

Анализ результатов лечения больных ранних стадий рака яичника

М.Ж.Каирбаева², В.В.Кузнецов¹, С.О.Никогосян¹, Карапетян В.Л.¹

¹Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина, Москва

²Казахстанский Медицинский Университет, Алматы

Анализ результатов лечения больных ранних стадий рака яичника

М.Ж.Каирбаева², В.В.Кузнецов¹, С.О.Никогосян¹, Карапетян В.Л.¹

¹Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина, Москва

²Казахстанский Медицинский Университет, Алматы

Цель: Провести анализ отдаленных результатов лечения больных ранними стадиями рака яичников в зависимости от стадии, объемов хирургического вмешательства, гистологического строения, степени дифференцировки опухоли, схем химиотерапии.

Материалы исследования: Изучены результаты лечения 90 больных ранними стадиями рака яичников. Распространенность опухоли соответствовала I стадии у 63 больных, IIa у 7 пациенток.

Результаты: Общая 5-летняя выживаемость больных с I стадией составила 75,7±7,8%, со II стадией – 41,1±12,7% ($p < 0,00001$). За этот период безрецидивная выживаемость была равна соответственно 60,4±9,0% и 38,7±10,7%. 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость в группе больных после радикальной операции составила 68,7% и 76%. Показатели выживаемости после выполнения органосохраняющих операций составили 92% и 93,2%. Анализ 5-летней безрецидивной выживаемости показал, что при применении адъювантной монохимиотерапии показатели выживаемости были равны – 66,6%, по схеме CMF – 65,8%, схем с препаратами платины – 75,1% ($p > 0,05$). При анализе 5-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от степени дифференцировки опухоли оказалось, что различия достоверны при высоко- и умереннодифференцированных опухолях – выживаемость равнялась 77,4%, при опухолях низкой степени дифференцировки – 50,3% ($p = 0,002$). 5-летняя безрецидивная выживаемость при раке яичников составила 54,8±11,4%, при опухолях стромы полового тяжа – 100%, при герминогенных структурах – 43,1±20,1%. Общая выживаемость была равна соответственно 65,3±10,6%; 100%; 68,9±20%.

По данным нашего исследования, наиболее значимыми факторами, влияющими на отдаленные результаты терапии при ранних стадиях рака яичника, оказались: стадия заболевания, гистологическое строение опухоли, степень дифференцировки опухоли.

Изучены результаты лечения 90 больных раком яичников I-IIa стадии, находившихся на лечении в отделении онкогинекологии Казахского НИИ онкологии и радиологии и гинекологического отделения ГУ РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина за период 1998-2002 годы. Установлено влияние гистологического строения опухоли, степени дифференцировки, адъювантной химиотерапии и объема хирургического лечения на безрецидивную и общую выживаемость при I и IIa стадиях рака яичника.

The analysis of results of treatment of early stages of ovarian cancer

M.Zh.Kairbaeva, V.V.Kuznetsov, S.O.Nikogosjan, Karapetyan V.L.

To carry out the analysis of the remote results of treatment of early ovarian cancer depending on a stage, volumes of surgical intervention, a histological structure, degree of a differentiation of a tumor, chemotherapy schemes.

The results of treatment of 90 ovarian cancer patients with early stages are studied. Prevalence of a tumor corresponded to I stage at 63 patients, IIa at 7 patients.

The general 5-year-old survival rate of patients with I stage has made 75,7±7,8 %, with II stage – 41,1±12,7 % ($p < 0,00001$). For this period the survival of relapse-free diseases rate was equal accordingly 60,4±9,0 % and 38,7±10,7 %. 5-year-old relapse-free and the general survival rate in group of patients after radical operation has made 68,7 % and 76 %. Indicators of survival rate after performance safety operations have made 92 % and 93,2 %. The analysis 5-year-old relapse-free survival rate has shown that at application adjuvant survival rate indicators were equal to monochemotherapy – 66,6 %, on scheme CMF – 65,8 %, schemes with platinum preparations – 75,1 % ($p > 0,05$). At the analysis 5-year-old relapse-free depending on degree of a differentiation of a tumor it has appeared survival rate that distinctions are authentic at high – and medium deferential tumors – the survival rate equaled 77,4 %, at tumors of low degree of a differentiation – 50,3 % ($p = 0,002$). 5-year-old relapse-free the survival rate at ovarian cancer has made 54,8±11,4 %, at tumors of genital cord stroma – 100 %, at germinogen structures – 43,1±20,1 %. The general survival rate was equal accordingly 65,3±10,6 %; 100 %; 68,9±20 %.

According to our research, the most significant factors influencing remote results of therapy at early stages of ovarian cancer have appeared: a disease stage, a histological structure of a tumor, degree of a differentiation of a tumor.

Results of treatment 90 patients with ovarian cancer I-IIa stages, were on treatment in branch oncogynaecology departments the Kazakh scientific research institute of oncology and radiology and Russian Academy of Medical Science of N.N.Blohin during 1998-2002 are studied. Influence of histological structure of a tumor, differentiation degree, adjuvant chemotherapy and volume of surgical treatment on relapse-free diseases and the general survival rate is established at I and IIa stages of ovarian cancer.

Мақсаты: Аналық бездің қатерлі ісігінің ерте кезеңіндегі емдеуден кейінгі нәтижелерін, оның сатысына, ота емінің көлеміне, гистологиялық құрылымына, ісіктің пісіп жетілуіне, химиотерапия жобасына сай сараптау.

Зерттеу нысандары: Аналық бездің қатерлі ісігінің бастапқы сатысына шалдыққан 90 науқастың емдеу нәтижелері зерттелді. Ісіктің таралуына орай I-сатысымен 63 науқас, ал II-сатысымен 7 науқас.

Нәтижелері: I- сатысымен жалпы бес жылдық өміршеңдігі $75,7 \pm 7,8\%$ болса, II- сатысымен – $41,1 \pm 12,7\%$ ($p < 0,00001$) болды. Осы бес жылдық өршуісіз кезеңінің арақатынасы $60,4 \pm 9,0\%$ және $38,7 \pm 10,7\%$. Радикальды ота емі жасалған науқастардың тобындағы бес жылдық өршуісіз және өміршеңдігі $68,7\%$ мен 68% болып шықты. Агза сақтаушы ота емінен кейінгі өміршеңдік көрсеткіштері 92% және $93,2\%$ болды. Бесжылдық

өршуісіз өміршеңдігін сараптау көрсетуі бойынша, адьювантты монокимиотерапияны қолданғанда өміршеңдігі мынаған тең – $66,6\%$, CMF жүйесінде – $65,8\%$, платина препараттары жүйесінде – $75,1\%$ ($p > 0,05$). Бес жылдық өршуісіз өміршеңдігін сараптай отырып, ісіктің пісіп жетілуі дәрежесіне, ісіктің жоғары және әлсін дәрежелілігінің айғағына сай – өміршеңдік мынаған тең – $77,4\%$, төмен дәрежелі пісіп жетілуінде – $50,3\%$ ($p = 0,002$). Аналық бездің қатерлі ісігінің бесжылдық өршуісіз өміршеңдігі $54,8 \pm 11,4\%$, жыныс белдеуі байламы ісінде – 100% , гермиогенді құрылымды ісікте – $43,1 \pm 20,1\%$ тең. Жалпы өміршеңдігінің арақатынасы $65,3 \pm 10,6\%$; 100% ; $68,9 \pm 20\%$ болды.

Біздің зерттеу мәліметтері бойынша, аналық бездің қатерлі ісігінің ерте кезеңіндегі емдеудің кейінгі нәтижелеріне әсер ететін қағидалар: ауру сатысы, ісіктің гистологиялық құрылымы, ісіктің пісіп жетілуі.

Занимая 3-е место по заболеваемости среди злокачественных опухолей женских половых органов, рак яичника является основной причиной смерти онкогинекологических больных [1]. По данным Арзыкулова Ж.А. и соавторов в республике Казахстан ежегодно регистрируется более 900 новых случаев заболевания. Эпидемиологические исследования показывают, что в последнее десятилетие отмечается стабильная тенденция роста заболеваемости этой патологией. Показатель заболеваемости злокачественными опухолями яичников в Казахстане в 2008 году составил $5,5\%$. Темп прироста составил $4,9\%$ [1]. Примерно у 20% больных рак яичников диагностируется в ранних стадиях. Под ранними стадиями рака яичников (FIGO I–IIa) подразумевается распространение опухоли в пределах яичников, фаллопиевых труб, полости матки, а также возможно наличие асцита, но исключаются опухолевые сращения с другими структурами малого таза [2]. Частота ранних стадий РЯ составляет приблизительно 30% от всех эпителиальных злокачественных опухолей яичников [3]. Риск рецидивирования заболевания даже при I–IIa стадиях составляет $30–40\%$. Общая 5-летняя выживаемость у больных с I стадией РЯ колеблется от 70 до 100% , при II стадии – от 50 до 95% [3–5].

Общепризнанным стандартным объемом хирургического вмешательства при злокачественных опухолях яичников считается экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника [2–5]. Возможно выполнение органосохраняющих операций при условии: рак яичников Ia стадии, гистологический тип опухоли: серозная, эндометриоидная, муцинозная цистаденокарцинома, высокая степень дифференцировки, фертильный возраст больной, желание больной в дальнейшем иметь беременность, возможность тщательного мониторинга. Органосохраняющий объем операции включает: односторонняя аднексэктомия, клиновидная резекция или биопсия контрлатерального яичника, удаление большого сальника, множественная биопсия париетальной брюшины и ревизия забрюшинных лимфоузлов, получение смывов или выпота из брюшной полости для цитологического исследования [2,4,6]. Органосохраняющий объем операции, не является радикальным, накладывает на хирурга большую ответственность, т.к. достаточно велико число диагностических ошибок на всех этапах наблюдения за больной и сопряжено с риском прогрессирования рака яичников. В связи с этим пациентка постоянно должна находиться под строгим контролем (УЗИ, СА125). Несколько последних исследований по изучению ранних стадий рака яичников с низким риском свидетельствуют о том, что при точном хирургическом стадировании в дальнейшем после

операции эти больные не нуждаются в дополнительном лечении. Пятилетняя выживаемость в этой группе пациенток превышает 90% [4,8].

При анализе прогностических факторов пациентки, имеющие ранние стадии заболевания, могут быть разделены на две группы: а) с низким риском рецидива заболевания и б) с высоким риском. В группу низкого риска включены: Ia и Ib стадии, высокая и умеренная дифференцировка опухоли (G1 и G2), несветлоклеточный гистотип опухоли. К группе высокого риска отнесены: Ic, IIa стадия и опухоли низкой дифференцировки (G3), светлоклеточного гистотипа Ia и Ib стадии [3–5].

Анализ хирургического лечения примерно 1200 больных ранним раком яичников показал, что степень дифференцировки опухоли является наиболее важным прогностическим фактором, предсказывающим прогрессирование заболевания [7]. Не менее важным прогностическим фактором является полнота выполнения всех необходимых диагностических мероприятий для установления истинной ранней стадии заболевания. Под этим подразумевается выполнение многочисленных биопсий диафрагмы, брюшины таза, брыжейки тонкой и толстой кишки, малого сальника и лимфоузлов таза и забрюшинного пространства. Так, при биопсии забрюшинного пространства у больных с предполагаемой I стадией рака яичника метастазы в забрюшинные лимфоузлы обнаружены у 15% пациенток [9]. Поэтому оправданы попытки проведения адьювантной терапии в группе высокого риска с целью снижения частоты рецидивов. При среднем сроке наблюдения $5,5$ лет в группе адьювантной терапии отмечено увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости на 11% (с 65% до 76% , $p = 0,001$) и общей выживаемости на 7% (с 75% до 82% , $p = 0,01$). Авторы другого исследования проследили судьбу больных I стадией рака яичников с рецидивом заболевания только после хирургического лечения [7]. Рецидив заболевания отмечен у 61 больной из 194 с I стадией. Средний интервал от момента постановки диагноза до момента прогрессирования составил 17 месяцев. Химиотерапию комбинациями с включением производных платины получили 56 больных с частотой объективного эффекта 47% . 3 и 5-летняя выживаемость составила 53 и 46% . Полученные результаты свидетельствуют, что прогноз больных I стадией с прогрессированием после хирургического лечения только аналогичен прогнозу больных III стадией рака яичников. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о пользе проведения адьювантной терапии у больных с высоким риском, тем более, что выигрыш отмечен у всех больных, получавших терапию независимо от возраста, стадии, гистологии или степени дифференцировки.

По рекомендациям Европейского медицинского онкологического общества (ESMO, 2001, 2002) адъювантной химиотерапией выбора являются 6 циклов монокимиотерапии карбоплатином AUC 5-6 или в комбинации с таксоллом (паклитакселом) [2, 10, 11].

Цель

Провести анализ отдаленных результатов лечения больных ранними стадиями рака яичников в зависимости от стадии, объемов хирургического вмешательства, гистологического строения, степени дифференцировки опухоли, схем химиотерапии.

Материалы исследования

Изучены результаты лечения 90 больных ранними стадиями рака яичников, находившихся на лечении в отделении гинекологии Казахского НИИ онкологии и радиологии и в отделении гинекологии ГУ РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина за период с 1998 по 2002 г. Клинические исследования проводились у всех больных согласно стандартным методам и алгоритмам диагностики опухоли, степени ее распространенности (FIGO). После полного обследования приступали к выполнению основных этапов комбинированного лечения.

Результаты

Распространенность опухоли соответствовала Ia или Ib у 65 больных из 83 больных I стадией, 18 – Ic стадии. IIa стадия заболевания диагностирована у 7 пациенток. Радикальный объем оперативного лечения – экстирпация матки с придатками и удалением большого сальника выполнен 68 больным (из них 43 женщин с Ia и Ib стадиями, 18 – с Ic стадией, 7 пациенток со IIa стадией). Органосохраняющие операции были выполнены 22 больным с Ia стадией ввиду молодого возраста пациенток и настоящего желания сохранить способность к деторождению. В объеме – удаление пораженного яичника с маточной трубой, резекция контрлатерального яичника, удаление большого сальника.

У большей части больных по гистологическому типу опухоль соответствовала эпителиальному раку (62,2%): серозной, эндометриоидной, муцинозной и светлоклеточной аденокарциноме (таблица 1). Опухоли стромы и полового тяжа (гранулезоклеточная опухоль, текобластома, гинандробластома) представлены у 20%. Герминогенные опухоли (дисгерминома, опухоль желточного мешка, тератобластома) зафиксированы у 17,8% больных.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от гистологического типа опухоли

| Гистологический тип опухоли | I ст. | II ст. | Всего |
|--------------------------------|-------|--------|-------|
| Серозная аденокарцинома | 28 | 4 | 32 |
| Эндометриоидная аденокарцинома | 12 | 1 | 13 |
| Муцинозная аденокарцинома | 5 | | 5 |
| Светлоклеточная аденокарцинома | 5 | 1 | 6 |
| Гранулезоклеточная | 14 | | 14 |
| Текобластома | 1 | | 1 |
| Гинандробластома | 3 | | 3 |
| Дисгерминома | 6 | 1 | 7 |
| Опухоль желточного мешка | 6 | | 6 |
| Тератобластома | 3 | | 3 |

Большинство больных (n=80) после оперативного лечения получили курсы адъювантной химиотерапии. В среднем каждая пациентка получила 4 курса лекарственной терапии (от 1 до 6). Химиотерапия не проводилась 5 пациенткам из 68 после радикальной и 5 из 22 после органосохраняющей операции. Заболевание у этих пациенток соответствовало Ia стадии опухолевого процесса. Дополнительное лечение не было проведено в связи с отсутствием неблагоприятных факторов риска рецидивирования или отказом больных от дальнейшего лечения. Послеоперационную лекарственную терапию проводили по одной из следующих схем (таблица 2).

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от схем химиотерапии

| Схема химиотерапии | Кол-во больных |
|--|----------------|
| СР (цисплатин+циклофосфан) | 39 |
| САР (цисплатин+адриомицин+циклофосфан) | 7 |
| СС (карбоплатин+циклофосфан) | 2 |
| СМФ (циклофосфан+метотрексат+фторурацил) | 16 |
| VIP (цисплатин+винбластин+ифосфамид+месна) | 12 |
| Таксол/таксотер+цисплатин | 2 |
| Монокимиотерапия (циклофосфан) | 2 |
| Всего: | 80 |

По степени дифференцировки опухоль соответствовала высокой у большинства больных как I (n=42) так и II (n=4) стадией (таблица 3).

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от степени дифференцировки опухоли

| Степень дифференцировки | I ст. | II ст. | Всего |
|-------------------------|-------|--------|-------|
| Высокая | 42 | 4 | 46 |
| Умеренная | 17 | 3 | 20 |
| Низкая | 12 | - | 12 |
| Разная | 12 | - | 12 |

Анализ выживаемости больных проведен в зависимости от стадии, объема хирургического вмешательства, гистологической структуры, степени дифференцировки опухоли и схем химиотерапии.

Общая 5-летняя выживаемость больных с I стадией составила 75,7±7,8%, со II стадией – 41,1±12,7% (p<0,01). За этот период безрецидивная выживаемость была равна соответственно 60,4±9,0% и 38,7±10,7%.

5-летняя безрецидивная и общая выживаемость пациенток с Ia и Ib стадией составила 61,3±10,9% и 76,6±9,1% и практически не отличалась от таковой у больных с Ic стадией: соответственно 56,8±16,1% и 69,4±15,7% (p = 0,6). Результаты лечения при IIa стадии: безрецидивная выживаемость составила 45,0±12,7%, а общая выживаемость – соответственно 58,5±12,1% (p=0,2).

Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость в группе больных, которым выполнили экстирпацию матки с придатками и удаление большого сальника, составила 68,7% и 76% соответственно. Показатели выживаемости после выполнения органосохраняющих операций составили 92% и 93,2%. Низкие показатели выживаемости у больных после стандартной операции можно объяснить тем, что в эту группу вошли больные более старшего возраста с прогностически менее благоприятными опухолями по гистологическому типу, также среди них реже встречалась Ia стадия заболевания.

Анализ 5-летней безрецидивной выживаемости показал, что при применении адъювантной монокимиотерапии показатели выживаемости были равны – 66,6%, при

лечении по схеме CMF – 65,8%, при использовании схем с препаратами платины – 75,1% ($p > 0,05$). Безусловно, более благоприятный прогноз был у больных, которым в составе полихимиотерапии применяли препараты платины. При анализе 5-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от степени дифференцировки опухоли оказалось, что различия достоверны при высоко- и умереннодифференцированных опухолях – выживаемость равнялась 77,4%, при опухолях низкой степени дифференцировки – 50,3% ($p = 0,002$). Показатели 5-летней общей выживаемости составили 84,6% для G1-G2; 79,2% для G3 соответственно ($p > 0,05$).

Выживаемость больных коррелировала с гистологической структурой опухоли. 5-летняя безрецидивная выживаемость при эпителиальных опухолях составила $54,8 \pm 11,4\%$, при опухолях стромы полового тяжа – 100%, при герминогенных – $43,1 \pm 20,1\%$. Общая выживаемость была равна соответственно $65,3 \pm 10,6\%$; 100%; $68,9 \pm 20\%$.

Таким образом, по данным нашего исследования, наиболее значимыми факторами, влияющими на отдаленные результаты терапии при ранних стадиях рака яичника, оказались: стадия заболевания (минимальная степень распространенности опухолевого процесса (Ia стадия), гистологическое строение опухоли (при опухолях стромы полового тяжа – 100%), степень дифференцировки.

Литература

- Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Д., Игисинов С.И., Махатаева А.Ж., Сейсенбаева Г.Т. Показатели онкологической службы республики Казахстан в 2007 году (статистические материалы). – Алматы, 2008. – с. 30.
- Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке яичников. Москва, 2003. С.21-24
- Горбунова В.А., Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Жордания К.И., соавторы. Комбинированное и комплексное лечение больных раком яичников. Пособие для врачей. – Москва, 2003. – с.40.
- Никогосян С.О., Жордания К.И., Кедрова А.Г., Паниченко И.В. Рак яичников. Лекции по онкогинекологии. – Москва, 2009. – С.260-287.
- Жордания К.И., Герштейн Е. С., Кушлинский Н. Е. Опухоли яичников. В кн.: Клиническая онкогинекология. Под ред. Козаченко В. П. М., 2005. с. 220-269.
- Орлова Р.В. Современное стандартное лечение больных раком яичников. Практическая онкология. 2000, №4. С.41-44
- Favalli G, Odicino F, Torri V et al. Early stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* January 1. 2001; 11: 12–9.
- Winter-Roach B, Hooper L, Kitchener H. Systematic review of adjuvant therapy for early stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 395–404.
- Munro E. G., Karnik Lee N., Cheung M. K. et al. The role of extensive lymphadenectomy in stage I ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006;24:272s. Abstract 5069.
- Урманчеева А.Ф. Таксаны в оптимальной химиотерапии рака яичников. Современная онкология. Том 04/№ 4/2002
- Урманчеева А.Ф. Современная химиотерапия рака яичников. – Практическая онкология, Т.3, № 4- 2002. - С.295-304.