

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ЗАПУЩЕННЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ

Проф. А. А. МИХАНОВСКИЙ, канд. мед. наук И. Н. КРУГОВАЯ,
Н. Н. ЩИТ, Ю. В. ХАРЧЕНКО, М. А. ТЕПЛОВА

*ГУ «Институт медицинской радиологии имени С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков,
Украина*

Представлены литературные данные о диагностике и лечении больных раком яичников. Проанализированы основные методы лечения. Отмечено, что разработка новых алгоритмов диагностики и лечения рака яичника, особенно его запущенных форм, на основе изучения молекулярно-биологических свойств опухоли, полученной путем применения диагностической лапароскопии, а также использование нанотехнологий при создании противоопухолевых препаратов позволит улучшить результаты его лечения.

Ключевые слова: рак яичников, хирургическое лечение, лапароскопия, молекулярно-биологические маркеры, химиотерапия.

Рак яичников (РЯ) занимает 4-е место в структуре онкологических заболеваний женской репродуктивной системы, уступая по частоте раку молочной железы, эндометрия и шейки матки. Причем на долю I–II стадии заболевания приходится 31,9% впервые выявленных больных, в то время как распространенные формы составляют 68,1% наблюдений. При этом наибольшее количество женщин, заболевших злокачественными опухолями половых органов, умирают от РЯ (50–65%). Летальность больных РЯ на первом году после установления диагноза составляет 35% [1].

По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 192 тыс. новых случаев РЯ и более 114 тыс. женщин умирают от этой онкологической патологии. Стандартный показатель смертности составляет 7,3 тыс. на 100 тыс. [IARC Sci Publ., 2008]. В Украине заболеваемость РЯ составляет 16,4 на 100 тыс. населения, а смертность — 9,8 на 100 тыс. населения [2].

По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, однолетняя выживаемость больных РЯ составляет 63%, трехлетняя — 41%, пятилетняя — 35%. Риск заболеть РЯ на протяжении жизни составляет 1,5%, и одна из 100 женщин может умереть от этого заболевания. Подобная ситуация будет сохраняться при одновременном возрастании показателей смертности, в связи с чем данная проблема приобретает также и социальное значение [1].

Лечение больных РЯ занимает особое место в практической медицине и требует пристального внимания онкологов. Важное значение для прогноза заболевания при РЯ имеет стратегия лечения больных. Общепризнанным является комбинированный метод, сочетающий хирургическое вмешательство и лекарственную терапию, в некоторых случаях применяется и радиотерапия.

При выборе объема хирургических вмешательств и последовательности этапов комбинированного или комплексного лечения многое зависит от анатомических особенностей роста и степени распространенности опухоли, общего состояния пациентки и сопутствующей патологии. Многочисленные исследования посвящены изучению клинического течения и прогноза при РЯ в зависимости от объема хирургического вмешательства, выбора химиопрепаратов. Изучается вопрос об оптимальной последовательности этих методов лечения с целью улучшения безрецидивной и общей выживаемости больных. Несмотря на это, в настоящее время нет единой точки зрения на стратегию лечения больных РЯ. Более того, эпидемиологические исследования показали, что прогноз заболевания в рамках одной и той же стадии и гистологической структуры опухоли, при проведении идентичных методов лечения может быть разным. Применение одних и тех же химиопрепаратов не всегда одинаково эффективно, так как у определенной части больных опухоль оказывается не чувствительной к лекарственному воздействию, и нередко болезнь прогрессирует на фоне химиотерапии. Отсюда актуальной задачей клиницистов остается поиск не только клинико-морфологических, но и биологических факторов прогноза, влияющих на результаты лечения.

Хирургическое вмешательство является ведущим методом лечения больных РЯ и проводится как на ранних, так и на поздних стадиях болезни. Операции выполняются в основном на первом этапе комбинированного лечения. Наряду с этим хирургический метод лечения может быть применен также на различных этапах комбинированного или комплексного лечения (повторные циторедуктивные или так называемые промежуточные операции).

Цель операции — интраоперационная диагностика опухоли, уточнение степени ее распространенности и, самое главное, радикальное удаление органов и тканей, пораженных опухолью. При распространенном опухолевом процессе хирургическое лечение больных подразумевает выполнение так называемых циторедуктивных операций, суть которых заключается в удалении опухолевых масс в максимальном объеме.

Важной составляющей комбинированного лечения больных РЯ является химиотерапия. На сегодняшний день при распространенных формах РЯ оптимальными схемами эффективной химиотерапии РЯ как при впервые выявленной, так и при рецидивной опухоли, признаны комбинации на основе препаратов платины (карбоплатин, цисплатин) и таксанов (паклитаксел, доцетаксел, таксол и др.). Монотерапия препаратами платины возможна лишь на начальных стадиях заболевания при высокодифференцированных опухолях. Схемы химиотерапии препаратами платины и циклофосфаном, которые применялись раньше, не дают такую эффективность. Замена циклофосфана на паклитаксел в стандартной комбинации с цисплатином значительно улучшила непосредственные и отдаленные результаты лечения больных диссеминированным РЯ: увеличилась частота объективных эффектов — с 66 до 77%, длительность безрецидивного периода — с 12,0 до 16,6 мес, средняя продолжительность жизни — с 25 до 35 месяцев [3].

Необходимо отметить, что химиотерапия имеет ряд серьезных побочных эффектов, связанных с цитотоксическим действием используемых препаратов, в первую очередь, на разные типы гемопоэтических клеток гранулоцитарного, лимфоидного и эритроидного рядов. Эти эффекты приводят к развитию лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении и других нарушений гемопоэза, которые могут быть причиной гнойно-септических и тромбоэмболических осложнений. Кроме этого, противоопухолевые препараты повреждают эпителий пищеварительного тракта с развитием диспептического синдрома, вызывают нарушение функции печени и почек. Все это делает актуальным поиск эффективных, но менее токсичных режимов и методов проведения первой линии химиотерапии, в частности, предлагается использование перед- и послеоперационной внутрибрюшной химиотерапии. Отмечается повышение эффективности лечения при использовании индукционной химиотерапии, а также неоадьювантной, в частности эндолимфатической.

Неоадьювантная химиотерапия (НХТ) при запущенных формах РЯ показана, когда первичное хирургическое вмешательство не обеспечивает выполнение оптимальной циторедуктивной операции, что, как правило, обусловлено генерализацией опухолевого процесса по брюшной полости. По мнению ученых, у больных с распространенным РЯ проведение на первом этапе лечения НХТ

позволяет улучшить резектабельность опухоли, повысить частоту выполнения оптимальных циторедуктивных операций. Объективный эффект НХТ при РЯ достигает 71,6%. В другом исследовании установлено, что у пациенток, которые перенесли оптимальную циторедуктивную операцию и НХТ или адьювантную химиотерапию, не выявлено отличий в длительности безрецидивного периода и выживаемости, хотя в группе пациенток, принимавших НХТ, достоверно чаще обнаруживали распространенные формы РЯ [3, 4].

Основными причинами неэффективности усилий по улучшению отдаленных результатов лечения больных РЯ являются отсутствие четких представлений об этиологии и патогенезе, патогномичных симптомах для различных стадий заболевания, а также низкая эффективность лечения при III–IV стадиях. Расширение исследований в области биологии опухолевого роста при РЯ поможет установить факторы, имеющие практическое значение для понимания патогенетических механизмов развития, метастазирования и рецидивирования опухоли, а также явиться теоретическим обоснованием для введения новых подходов к лечению данного заболевания.

За последние несколько десятилетий достигнут значительный прогресс в понимании молекулярной биологии клетки. Стали известны многие механизмы контроля клеточного деления и смерти, поддержания генетической стабильности, путей передачи сигнала от рецепторов в ядро и т. д. На сегодняшний день определены более 100 белков и/или генов, изменения которых находят в злокачественных клетках. Каждая опухоль уникальна по набору нарушений, вовлеченных в процессы канцерогенеза.

Определение молекулярно-биологических маркеров (МБМ) в ткани опухоли может давать дополнительную информацию о ее биологическом поведении: о скорости ее роста, способности к инвазии и метастазированию, устойчивости к химиопрепаратам. Активно изучается прогностическое значение маркеров апоптоза, ангиогенеза, пролиферации и других для безрецидивной и общей выживаемости больных. Новое развитие получила разработка анализа лекарственной резистентности и чувствительности при противоопухолевой терапии. Однако до сих пор не определены наиболее значимые МБМ для прогнозирования течения болезни и выбора обоснованной терапии. Решение этих проблем приведет к индивидуализации лечения онкологических больных.

Интерес к определению различных МБМ в опухолевой ткани потребовал новых, точных и надежных методов оценки изменений, происходящих в опухолевых клетках. Методы определения статуса белков в ткани основаны на двух подходах: детекции изменений в геномном уровне (по амплификации гена, увеличению числа копий мРНК, наличию мутаций в гене) или на белковом уровне (по гиперэкспрессии белка, экспрессии

мутантного белка). Стандарты для определения МБМ интенсивно разрабатываются, и новые научно-практические исследования при различных опухолях представляются актуальными.

Наибольшее внимание уделяется изучению МБМ, характеризующих апоптоз, пролиферацию клетки и ангиогенез. Ключевыми, участвующими в управлении апоптозом, являются белки семейства Bcl-2 и белок-супрессор опухолевого роста — p53. Мутации в гене, кодирующем рецептор Fas/apo1, индуцируют процесс образования опухоли. Супрессор опухолевого роста p53 известен как один из главных белков, контролирующих прохождение клеткой клеточного цикла. Активность белка p53 требуется для активации некоторых форм апоптоза, и его мутации могут быть ассоциированы с агрессивностью течения заболевания и устойчивостью опухолевых клеток к химио- или лучевой терапии. Неоангиогенез, или формирование новых микрососудов на основе уже существующей в ткани сети сосудов, необходим для роста опухоли и развития метастазов. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) индуцирует образование новых сосудов в опухоли путем стимулирования деления и миграции эндотелиальных клеток близлежащих сосудов. Экспрессия VEGF в злокачественных опухолях сочетается с усилением ее метастатической активности и укорочением безрецидивной выживаемости. Вместе с тем в специальной литературе встречаются лишь единичные публикации, посвященные клиническому значению этих маркеров у больных РЯ [5–7].

Сегодня большое внимание онкологов привлекают новые терапевтические подходы, базирующиеся на достижениях молекулярной биологии. Разработаны препараты, направленные на блокирование различных белков — продуктов онкогенов в опухолевых клетках (герцептин, лапатиниб, цетуксимаб, иресса, тарцева, гливек, сутент, авастин и др.). Результаты проведенных исследований демонстрируют становление принципиально нового этапа лечения злокачественных новообразований, основанного на определении «мишени» препаратов направленного действия внутри опухоли. Однако требуется дальнейшая разработка методологии назначения препаратов данного вида на основе изучения МБМ в конкретной опухоли.

Таким образом, развивается новое направление в онкологии — использование МБМ для прогнозирования течения злокачественного процесса и выбора рациональной терапии. Решение фундаментальных, клинических и прикладных проблем обосновывает научно-практическую целесообразность и перспективы данных работ [8, 9].

Ведущими методами дооперационной диагностики злокачественных новообразований яичников являются гинекологический осмотр, ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ), определение уровня маркера СА-125 в сыворотке, рентгеновская компьютерная томография, магниторезонансная томография. Информативность

данных методов довольно высока. Однако при подозрении на генерализацию опухолевого процесса, наличие отдаленных метастазов для проведения дифференциальной диагностики в алгоритм обследования целесообразно включать диагностическую лапароскопию. Проведение лапароскопии позволяет получить морфологическую верификацию опухоли, определить местную распространенность и отдаленные метастазы в брюшной полости помогает выбрать правильную тактику лечения. По мнению различных авторов, лапароскопия предпочтительнее лапаротомии ввиду более быстрого ее выполнения и возможности скорейшего начала НХТ. Лапароскопия позволяет предсказать резектабельность опухолей с негативным предиктивным значением на 100% и позитивным предиктивным индексом 87%.

Так, P. van Dam и J. de Cloedt опубликовали данные о 83 диагностических лапароскопиях, выполненных при подозрении на РЯ в 2000 г. Только у 58 (69,9%) больных диагноз был подтвержден, причем у 24 (41,4%) из них опухоль была признана нерезектабельной и лечение начато с НХТ. У 25 (30,1%) обследованных РЯ не был обнаружен, хотя отмечался повышенный уровень маркера СА-125, ультразвуковые признаки РЯ. В связи с этим диагностическая лапароскопия может предшествовать лапаротомии, которая становится полезной лишь тогда, когда она может обеспечить оптимальную циторедукцию.

Следует отметить, что установление клинической ремиссии у больных РЯ III–IV стадий основывается на нормализации уровня маркера СА-125 и отсутствии опухоли при гинекологическом осмотре и УЗКТ. Эффективность такой оценки довольно высока. Однако выполнение диагностической лапароскопии с проведением смывов с брюшины и взятия множественной биопсии для морфологического исследования позволяет либо подтвердить ремиссию, либо обнаружить остаточную опухоль, что, в свою очередь, предполагает продолжение лечения.

При проведении сравнительного анализа продолжительности клинической ремиссии и ремиссии, подтвержденной при лапароскопии, выявлена достоверная разница. Безрецидивный период при клинической ремиссии составил 12,3 мес и ремиссии, подтвержденной с применением лапароскопии, — 19,6 мес. Таким образом, неинвазивные методы диагностики (УЗКТ, исследование маркеров, гинекологический осмотр) не всегда позволяют точно оценить результаты лечения, что приводит к выбору ошибочной тактики лечения, сокращая безрецидивный период в связи с неполноценным лечением на первом этапе [10, 11].

За последние два десятилетия эндоскопическая хирургия широко внедрилась в практику оперативной гинекологии. Уровень развития этой методики позволяет выполнять практически любую гинекологическую операцию по поводу доброкачественной патологии матки и придатков. Полагают, что

лапароскопический доступ по сравнению с традиционным обеспечивает лучшую визуализацию операционного поля за счет достаточного освещения и оптического увеличения, что, в свою очередь, позволяет лучше дифференцировать границы тканей, проводить прицельную биопсию, более тщательно осуществлять остановку кровотечения, меньше травмировать окружающую ткань [11].

Тем не менее до сегодняшнего дня лапароскопическая хирургия не нашла широкого применения в онкологии. Использование ее в онкогинекологии ограничено в связи с вероятным увеличением риска диссеминации опухолевого процесса. Действительно, при несоблюдении правил аспастики в ходе выполнения лапароскопической операции могут возникать метастазы в передней брюшной стенке в местах введения троакаров (G. Lane). Кроме того, применение при наложении пневмоперитонеума углекислого газа также может способствовать диссеминации опухолевых клеток. В то же время E. Leblanc, D. Querleu и D. Lanvin определяют лапароскопию как «безопасный и точный метод определения стадии заболевания» при РЯ.

Таким образом, внедрение в онкологическую практику малоинвазивной эндоскопической техники могло бы способствовать более раннему выявлению злокачественного заболевания, точному установлению стадии его развития и, соответственно, проведению адекватного лечения и тем самым значительно улучшить его результаты, снизить затраты на лечение и повысить качество жизни онкобольных.

В последние годы активно формируется новое научное направление, связанное с изучением влияния сверхмалых доз (СМД) биологически активных веществ на протекание процессов в биологических объектах на молекулярном, субклеточном, клеточном уровнях и на уровне целостного организма. Кроме значительной научной ценности, исследование эффектов и механизмов действия СМД может сыграть важную роль в создании научного базиса для применения лекарственных препаратов в СМД при лечении различных заболеваний, т. е. для разработки новых нанотехнологий в лекарственной терапии.

Изучение эффектов сверхмалых концентраций биологически активных веществ, как эндогенных, так и экзогенных, проводится уже более двух десятилетий. Выполнено множество разнообразных экспериментов, доказавших реальное существование этого феномена. Теоретические, экспериментальные

и клинические исследования в этой области имеют не только важное, во многом принципиальное, научное значение, но и создают основу для большого числа практических приложений в медицине, в первую очередь при разработке новых подходов к лекарственной терапии. Очевидно, данное направление имеет немаловажное значение и для противоопухолевой химиотерапии, поскольку может способствовать решению ряда проблем, в частности снижению токсичности лечения, преодолению резистентности, созданию предпосылок для новых схем комбинированной химиотерапии и т. д.

Эта особенность современной противоопухолевой химиотерапии, наряду с ее недостаточной эффективностью во многих случаях, а также высокой ценой препаратов, свидетельствуют о целесообразности разработки новых подходов к лекарственному лечению онкологических больных. Одним из таких подходов может быть использование лекарственных препаратов в СМД, обеспечивающих их «избирательное» повреждающее действие на опухоль при сохранении эффективности, что может способствовать уменьшению токсических явлений и существенному экономическому эффекту.

В настоящее время проведена оценка биологических эффектов противоопухолевых препаратов — циклофосфана и адриамицина в сверхмалых концентрациях, отличающихся на десять и более порядков от общепринятых терапевтических доз. Впервые было установлено, что цитостатики, в частности адриамицин, обладают способностью оказывать в СМД (10^{-10} – 10^{-20} М/кг) противоопухолевый эффект, сопоставимый с активностью препаратов в терапевтических дозах (10^{-2} – 10^{-3} М/кг). Результаты экспериментальных исследований стали основанием для разработки протокола пилотных клинических испытаний адриамицина в СМД при лечении онкологических больных [12].

Таким образом, уже на сегодняшней стадии изучения эффектов СМД биологически активных веществ можно говорить о перспективности внедрения в практику в ближайшем будущем результатов этих исследований. Разработка новых алгоритмов диагностики и лечения РЯ, особенно его запущенных форм, на основе изучения молекулярно-биологических свойств опухоли, полученной путем применения диагностической лапароскопии, а также внедрение нанотехнологий в создании противоопухолевых препаратов позволят улучшить результаты лечения данной патологии.

Список литературы

1. *Михановский А. А.* Современные аспекты диагностики и лечения рака яичников / А. А. Михановский, О. В. Слободянюк // *Міжнар. мед. журн.*— 2012.— Т. 18, №2 (70).— С. 85–89.
2. *Федоренко З. П.* Бюлетень Національного онкологічного центру України / З. П. Федоренко.— К., 2011.— № 12.— 61 с.
3. Результаты лечения больных раком яичников с применением неoadьювантной химиотерапии / А. А. Михановский, О. В. Слободянюк, И. Н. Круговая, А. Н. Белый // *Здоровье женщины.*— 2009.— № 7.— С. 64–66.
4. *Михановский А. А.* Анализ эффективности комбинированного лечения с неoadьювантной химиотерапией

- у больных раком яичников / А. А. Михановский, Е. Н. Сухина // *Міжнар. мед. журн.*— 2014.— Т. 20, № 2 (78).— С. 80–87.
5. Роль маркеров апоптоза, пролиферации и ангиогенеза в прогрессировании рака яичников / Ж. Н. Дбар, И. Н. Полушкина, Е. В. Степанова [и др.] // *Мед. иммунология.*— 2002.— Т. 4, № 2.— С. 293–294.
 6. Молекулярно-биологические маркеры рака яичников / Е. В. Степанова, И. Н. Полушкина, Ж. Н. Дбар [и др.] // *Рос. биотерапевтический журн.*— 2002.— Т. 1, № 4.— С. 14–20.
 7. *Целищева Е. В.* Молекулярные механизмы опухолевого неоангиогенеза / Е. В. Целищева, Ж. Н. Дбар, Степанова Е. В. // *Вопросы современной биологии.*— 2004.— Т. 124, № 5.— С. 480–488.
 8. Биологические маркеры опухолей в клинике: достижения, проблемы, перспективы / Н. Е. Кушлинский, Е. С. Герштейн, Л. К. Овчинникова [и др.] // *Рос. биотерапевтический журн.*— 2009.— № 3.— С. 95–102.
 9. Сывороточные молекулярно-биологические маркеры у больных новообразованиями яичников / М. М. Высоцкий, М. А. Дигаева, И. В. Терешкина [и др.] // *Вопр. биологической, медицинской и фармацевтической химии.*— 2010.— № 4.— С. 20–26.
 10. Лапароскопия в диагностике рака яичников и его рецидивов на современном этапе / Б. К. Поддубный, А. Н. Губин, А. Г. Блюменберг, Е. А. Вакурова // *Тез. докл. VII Российского онкологического конгресса.*— М., 2003.— С. 196–197.
 11. Преимущества лапароскопического доступа в хирургическом лечении опухолей яичников / И. Б. Манухин, М. М. Высоцкий, Х. Д. Авалиани [и др.] // *Эндоскопическая хирургия.*— 2004.— № 5.— С. 20–23.
 12. *Михановский А. А.* Результаты экспериментальных исследований воздействия сверхмалых доз лекарственных препаратов на биологические объекты / А. А. Михановский, О. В. Слободянюк // *Медицина сьогодні і завтра.*— 2012.— № 3–4 (56–57).— С. 37–43.

ШЛЯХИ ПОКРАЩАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ЗАПУЩЕНИХ ФОРМ РАКУ ЯЄЧНИКІВ

О. А. МІХАНОВСЬКИЙ, І. М. КРУГОВА, Н. М. ЩИТ,
Ю. В. ХАРЧЕНКО, М. А. ТЕПЛОВА

Подано літературні дані про діагностику і лікування хворих на рак яєчників. Проаналізовано основні методи лікування. Відзначено, що розробка нових алгоритмів діагностики і лікування раку яєчників, особливо його запущених форм, на основі вивчення молекулярно-біологічних властивостей пухлини, яку було отримано шляхом використання діагностичної лапароскопії, а також використання нанотехнологій при створенні протипухлинних препаратів дасть змогу покращити результати його лікування.

Ключові слова: рак яєчників, хірургічне лікування, лапароскопія, молекулярно-біологічні маркери, хіміотерапія.

WAYS OF IMPROVING THE RESULTS OF TREATMENT OF ADVANCED FORMS OF OVARIAN CANCER

O. A. MIKHANOVSKIY, I. M. KRUGOVA, N. M. SHCHYT,
Yu. V. KHARCHENKO, M. A. TEPLOVA

The literature data on the diagnosis and treatment of patients with ovarian cancer are presented. Main methods of treatment are analyzed. It was noted that development of new algorithms for diagnosis and treatment of ovarian cancer, especially its advanced forms, based on the study of molecular-biological properties of the tumor obtained by the use of diagnostic laparoscopy, as well as introduction of nanotechnology in creation of anti-tumor drugs can improve the results of the treatment.

Key words: ovarian cancer, surgical treatment, laparoscopy, molecular biological markers, chemotherapy.

Поступила 02.06.2015