

РАК ЯИЧНИКОВ

- Рак яичников (РЯ) занимает особое место в онкогинекологической практике. Это связано прежде всего с высокой смертностью больных.
- РЯ занимает 3-е место в структуре онкологических заболеваний женских половых органов, уступая раку тела матки и шейки матки.
- Смертность от РЯ прочно удерживает 1-е место.
- За последние 5 лет в России прирост заболеваемости составил 5,1%
- Более чем в 70 – 80% наблюдений рак яичников диагностируется в III – IV стадиях процесса
- Пятилетняя общая выживаемость при РЯ не превышает 35% - 46%

Низкая выживаемость объясняется несколькими причинами — диагностические ошибки и неудачи лечения.

- В норме функция яичников зависит от разных факторов. Ее нарушение происходит под влиянием самых разных причин, таких как генетические дефекты, стресс, патогенные микроорганизмы и вирусы, социальные и экологические факторы. Дисфункция в одних случаях выражается нарушением менструальной функции вплоть до аменореи, в других — возникновением доброкачественных, пограничных или злокачественных новообразований. Необычайная легкость перехода опухоли из одной категории в другую или исходно агрессивное поведение, несмотря на успехи ультразвуковой, иммунологической и эндоскопической диагностики, не позволяет своевременно и точно дифференцировать начальные формы рака от пограничных и доброкачественных опухолей яичников.

- Поздняя диагностика РЯ связана еще с одним важным фактором. РЯ отличается быстрое и скрытое течение.
- Опухоль распространяется имплантационным, гематогенным и лимфогенным путями.
- Пик заболеваемости РЯ приходится на 6 – 7-ю декады жизни.
- Снижение функциональных резервов жизненно важных органов, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний ограничивают возможности диагностики и радикального лечения РЯ в пожилом возрасте.

Этиология, патогенез и факторы риска

- Считается, что РЯ может быть индуцирован разными факторами: генетическими, гормональными, метаболическими, алиментарными, социальными и экологическими.
- При длительном повышении уровней гонадотропных гормонов создаются благоприятные условия для развития предопухолевых и опухолевых изменений.
- Перименопаузальный возраст, поздняя менопауза, длительный детородный период с низкой репродуктивной активностью (бесплодие, редкие беременности, короткий период лактации) характеризуются большим числом ановуляторных менструальных циклов, во время которых нарушается секреция гонадотропных и половых гормонов. Все эти особенности являются факторами риска РЯ.
- РЯ развивается вследствие «непрерывной овуляции».

- Риск РЯ на 30-60% ниже у женщин, рожавших 3 раза и более, длительно кормивших грудью, длительно принимавших пероральные контрацептивы, а также при раннем наступлении менопаузы.
- РЯ в 2,5 раза чаще возникает у женщин, которым проводили индукцию овуляции при бесплодии.
- Ежедневное потребление 10 г насыщенных жиров увеличивает риск РЯ на 20%, а овощная диета снижает его на 37%.
- Ожирение, особенно в подростковом возрасте, увеличивает риск РЯ.
- В 90 – 95% случаев РЯ возникает у женщин с неотягощенным онкологическим семейным анамнезом, т.е. злокачественная опухоль в ее семье регистрируется впервые (спорадический РЯ).
- Семейный онкологический анамнез отягощен только у 5 – 10% больных РЯ.

- При наличии рака молочной железы в анамнезе относительный риск РЯ составляет 1,6 – 2,3.
- В развитии РЯ играют роль гены BRCA-1 и BRCA-2, которые впервые выделены при раке молочной железы.
- BRCA-1 и BRCA-2 относятся к группе генов-супрессоров опухолевого роста и локализованы на длинном плече 17-й хромосомы.
- При повреждении, инактивации или мутации этих генов нарушается синтез кодируемых ими белков, ответственных за репарацию разрывов и межнитиевых сшивок ДНК, а также за регуляцию активности факторов транскрипции, в частности рецепторов стероидных гормонов.
- Мутации BRCA-1 и BRCA-2 определяют высокий риск рака молочной железы – 90%, предстательной железы и РЯ – 50%.
- Мутации BRCA-1 и BRCA-2 чаще всего выявляют при наследственных раке молочной железы и РЯ.

■ Группу риска составляют:

- женщины в пери- и постменопаузе с гормональными и метаболическими нарушениями;
- доброкачественными опухолями матки и яичников;
- индукцией овуляции;
- отсутствием родов в анамнезе;
- женщины с отягощенным семейным онкологическим анамнезом;
- женщины, у которых обнаружены мутации BRCA-1 и BRCA-2.

- При накоплении РЯ и рака молочной железы в семье проводят генетическое обследование родственниц первой и второй степени на наличие мутаций генов BRCA-1 и BRCA-2.
- Если выявлена мутация, женщину должен наблюдать онкогенетик либо онкогинеколог. Проводят УЗИ органов малого таза, определяют уровень СА-125 в крови. Обследование проводят 1-2 раза в год.

Клиническая картина

- Боль внизу живота;
- Тошнота, рвота;
- Запоры;
- Затрудненное или учащенное мочеиспускание, снижение диуреза;
- Нарушение менструального цикла;
- Патологические выделения из половых путей;
- Слабость, быстрая утомляемость;
- Снижение массы тела;
- Снижение и/или извращение аппетита;
- Повышение температуры, нарушение сна;
- Увеличение живота в объеме;
- Одышка и/или нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы;

Метастазирование

- Имплантационный путь – это самый ранний и наиболее частый вариант диссеминации РЯ. Опухолевые клетки слущиваются с поверхности опухоли и прикрепляются к париетальной и висцеральной брюшине, давая начало метастазам.
- Метастазы РЯ чаще всего локализуются в прямокишечно-маточном углублении, вдоль латеральных каналов, на капсуле печени. В правом поддиафрагмальном пространстве, на брыжейках и кишечных петлях, а также в большом сальнике.
- Имплантационные метастазы редко прорастают кишечные петли.
- При РЯ, особенно поздних стадий, часто наблюдаются метастазы в тазовые и поясничные л/у.
- Регионарными для яичников являются тазовые, паховые, парааортальные и паракавальные л/у.
- На момент постановки диагноза только у 2-3% больных выявляют метастазы в печени или легких. При распространении опухоли выше диафрагмы в большинстве случаев наблюдается плевральный выпот

Диагностика

- Физикальное исследование (пальпация живота. Лимфатических узлов и молочных желез, гинекологическое исследование);
- Общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма, ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства;
- Рентгенография грудной клетки;
- Доплеровское исследование вен нижних конечностей и подвздошных вен;
- Определение уровней опухолевых маркеров в сыворотке: СА-125 (эпителиальные новообраз.), СА-153 (рмж -мтс), СА-199 (ртек-мтс и при муцинозной опухоли), а-фетопротеина (герминногенные опухоли), раково-эмбрионального антигена (го), лактатдегидрогеназы (го), в-субъединицы хорионического гонадотропина (го и го)

- Эзофагогастродуоденоскопия;
- Ирригоскопия или колоноскопия;
- КТ или МРТ 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

Позволяет определить размеры и структуру новообразования, его соотношение с окружающими органами. Метод также позволяет определить размеры и структуру печени, почек, большого сальника, забрюшинных л/у, обнаружить метастазы и другие патологические изменения в этих органах, выявить асцит. Информативность при РЯ – 87%.

КТ и МРТ

Проводят обычно в случаях, когда УЗИ не дает однозначных сведений о характере опухоли, ее соотношении с другими органами, характере изменений паренхиматозных органов или забрюшинных л/у. Информативность при РЯ – 90%.

Эзофагогастродуоденоскопия

Позволяет оценить состояние слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, выявить патологию верхних отделов ЖКТ (эзофагит, гастрит, бульбит, язвенная болезнь). Кроме того, это исследование помогает выявить рак желудка у больных новообразованиями яичников и своевременно поменять тактику обследования и лечения. В зависимости от результатов исследования при необходимости проводят противоязвенную терапию, что позволяет предупредить такие послеоперационные осложнения, как обострение гастрита или язвенной болезни, кровотечение, прободение язвы и др.

Колоноскопия

Позволяет оценить состояние стенки и слизистой оболочки толстой и прямой кишки, отношение новообразования к различным отделам толстой кишки, выявить врастание опухоли в стенку органа, исключить первичный рак толстой кишки. В некоторых случаях эти сведения можно получить и при рентгенологическом исследовании толстой кишки (ирригоскопия).

Экскреторная урография

Показана при больших опухолях яичников, когда имеется подозрение на нарушение топики и функционального состояния мочевых путей. Основанием для этого исследования служат данные физикального исследования и УЗИ.

Сцинтиграфия почек

Позволяет оценить поглотительную и выделительную функции почек.

Цистоскопия

Показана в тех случаях. Когда имеются признаки сдавления и/или инфильтрации стенок мочевого пузыря, подозрение на врастание опухоли в стенку органа.

Лапароскопия

Выполняют по показаниям, в спорных случаях, когда неинвазивные исследования не позволяют установить точный диагноз, а клинико-лабораторные данные оказываются недостаточными и противоречивыми. Лапароскопия позволяет провести тщательную ревизию брюшной полости и малого таза, осмотреть висцеральную и париетальную брюшину, оценить состояние забрюшинных л/у. 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. Лапароскопию проводят также на разных этапах комбинированного лечения РЯ. Целью манипуляции в этих случаях является оценка эффекта химиотерапии, диагностика прогрессирования заболевания.

Лечение

Общепризнанным методом лечения РЯ является комбинированное лечение, сочетающее хирургическое вмешательство и ХТ. Иногда проводят также лучевую терапию.

- Хирургическое лечение (целью являются уточнение распространения опухоли и по возможности ее радикальное удаление).
- Стандартный объем – экстирпация матки с придатками и удаление большого сальника.
- Если у молодой женщины, желающей сохранить детородную функцию, выявлен высокодифференцированный РЯ IA стадии, возможна органосохраняющая операция: односторонняя аднексэктомия, клиновидная резекция или биопсия макроскопически неизмененного контралатерального яичника, удаление большого сальника, множественная биопсия париетальной брюшины и забрюшинных л/у, получение смывов или выпота из брюшной полости для цитологического исследования.

- При распространенных опухолях хирургическое лечение подразумевает выполнение так называемых циторедуктивных операций, суть которых заключается в максимальном удалении опухолевых масс.
- Эффективность ХТ во многом зависит от размеров опухоли: чем они меньше, тем эффективнее ХТ.
- Расширенные операции, когда помимо экстирпации матки с придатками и удаления большого сальника выполняют тазовую и/или поясничную лимфаденэктомию, при РЯ проводят только по показаниям.
- Но следует подчеркнуть, что без лимфаденэктомии при РЯ ранних стадий определение стадии заболевания не будет точным.

Химиотерапия

- Обычно ХТ проводят после радикальных или циторедуктивных операций.
- При выраженной интоксикации, значительной распространенности опухоли и наличии отдаленных метастазов, когда риск интра- и послеоперационных осложнений чрезвычайно высок, комбинированное лечение начинают с ХТ.
- Эффективность схемы оценивают после 2-3 курсов.
- При наличии эффекта лечение продолжают, при отсутствии – меняют схему.
- ХТ 1-й линии завершают в двух случаях: при достижении полного эффекта, когда комбинированное лечение прекращается, или при неэффективности, когда схему лечения необходимо изменить.
- При прогрессировании РЯ применяют ХТ 2 – 3-й линий.

- Использование прежней схемы лечения оправдано только в том случае, если при ее использовании получен полный эффект и прогрессирование наступило не ранее чем через 12 мес. после завершения лечения.
- Современная ХТ РЯ подразумевает назначение комбинаций цитостатиков: производных платины, циклофосфамида, таксанов, антрациклинов, гемцитабина, этопозида, топотекана, алтретамина и др.
- Режимы ХТ: СР (циклофосфамид+цисплатин); САР (циклофосфамид+доксорубин+цисплатин); СС (циклофосфамид+карбоплатин); ТС (паклитаксел+карбоплатин); ТР (паклитаксел+цисплатин); ДС (доцетаксел+карбоплатин); ДР (доцетаксел+цисплатин).
- При неэффективности перечисленных выше схем используют так называемые поисковые режимы ХТ (паклитаксел+карбоплатин+алтретамин; гемцитабин+цисплатин; иринотекан+доцетаксел)

Монохимиотерапию РЯ проводят реже. Ее применяют у пожилых и ослабленных больных, когда распространенность опухоли и сопутствующие заболевания не позволяют проводить стандартную ХТ . Схемы: топотекан, алтретамин, гемцитабин, иринотекан.

Лучевая терапия

- Проводят по показаниям при множественной резистентности опухоли к ХТ, а также при ограничении возможностей хирургического лечения.
- ЛТ проводят, если размеры остаточной опухоли после циторедуктивной операции более 2 см или если проведены многочисленные курсы ХТ, достигнута частичная регрессия или стабилизация опухоли, но проведение дальнейшего лекарственного лечения невозможно из-за устойчивости опухоли либо из-за осложнений ХТ. При этом до начала ЛТ обсуждают вопрос о возможности повторной циторедуктивной операции.
- Удаление массы опухоли создает более благоприятные условия для реализации ионизирующего излучения.

■ Важными условиями для облучения брюшной полости и малого таза являются отсутствие асцита, опухолевой инфильтрации кишечника, крупных метастазов в печени, забрюшинных л/у и селезенке. В противном случае облучение может не только оказаться неэффективным, но и еще более усугубить и без того тяжелое состояние больной.

Спасибо за внимание