 1-му типу развиваются только 25% всех опухолей яичников, и использование данных методов в больших скрининговых программах неоправданно. Опухоли, развивающиеся по 2-му типу, характеризуются маленькими размерами, но быстрым ростом и метастазированием, и поэтому скрининговые программы с включением определения СА-125 и ультразвуковым исследованием неэффективны и не могут распознать заболевание на ранних этапах. Тем более, что эти опухоли развиваются из фаллопиевых труб, брюшины, а яичники вовлечены вторично. Вероятно, для выявления заболеваний, развивающихся по 2-му типу, нужно как можно раньше

определять биомаркеры, которые предсказывают развитие рака яичников. Так как в генезе опухолей 2-го типа в большом проценте случаев встречается мутация гена TP 53, раннее определение данной патологии в крови и будет являться ранней диагностикой рака. Наиболее изучены и в настоящее время уже включены в скрининговые программы мутации BRCA1 и BRCA2 в семьях с отягощенным анамнезом. При выявлении данной патологии предлагается выполнение двухсторонней сальпингоооариэктомии, которая показала снижение на 85–90% риска развития рака яичников. Есть мнение, что достаточно удаления маточных труб, так как при наличии данных мутаций доказано развитие серозной аденокарциномы низкой степени дифференцировки из фибр фаллопиевых труб. Сейчас проводятся исследования с включением комбинации маркеров СА-125 и HE4 для выявления опухолей яичников у женщин. Сегодня абсолютно резонными, за неимением лучшего, представляются рекомендации группы Society of Gynecologic Oncology, которые назначают диагностическую лапароскопию только пациенткам в менопаузе с увеличенными яичниками при повышении уровня маркера СА-125 более 35 ЕД/мл., а в репродуктивном возрасте — если уровень превысил 200 ЕД/мл. Эта тактика позволяет диагностировать рак яичников почти в 30%.

Особо важная роль в улучшении результатов терапии больных раком яичников ранних стадий принадлежит адекватному стадированию, способствующему правильному лечению. Адекватное стадирование подразумевает ревизию всей брюшной полости, биопсию брюшины латеральных каналов, диафрагмы, малого таза, подвздошных и парааортальных лимфатических узлов, исследование асцитической жидкости (смывы). В понятие неадекватного стадирования включена ревизия и пальпация органов малого таза, биопсия подозрительных участков, исследование асцитической жидкости (смывы). В одном из исследований, в которое было включено 326 больных, страдающих раком яичников I–IIA стадий, рецидивы возникли у 102 (31,3%) пациенток [14]. При этом в адекватно стадированной группе из 208 пациенток рецидивы были зарегистрированы у 41 (19,7%) больной. В группе с неадекватным стадированием из 118 пациенток рецидивы возникли у 61 (51,7%), что почти в 2,5 раза больше. Выявлены достоверные различия при сравнении уровней общей выживаемости. Показатели 5- и 10-летней общей выживаемости у адекватно стадированных пациенток составили 85,8±2,3% и 72,4±3,5%, а при неадекватном стадировании — 61±4,9% и 40,1±5,6%, ( $p<0,05$ ). Показатели 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости у пациенток с адекватным стадированием значительно выше — 81,9±2,1% и 71,3±3,8%, чем при неадекватном стадировании — 48,3±5,2% и 37,0±5,5% ( $p<0,05$ ). Эффективность лечения РЯ и прогноз заболевания во многом определяют клинико-морфологические параметры опухоли, или так

называемые факторы прогноза. Самыми значимыми независимыми факторами прогноза длительной безрецидивной выживаемости при раке яичников ранних стадий, по данным большинства исследователей, являются стадия заболевания, гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, состояние капсулы опухоли, сращение с окружающими тканями, возраст больной, плоидность ДНК, митотический индекс, а также целый ряд молекулярно-генетических параметров (p53, p16, pRB, her-2/neu, p21, BAX, Pgp, MRP, GST и др.). При изучении выживаемости в группе пациенток с адекватным стадированием наиболее высокие показатели 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости наблюдались при муцинозной аденокарциноме — 95,8±2,8% и 90,5±3,6%, при эндометриоидных опухолях — 86,0±3,2% и 80,6±3,8%, при смешанной аденокарциноме — 81,8±4,4 и 54,6±5,3%, при серозных опухолях — 79,8±3,5% и 69,6±4,7%. Наиболее низкие показатели: при недифференцированном раке — 66,7±6,2 и 66,7±6,2% и при светлоклеточных опухолях — 57,0±5,1% и 47,5±6,2% соответственно ( $p<0,05$ ). Возвращаясь к вопросу лимфаденэктомии и ее объема, стоит уточнить, что до сих пор среди специалистов единого мнения нет, каждая клиника придерживается своей тактики. Некоторые авторы рекомендуют на первом этапе производить селективную, а в случае отрицательного результата (при срочном гистологическом исследовании) — тотальную лимфаденэктомию [15]. По данным Benedetti-Panici et al, выполнение систематической лимфаденэктомии привело к увеличению времени до прогрессирования заболевания, но не общей продолжительности жизни [16]. Другие авторы утверждают, что подобного рода расширенные операции, преследующие в основном диагностическую цель, крайне травматичны, неоправданны и сопряжены с серьезными осложнениями. При анализе 11 известных исследований (с 1995 по 2008 г.) роли тотальной забрюшинной лимфаденэктомии, участниками которых были 30 534 пациентки с эпителиальным РЯ, проводилось сравнение выживаемости пациенток при системной лимфаденэктомии и без нее. Во всех исследованиях продемонстрировано преимущество системной лимфаденэктомии (HR — 0,76; 95% CI 0,65–0,88) как в группе пациенток (3 исследования) с ранними стадиями РЯ (FIGO I–II) (HR 0,70, 95% CI, 0,63–0,77), так и у больных распространенными стадиями заболевания (FIGO III–IV) (HR 0,91, 95% CI, 0,85–0,96) (5 исследований). Эти результаты подтверждены и в исследовании 250 пациенток с I–III стадией РЯ. Поражение забрюшинных лимфоузлов при системной лимфаденэктомии с рTIA-стадией наблюдалось в 8% случаев, с рTIB — у 56%, а с рTIC-стадией — в 20% случаев [16]. Пятилетняя выживаемость пациенток с рTI-стадией, которым была выполнена системная лимфаденэктомиа, составила 93% в сравнении с 81% без данного объема вмешательства ( $p=0,0064$ ). Пятилетняя выживаемость больных

с рТ1А-стадией с системной лимфаденэктомией и без нее составила 97 и 96% соответственно. При рТ1С-стадии — 85% в сравнении с 45% ( $p=0,0029$ ) при отсутствии данного объема оперативного вмешательства. Статистика этих исследований говорит о пользе проведения обязательной системной лимфаденэктомии, начиная уже с Т1С-стадии РЯ.

В 2010 г. опубликован мета-анализ исследований влияния забрюшинной лимфаденэктомии на отдаленные результаты лечения пациенток РЯ. Проанализировано 9 исследований, из которых 2 рандомизированных и 7 исследований наблюдения, и 21,919 больных РЯ, которым либо в обязательном порядке выполняли системную забрюшинную лимфаденэктомию (СЗЛ), либо проводили ее несистемно (НСЗЛ). У пациенток с обязательным включением забрюшинной лимфаденэктомии в план оперативного вмешательства результаты выживаемости были лучше (HR — 0,72, 95% CI, 0,68–0,76) как при ранних стадиях, так и при распространенных. Однако в двух рандомизированных исследованиях и пяти исследованиях наблюдения, исключая две эпидемиологических, статистически достоверной разницы в выживаемости при выполнении системной лимфаденэктомии и несистемным ее выполнением не было отмечено (HR — 0,86, 95% CI, 0,7–1,07). Когда же в этих исследованиях проанализировали результаты в зависимости от стадии заболевания, то отсутствие достоверности было продемонстрировано только при ранних стадиях заболевания. Статистически достоверно системная лимфаденэктомия в обязательном порядке улучшала выживаемость при стадиях заболевания III–IV. Этот факт может быть объяснен тем, что при ранних стадиях заболевания метастазы в забрюшинных лимфоузлах были обнаружены морфологически только в 22% случаях по сравнению с 70% при распространенных стадиях. Возникает вопрос: может быть, лимфаденэктомию следует выполнять в обязательном порядке только при подтверждении в них метастазов? В этой связи группой AGO проводится проспективное рандомизированное мультицентровое исследование (AGO-OVAR OP, 3) по оценке эффективности тазовой, парааортальной лимфаденэктомии в обязательном порядке у больных со IIВ–IV стадиями заболевания при отсутствии клинических признаков наличия в них метастазов [17].

Безусловно, выживаемость больных в значительной степени зависит от специализации клиники, от подготовки и профессионализма медицинских кадров. Лучшие результаты лечения получены в клиниках, где стадирование процесса и послеоперационное лечение максимально адекватно, где к каждой пациентке подходят строго индивидуально с учетом всех возможных прогностических факторов. Но в большинстве случаев, по признанию европейских и американских онкогинекологов, рекомендуемое адекватное стадирование не выполняется в полной мере. По данным Американского Общества Онкологов

(2007 г.), правильное стадирование выполнялось онкогинекологами в 94%, гинекологами — в 52%, а хирургами общего профиля — в 35% наблюдений. Соответственно, для улучшения результатов лечения рака яичников ранних стадий необходимо, в первую очередь, стремиться к максимально адекватному стадированию, что возможно преимущественно в специализированных учреждениях. Обязательность хирургического стадирования онкологами и гинекологами подтверждается обзором 14 исследований, включавших 19 043 пациентки. Анализ показал, что операция, проведенная квалифицированным онкогинекологом, достигает более высокого уровня комплексного хирургического подхода и стадирования по FIGO (4/4 исследования), более высокой частоты оптимальной циторедукции при III/IV стадии заболевания (4/6 исследований), более высокого качества химиотерапии (2/2 исследования), а также более высоких цифр выживаемости (5/9 исследований) [18].

Нет единодушия и в вопросах проведения адьювантной химиотерапии больным ранними стадиями рака яичников, что вполне объяснимо. Абсолютно четких градаций агрессивности опухоли в настоящее время нет, и трудно их представить. Каждая опухоль настолько индивидуальна, гетерогенна и полиморфна, что даже с учетом всех известных факторов точно спрогнозировать течение заболевания практически невозможно. Последнее вынуждает в надежде повысить уровень выживаемости больных применять такие далеко не этиопатогенетические методы лечения, как химиотерапия. Тем не менее стоит отметить, что после адекватного определения стадии больным с низкой степенью дифференцировки опухоли, а также IC и более поздними стадиями заболевания, обычно проводят адьювантную химиотерапию на основе производных платины. По данным двух известных европейских исследований (ICON1, ACTION), при IA и IB (умеренно- и низкодифференцированные опухоли), а также IC и II стадиях адьювантная химиотерапия, включающая производные платины, статистически значимо увеличивает время до прогрессирования и общую продолжительность жизни по сравнению с наблюдением. Анализ хирургического стадирования проводился только в исследовании ACTION. В группе пациенток, которым было проведено *оптимальное стадирование* (ревизия и пальпация брюшной полости, биопсия всех подозрительных на метастазы очагов, цитологическое исследование париетальной жидкости, оментэктомия на уровне поперечно ободочной кишки, слепая биопсия правой половины диафрагмы, брюшины правого и левого боковых флангов брюшной полости, малого таза, биопсия подвздошных и параортальных узлов), не было различий в общей и безрецидивной выживаемости с или без адьювантного лечения, тогда как в группе *неоптимального стадирования* (ревизия и пальпация таза, биопсия всех подозрительных на метастазы очагов) различия были

статистически достоверны в пользу адъювантного лечения. Вероятно, это было связано с воздействием ХТ на микрометастазы, наличие которых высоковероятно в случае неоптимального стадирования [18].

Все еще остаются разногласия, касающиеся лечения I стадии РЯ, особенно при умеренной степени дифференцировки опухоли. В исследованиях установлена статистически достоверная корреляция безрецидивной выживаемости в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии в группе пациенток при неадекватном стадировании. Показатели 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости достоверно выше при проведении 5–6 курсов химиотерапии ( $61,8 \pm 8,8\%$  и  $55,6 \pm 9,9\%$ ) по сравнению с группой больных, которым проводили 1–2 курса ( $45,9 \pm 13,2\%$  и  $36,7 \pm 12,5\%$ ) и при проведении 3–4 курсов химиотерапии ( $41,2 \pm 6,9\%$  и  $24,4 \pm 6,5\%$ ) соответственно ( $p < 0,05$ ). Если при адекватном стадировании установлена IA стадия процесса, прогностически благоприятный вариант опухоли, то химиотерапию можно не проводить, но с условием тщательного наблюдения за больной длительное время. Факты возникновения рецидивов заболевания в более отдаленные сроки (спустя 10 лет) — у 7,3% больных, говорят о необходимости практически постоянного наблюдения за больными раком яичника ранних стадий [14].

Но во всех известных исследованиях по адъювантному лечению режимы химиотерапии были различными. При изучении таксаносодержащей химиотерапии в адъювантном режиме исследовали 113 пациенток с ранними стадиями заболевания, которые получали в качестве адъювантной химиотерапии комбинацию паклитаксела с карбоплатином от 4 до 6 курсов лечения. Пятилетняя выживаемость во всей группе больных составила 79% и риск рецидивирования 21%, что лучше результатов лечения цисплатином и циклофосфаном в предшествующих исследованиях (5-летняя выживаемость — 67%), но сравнимы с данными 5-летней выживаемости (76%) и риском рецидивирования (24%) в исследованиях ICON1 и EORTC-ACTION, где использовалась различная платиносодержащая химиотерапия. В данном исследовании риск рецидивирования и 5-летняя выживаемость у больных со светлоклеточной аденокарциномой, леченных с добавлением таксанов, составили 13% и 87% соответственно, что намного лучше по сравнению с риском рецидивирования и 5-летней выживаемостью больных, леченных платиносодержащей химиотерапией без таксанов (38% и 61% соответственно). Риск рецидивирования у пациенток, получавших таксаносодержащее лечение с низким риском (IA-B и G1,2), составил 21% в сравнении с 29% ( $p = 0,404$ ) у пациенток с высоким риском (IA-B, G 3, IC и II стадией). В исследовании GOG 157, где проводили 3 или 6 курсов ХТ паклитакселом с карбоплатином, риск рецидивирования в группе пациенток с 3 курсами составил 25%, а с 6-ю курсами — 20%.

У пациенток с высоким риском рецидивирования (IC стадией и наличием клеток в смывах с брюшины) в группе с 3 курсами ХТ составил 66,7% по сравнению с 16,7%, которые получили 6 курсов ХТ. Кажется, что для больных и с высоким риском рецидивирования, и с низким одинаково следует проводить 6 курсов ХТ паклитакселом и карбоплатином в адъювантном режиме.

В другом ретроспективном исследовании не отмечено различий в 5-летней выживаемости от добавления паклитаксела к препаратам платины в адъювантном режиме (в обеих группах он составил 76%). Авторы предполагают, что приблизительно 15–30% пациенток с ранними стадиями во всех исследованиях являются резистентными к химиотерапии, и искать группу высокого риска следует не в стадии заболевания, а в молекулярных и генетических характеристиках опухоли [19, 20]. А пока, учитывая, что необходимое стадирование проводится, к сожалению, крайне редко, а истинно IA стадий значительно меньше (не более 3–5%), то с нашей точки зрения всем больным ранними стадиями заболевания и неадекватным стадированием необходимо проведение полноценных 6 курсов химиотерапии.

В заключение хотелось отметить, что современные методы диагностики, и особенно лечение рака яичников, достигли своих пределов. Поэтому в последние годы акцент в лечении РЯ сменился на альтернативные методы лечения, основанные на понимании молекулярной биологии рака. Наиболее перспективными биологическими целями для РЯ, по данным литературы, являются факторы ангиогенеза, фолатные рецепторы и нарушения в системе репарации ДНК. В настоящее время проводится большое число исследований в этом направлении, но наиболее изучен в лечении РЯ ингибитор сосудистого фактора роста бевацизумаб.

В 2011 г. опубликованы результаты крупного рандомизированного исследования ICON7 [21]. В данном клиническом испытании бевацизумаба у больных раком яичников в I линии терапии принимали участие 1528 пациенток со следующими стадиями заболевания: I–IIA с высоким риском прогрессирования и IIB–IV. Все пациенты исследования были рандомизированы в группу стандартной химиотерапии карбоплатином и паклитакселом и в группу стандартной химиотерапии в комбинации с бевацизумабом (7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели). Согласно дизайну исследования, химиотерапевтические препараты вводились 1 раз в 3 недели на протяжении 6 циклов, при этом инфузии бевацизумаба начинались со 2-го цикла химиотерапии, а их максимальное число составило не более 18 инфузий. При анализе общей популяции исследования отмечено увеличение медианы времени до прогрессирования в группе бевацизумаба по сравнению с контрольной группой (19,0 мес. и 17,3 мес. соответственно) со статистически достоверной разницей ( $p = 0,004$ ).

Анализируя имеющиеся данные, можно высказать предположение, что бевацизумаб является эффективным препаратом для лечения рака яичников как при рецидивах заболевания, так и в первой линии лечения.

При рецидивах заболевания бевацизумаб достоверно увеличивает и выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у больных. Результаты исследования бевацизумаба при рецидивах рака яич-

ников, чувствительного к препаратам платины, были представлены на ASCO 2011 [22].

В первой линии лечения бевацизумаб увеличивает только выживаемость без прогрессирования, но не общую выживаемость. Исследования в этом перспективном направлении продолжают. Поиск принципиально новых направлений в терапии этой патологии лежит в основе дальнейших клинико-экспериментальных и фундаментальных исследований.

## Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. Вестник российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. Том 19.2. (прилож. 1).
2. Карселадзе А.И. Некоторые проблемы клинической морфологии эпителиальных опухолей яичников // Практическая онкология. 2000. № 4. С. 14–18.
3. Kindelberger D.W, Lee Y, Miron A et al: Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma; Evidence for a causal relationship. Am. J. Surg. Pathol 31:161–169. 2007. (Trimbos J.B., 2000).
4. Глазунов М.Ф. Опухоли яичников. Л., 1961.
5. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Полторанина В.С., Шелепова В.М., Терентьев А.А. Опухоли яичников: особенности эволюции, распространения, диагностики и профилактики. Опухоли женской репродуктивной системы. 2011. № 1. С. 63–69.
6. Cliby W.A. Aletty G.D. et al. Is it justified to classify patients to stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? Gynecol Oncol. 2006;12.103:797-801.
7. Piver M.S. Marchetti D.L. Potential for cure in ovarian cancer. Comp. Ther. 1986; 12.13-20.
8. Faber A.N., Rose P.G. Роль хирургии в лечении рака яичников. J. Clin Oncol. 2007; 1(4):331-41. NEW.
9. Jami W., et al. Persistence of disseminated tumor cells in the bone marrow of breast cancer patients predicts increased risk for relapse — a European pooled analysis. Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany.
10. Braum S. et al. Occult tumor cells in bone marrow of patients with locoregionally restricted ovarian cancer predict early distant metastatic relapse. J. Clin Oncol. 2001; 19(2):368-75.
11. VEGFR1 — positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S., et al. Nature. 2005. Dec 8:438 (7069): 820-7.
12. Maffini M.V., Soto A.M., Callabro J.M., et al. The stroma as a crucial target in rat mammary gland carcinogenesis. J. Cell Sci. 2004.117.1495-502.
13. Buys. Effect of screening on ovarian cancer mortality in the prostate, lung, colorectal, ovarian cancer randomized screening trial. ASCO 2011. Abst. 5001.
14. Тамаева З.Э. Рецидивы рака яичника I–IIA стадии. Факторы прогноза, лечение. Канд. дисс. М., 2005.
15. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии. Ред. С.А. Тюляндин, Н.И. Переводчикова, Д.А. Носов. М., Изд. группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; 2007. С. 331–341.
16. Benedetti-Panici B., Maggioni A., Hacker N., et al: Systematic aortic and pelvic Lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: A randomized clinical trial. J. Natl Cancer Inst, 2005. 97:560-566.
17. Kim. H., Ju W. et al. The efficacy of systemic lymphadenectomy for overall survival in epithelial ovarian cancer; A systematic review and meta-analysis by KOGYMAG // J. Clin. Oncol, 2009. Vol. 27. (abstr. E 16509).
18. Hoskins W.J., McGuire W.P., Brady M.F. et al.: The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol, 1994. 170 (4): 974-9; discussion 979-80.
19. Skirnisdottir I., Sorbe B. et al. Survival and prognostic factors in early-stage epithelial ovarian cancer treated with taxane-based adjuvant chemotherapy. IJGC, 2007.
20. Barrum-Gamez. J. et al. Is there a high-risk subgroup of stage 1 of epithelial ovarian carcinoma that is most likely to benefit from 6 versus 3 cycles of adjuvant chemotherapy? IJGC, 2010. V 20. Issue 7.
21. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J. et al. A Phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med, 2011. 365:2484-2496.
22. Aghajanian C., Finkler N.J., Rutherford T. et al. OCEANS: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, Phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). J Clin Oncol, 2011. 29. ASCO Abstract #LBA5007.