

Рак яичников. Факторы риска. Диагностика и стадирование. Методы лечения. Прогноз

Арсеньева Евгения Валерьевна
РНИМУ им. Пирогова , 6 курс

Актуальность

- На территории США на 2018 предполагается выявить 22,240 новых случаев заболеваний, из них для 14,070 женщин этот диагноз окажется смертельным.
- На территории РФ за 2015 г. она достигла 17,88 случаев на 100 000 женщин в год
- В России в 2015 г. на I стадии было выявлено 25,2% случаев рака яичников, на II стадии — 13,1%, всего на ранних стадиях было диагностировано 38,3% случаев.
- За 10 лет отмечен некоторый рост этого показателя (в 2005 г. он составлял 34,5%), но в целом рак яичников характеризуется высокой запущенностью. На долю III стадии приходится около 40% (39,7% в 2015 г.), на IV стадии болезнь выявляется у 20% больных (здесь наблюдается слабо выраженная тенденция к снижению — с 23,9% в 2005 г.).
- В 2015 г. от рака яичников в России умерли 7 789 женщин, на долю этой патологии в структуре онкологической смертности пришлось **5,6%**

Структура смертности в зависимости от типа опухоли в России у женщин:



• Рак молочной железы - **16,7 %**



• Рак легких, трахеи и бронхов - **6.8 %**



• Рак желудка - **9,9 %**

• Рак поджелудочной железы - **6.3 %**



• Рак ободочной кишки - **9,5 %**

• Рак прямой кишки - **6,9 %**



• Рак яичника - **5,7 %**

• Рак тела и шейки матки - **5,0 %**



• Новообразования лимфатической и кроветворной системы - **5,8 %**

а) аденокарцинома, папиллярная аденокарцинома и папиллярная цистаденокарцинома,

- б) поверхностная папиллярная карцинома,
- в) злокачественная аденофиброма и цистаденофиброма.

Б. Муцинозные опухоли.

Злокачественные:

- а) аденокарцинома и цистаденокарцинома,
- б) злокачественная аденофиброма и цистаденофиброма.

В. Эндометриоидные опухоли.

а) карцинома:

- 1) аденокарцинома,
- 2) аденоакантома,
- 3) злокачественная аденофиброма и цистаденофиброма;
- б) эндометриоидная стромальная саркома,
- в) мезодермальные (мюллеровы) смешанные опухоли, гомологичные и гетерологичные.

Г. Светлоклеточные (мезонефроидные) опухоли.

Злокачественные: карцинома и аденокарцинома.

Д. Опухоли Бреннера.

Злокачественные.

Е. Смешанные эпителиальные опухоли.

Злокачественные.

Ж. Недифференцированные карциномы.

З. Неклассифицируемые эпителиальные опухоли.

II. Опухоли стромы полового тяжа

III. Липидноклеточная (липоидноклеточная) опухоль

IV. ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

V. ГОНАДОБЛАСТОМА

VI. ОПУХОЛИ, НЕСПЕЦИФИЧНЫЕ ДЛЯ ЯИЧНИКОВ

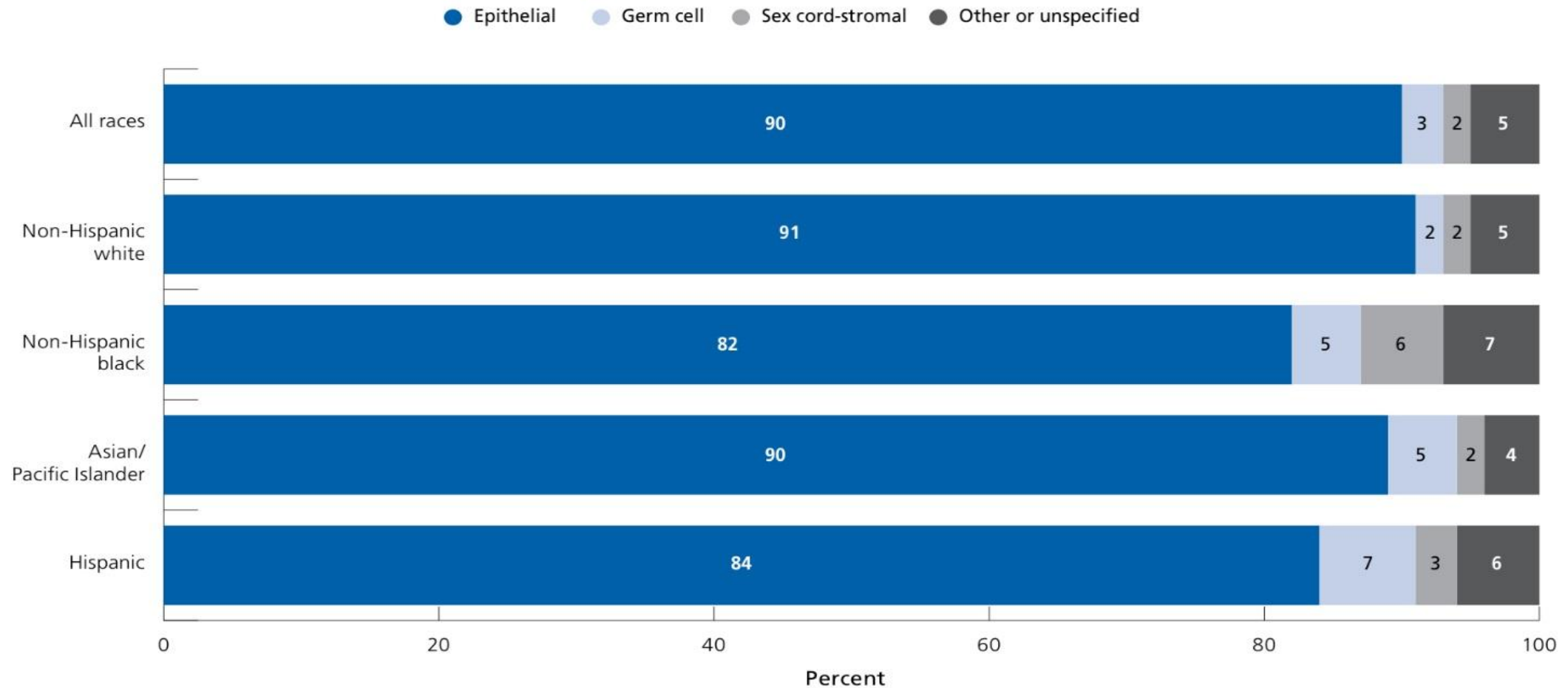
(доброкачественные и злокачественные мезенхимальные, гемопоэтические, невrogenные и др.).

VII. НЕКЛАССИФИЦИРУЕМЫЕ ОПУХОЛИ

Место в структуре опухолей

- С48/ С56/ С57
- Рак яичников, маточной трубы и первичный рак брюшины – группа злокачественных опухолей, исходящая из эпителия соответствующих органов. Клиническое течение и методы лечения первичного рака брюшины и маточных труб практически аналогичны раку яичников, поэтому нозологии рассматриваются вместе.

Figure S2. Distribution (%) of Major Types of Ovarian Cancer* by Race/Ethnicity, 2010-2014



*Data are based on microscopically confirmed cases. Persons of Hispanic origin may be of any race; Asians/Pacific Islanders include those of Hispanic and non-Hispanic origin. American Indians and Alaska Natives are not shown due to <25 cases reported for certain subtypes.

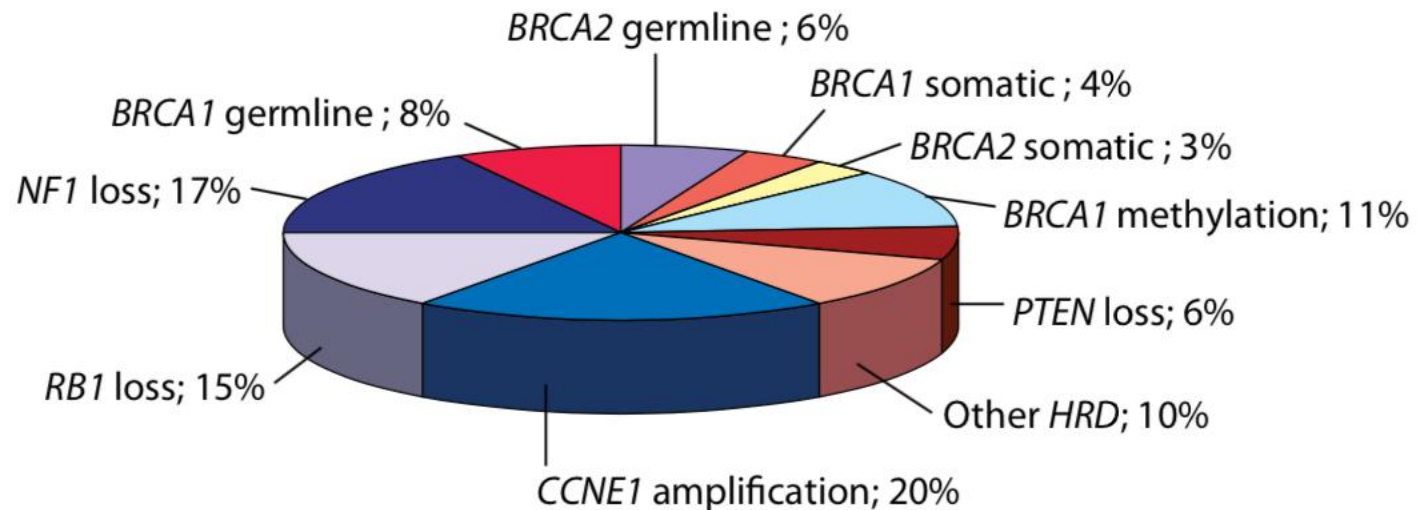
Source: North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR), 2017. Data are collected by cancer registries participating in the National Cancer Institute's SEER program and the Centers for Disease Control and Prevention's National Program of Cancer Registries.

Гистологические типы эпителиальных новообразований яичника

- серозная карцинома,
- эндометриоидная карцинома,
- муцинозная карцинома,
- светлоклеточная карцинома,
- злокачественная опухоль Бреннера,
- переходноклеточная карцинома,
- плоскоклеточная карцинома,
- смешанная эпителиальная карцинома,
- недифференцированная карцинома.

Структура образований яичников

- Тип 1- высокодифференцированные опухоли : серозные, эндометриодные, муцинозные и переходноклеточные
- Тип 2 –низкодифференцированные опухоли : эндометриоидный рак, смешанные опухоли, недифференцированный рак.



Факторы риска

- Женский пол
- Возраст менопаузы и постменопаузы
- ИМТ более 30
- Отягощенный семейный анамнез
- Отягощенный гинекологический анамнез
- Отсутствие родов, грудного вскармливания
- Неконтролируемый прием гормонотерапии
- Несбалансированная диета
- Табокурение и злоупотребление алкоголем

Стадирование

- Важной особенностью классификации FIGO является то, что она основана на хирургическом стадировании опухоли, тогда как классификация TNM – на клиническом и/или патологоанатомическом стадировании.
- TNM8+FIGO(2014)

T1	I	Ограничена органом	N1	III	Поражение ретроперитонеальных л/у
T1a	IA	Один яичник (капсула интактна) или одна фаллопиева труба	T1/T2 N1	IIIA1	поражение только ретроперитонеальных л/у
T1b	IB	Оба яичника ,капсула интактна	T1/T2 N1a	IIIA1i	Менее или равно 10 мм
T1c1	IC1	Хирургическая распространённость	T1/T2 N1b	IIIA1ii	Более 10 мм
T1c2	IC2	Капсула разорвалась до операции или капсула опухоль распространяется на поверхность капсулы или фаллопиеву трубу	T3aN0/N1	IIIB	Микроскопические перитонеальные метастазы
T1c3	IC3	Патологические клетки в асцитической жидкости или смывах	T3bN0/N1	IIIB	Макроскопические перитонеальные метастазы менее или равные 20 мм
T2	II	Распространенность в пределах малого таза или начальный канцероматоз брюшины	T3cN0/N1	IIIC	Перитонеальные метастазы более 20мм
T2a	IIA	Поражение других тканей малого таза	M1	IV	Отдаленные метастазы(кроме перитонеальных)
T2b	IIB	и/или перитонеальные метастазы в полости малого таза	M1a	IVB	Патологические клетки в смывах с плевральных полостей
T3		и/или регионарные метастазы в	M1b	IVB	Паренхиматозные метастазы

Диагностика



Тщательный сбор анамнеза

Физикальное : осмотр гинеколога , консультация онколога, химиотерапевта.....

Лабораторное : маркеры , предоперационная подготовка

Инструментальное : КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, УЗИ над- и подключичных, подмышечных, паховых, забрюшинных лимфатических узлов, щитовидной железы ;Срочное интраоперационное морфологическое исследование ; Цервикогистероскопия ;Пункция опухоли под контролем УЗИ (для распространенных стадий) ;Раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала ; Парацентез ;кскреторная урография; Магнитно-резонансная томография брюшной полости и/или малого таза с контрастным усилением ;Ирригоскопия ; Диагностическая лапароскопия ; Ренография ;Цистоскопия.....

ПЭТ КТ

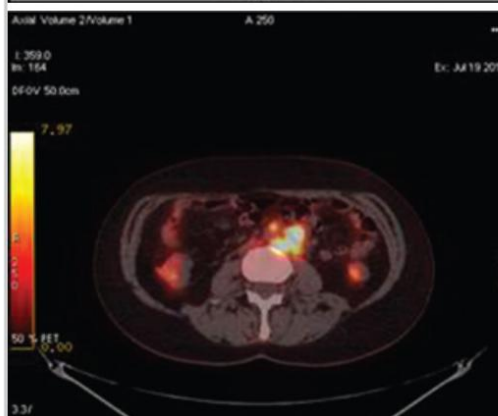
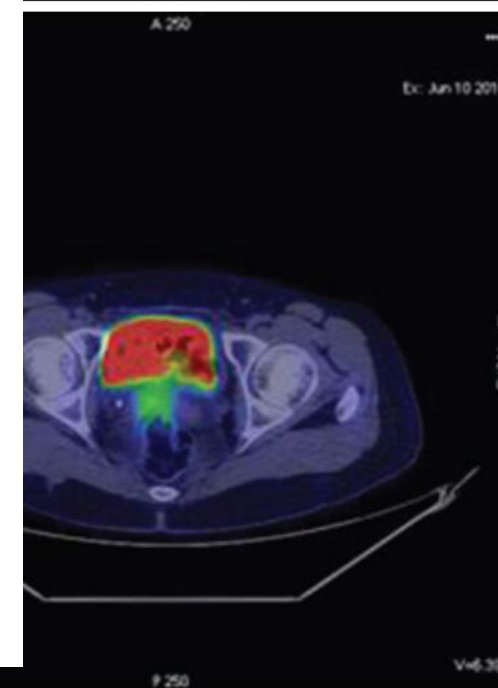
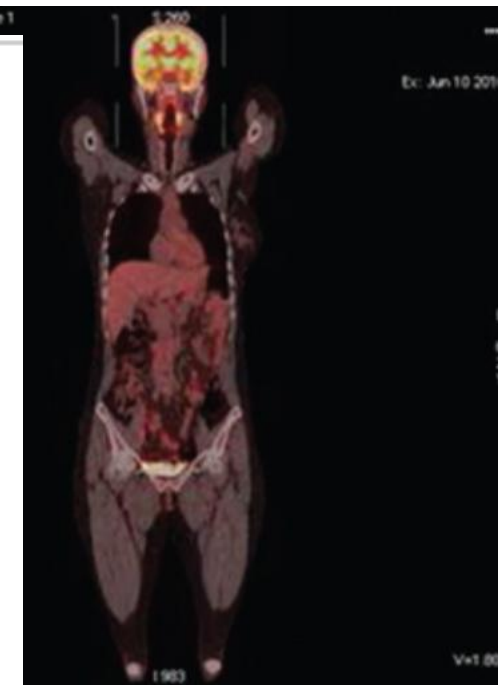
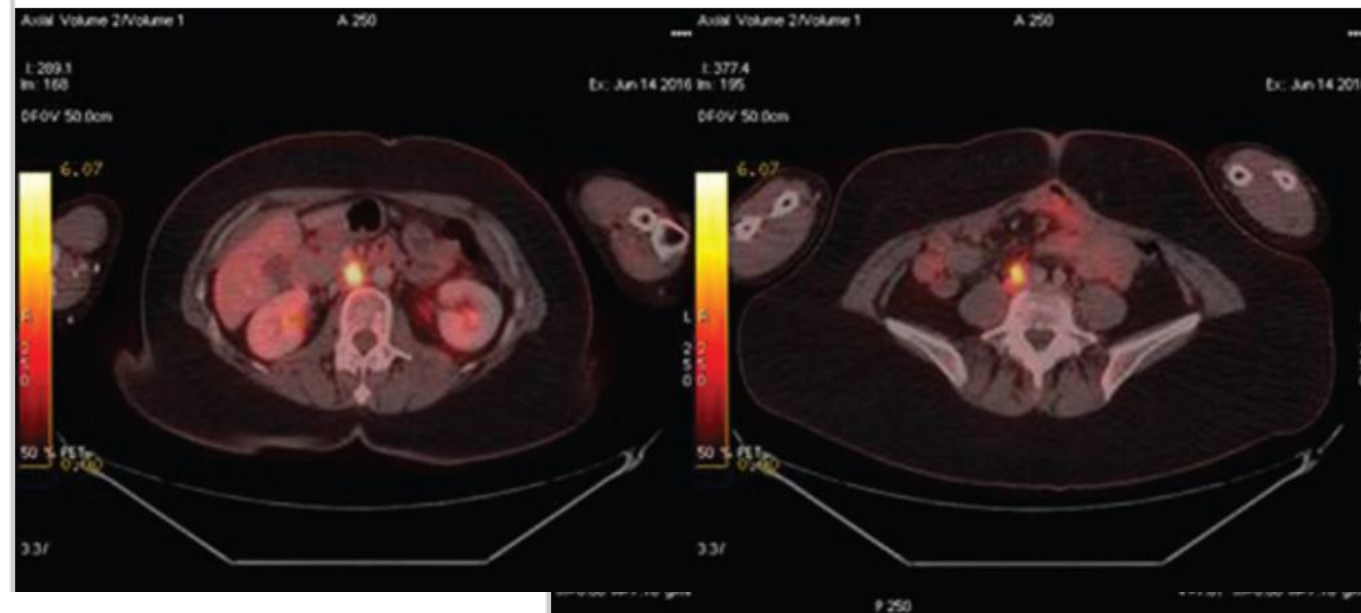
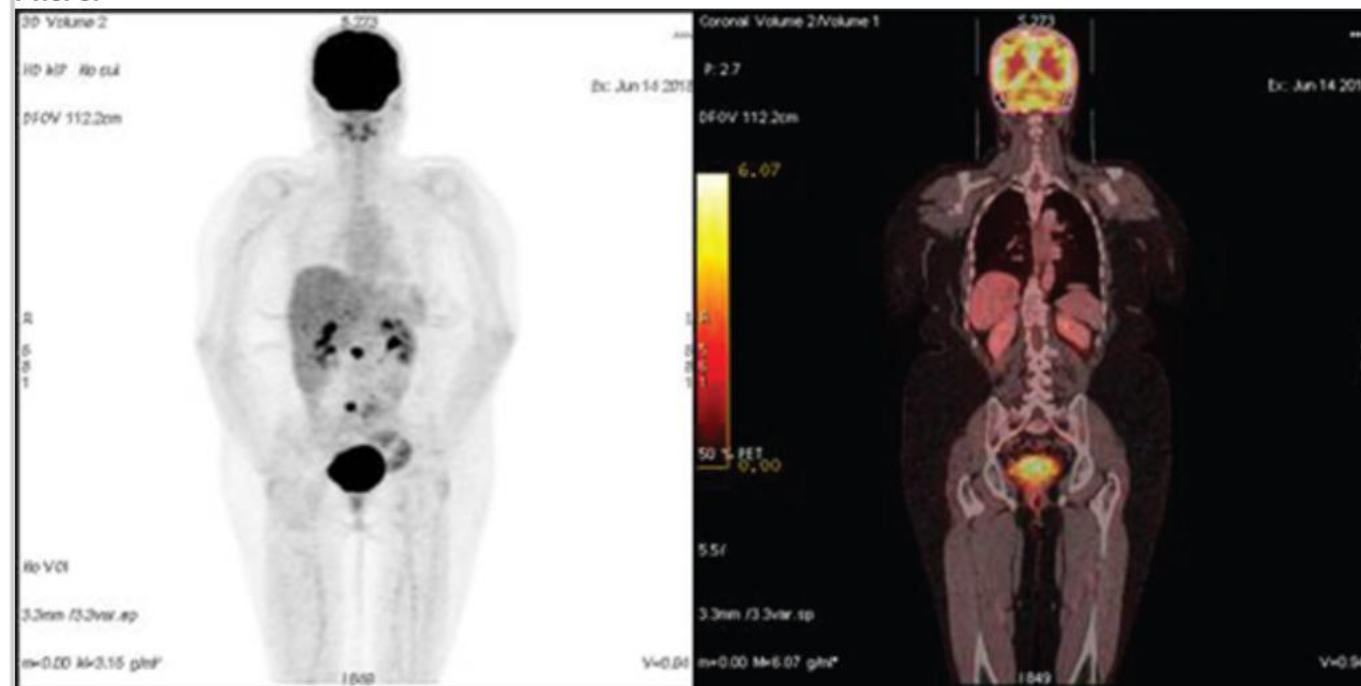


Рис. 3.



Лечение



Хирургическое лечение

- Полная циторедуктивная операция - выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также всех видимых проявлений опухолевого процесса без макроскопически определяемых остаточных опухолевых масс.
- Оптимальная циторедуктивная операция - выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также видимых проявлений опухолевого процесса с макроскопически определяемыми остаточными опухолевыми узлами, каждый из которых имеет диаметр не более 10 мм.
- Субоптимальная циторедуктивная операция - экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, проявлений опухолевого процесса с макроскопически определяемыми остаточными узлами, из которых хотя бы один более 10 мм в диаметре.
- Интревальная (промежуточная) циторедукция- операция, которой предшествовала химиотерапия либо операция выполненная в субоптимальном или неоптимальном объеме с последующей химиотерапией
- ~~Неоптимальная циторедукция~~

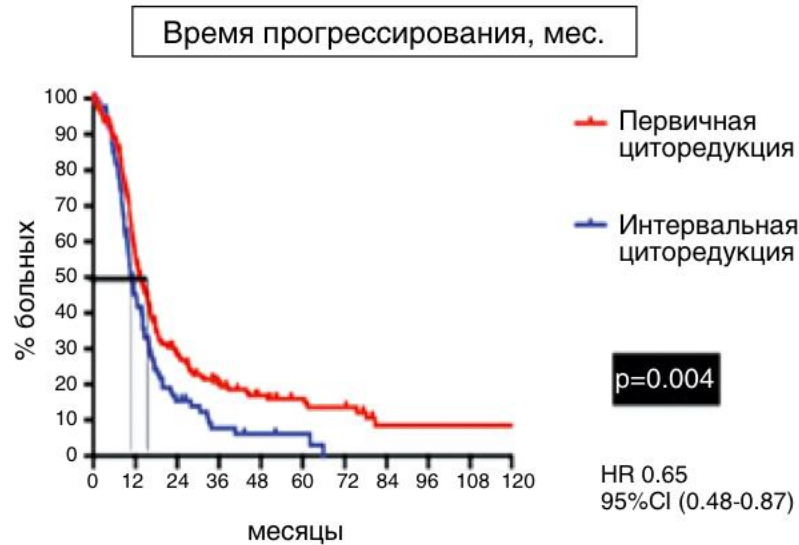
Критерии невозможности циторедуктивной операции

- Диффузная глубокая инфильтрация корня брыжейки тонкой кишки
- Сливная диссеминация по тонкой кишке ,если в результате резекции длина культи менее 1,5м- синдром короткой кишки
- Диффузная инфильтрация желудка и 12-перстной кишки , головки и тела поджелудочной железы (резекция хвоста возможна)
- Вовлечение чревного ствола ,общей ,правой и левой печеночных артерий ,левой желудочной артерии

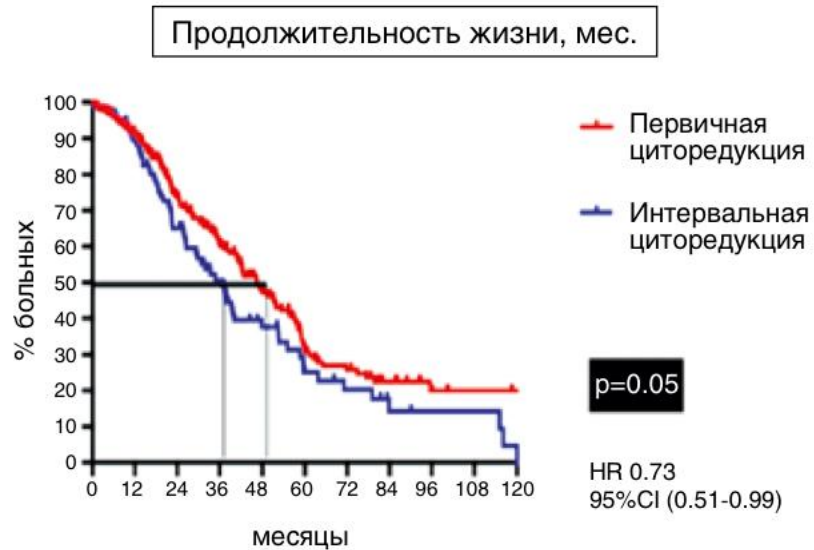
Потенциально резектабельные опухоли :

- Метастазы в паховых, подмышечных, ретрокруральных и паракардиальных л.у, очаговое вовлечение париетальной плевры
- Солитарные метастазы в легких
- Метастазы в селезенке
- Диссеминация по капсуле печени
- Солитарные метастазы в печени зависимости от локализации, степени нарушения функции

Что лучше интервальная или первичная циторедукция?



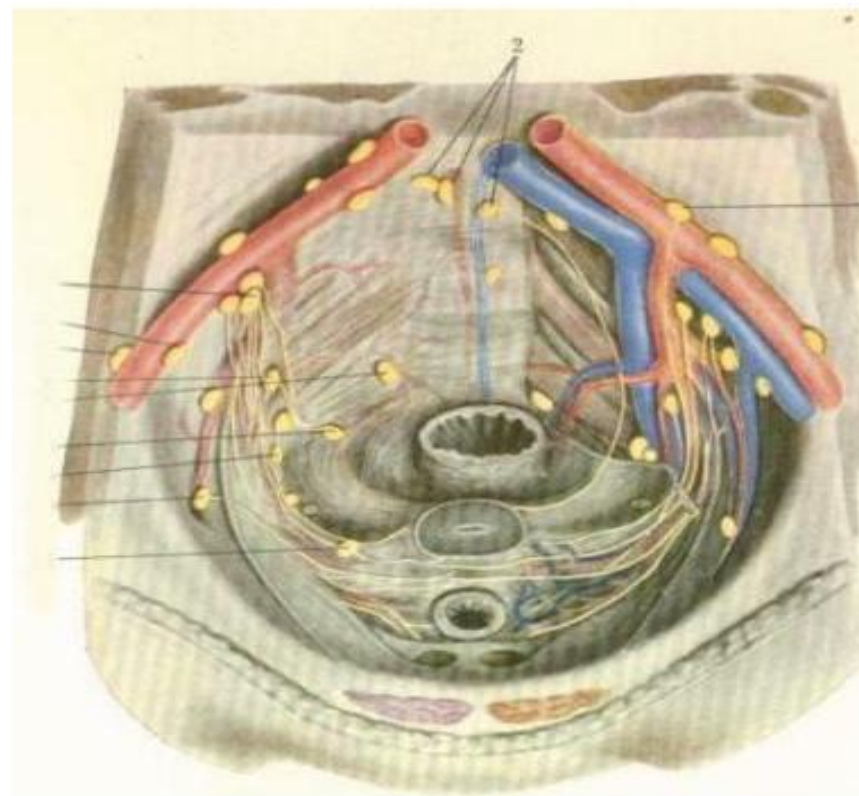
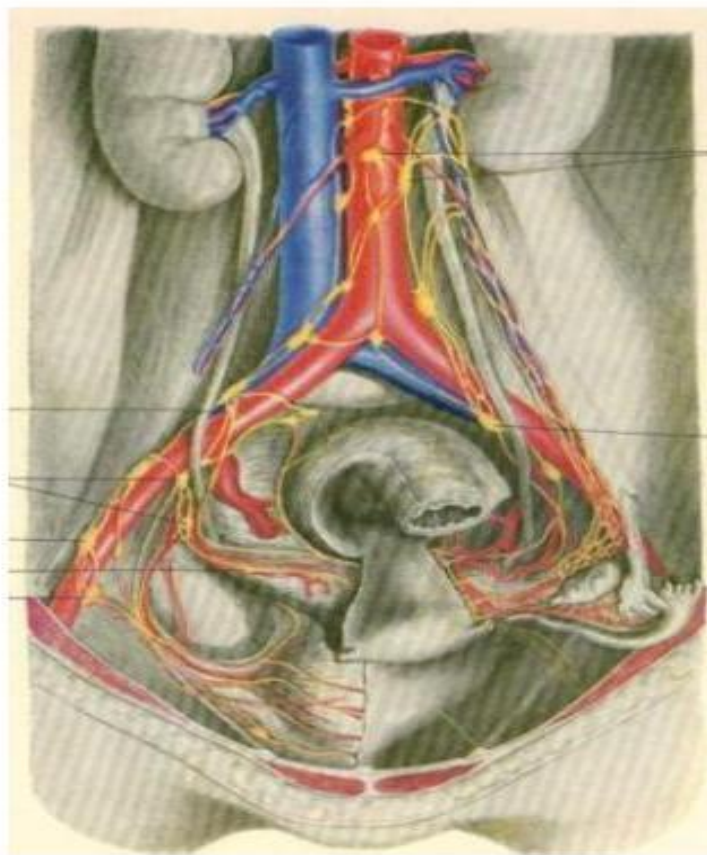
Вид циторедукции	Первичная	Интервальная
Событие	167 / 224 (74,5%)	79 / 90 (87,7%)
Медиана ВВП, мес.	13,4	11,2



Вид циторедукции	Первичная	Интервальная
Событие	120 / 224 (53,6%)	60 / 90 (66,7%)
Медиана ПЖ, мес.	46,6	36,6

Лимфодиссекция

Лимфатическая система таза



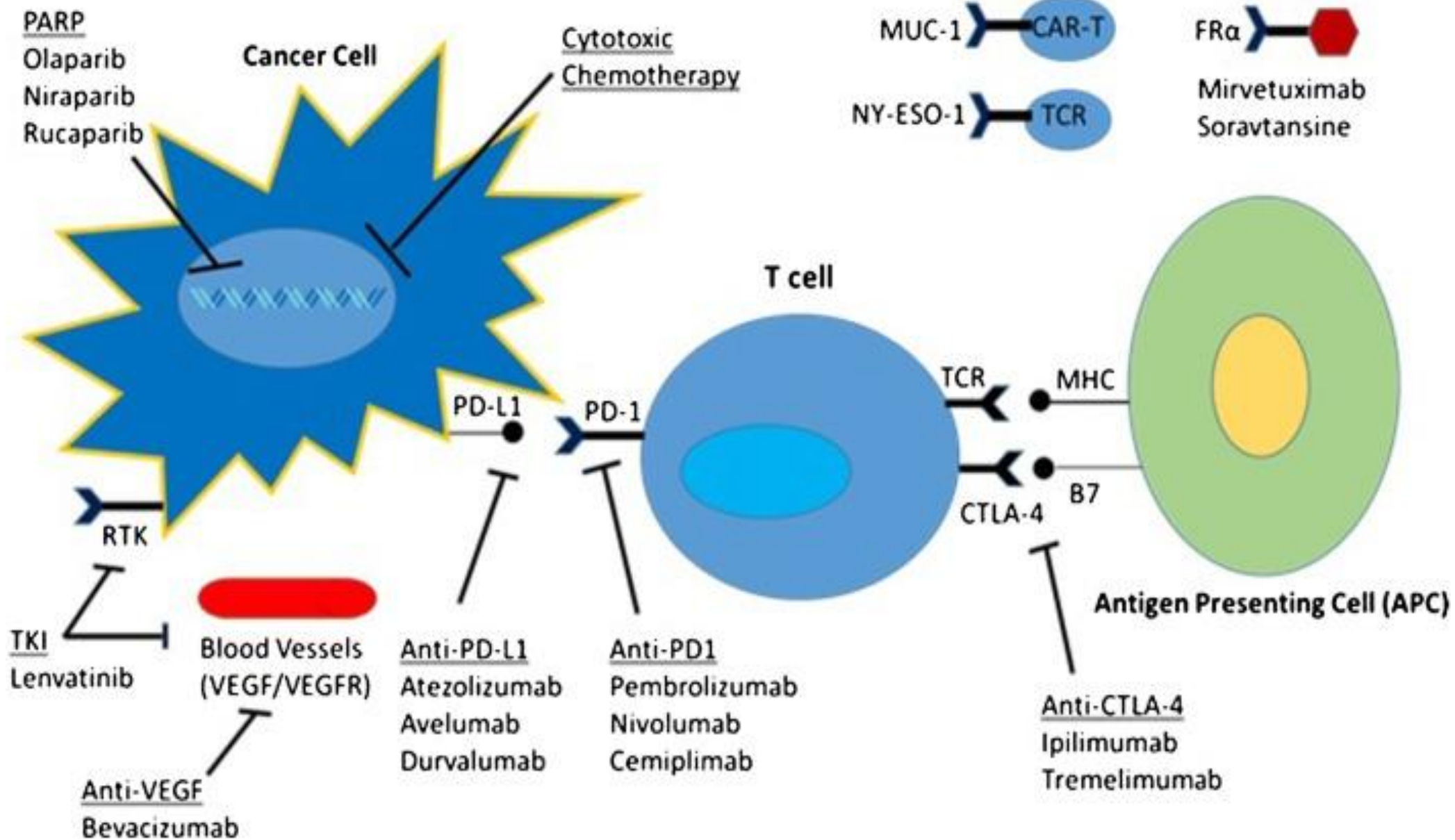
Химиотерапия

- Адьювантная химиотерапия – вспомогательное, дополняющее хирургические и лучевые методы лекарственное лечение

Неoadьювантная химиотерапия – проведение химиотерапии до начала оперативного лечения

Стандартные схемы ХТ

- Паклитаксел 175 мг/м² в/в 3 часа в 1-ый день, карбоплатин АУС 6 в/в 1 час в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов;
- Паклитаксел 175 мг/м² в/в 3 часа в 1-ый день, цисплатин 75 мг/м² в/в 2 часа в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов;
- Паклитаксел 80 мг/м² в/в 1 час в 1,8,15-ый дни, карбоплатин АУС 6 в/в 1 час в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов;
- Доцетаксел 75 мг/м² в/в 1 час в 1-ый день, цисплатин 75 мг/м² в/в 2 часа в 1-ый день 21-дневного курса, 6 курсов;
- Паклитаксел 60 мг/м² в/в 1 час еженедельно, карбоплатин АУС 2 в/в 1 час еженедельно 18 введений
- Паклитаксел 135 мг/м² в/в 3 часа в 1-ый день, цисплатин 75 мг/м² внутривенно во 2-ой день, паклитаксел 75 мг/м² внутривенно в 8-ой день 21-дневного курса, 6 курсов



Treatment	Study design	Number	ORR	DCR	Reference
Ovarian					
Nivolumab	Phase II	20	15%	45%	Hamanishi et al.
Pembrolizumab	Phase II	376	8% (7 CRs, 23PRs)	37.2%	Matulonis et al. ASCO
Avelumab	Phase Ib	124	9.7%	54%	Disis et al. ASCO
Pembrolizumab + PLD	Phase II	26	19% (5 PRs)	42% (5PR and 6 SD) at 6 mo	Matulonis et al. SGO
Durvalumab + Olaparib	Phase II (BRCA 1/2 WT)	12	17% (2PRs)	83% (2PR and 8 SD)	Lee et al.
BGB-A317 + BGB-290 (PD-1 and PARP)	Phase Ib	38	21% (1CR, 7PR's)	not reported	Friedlander et al. ASCO
Durvalumab + Olaparib (MEDIOLA)	Phase II (gBRCA 1/2 mutations)	32	63% (6 CRs and 14 PRs)	81% at 12 wks	Drew et al. SGO
Pembrolizumab + Niraparib (TOPACIO)	Phase II (BRCA 1/2 WT and mutants)	36	27% (6 PRs)	50%	Konstantinopoulos et al. SGO
Mirvetuximab soravtansine + pembrolizumab	Phase Ib	14	43%	not reported	Matulonis et al. SGO

Treatment

Ovarian

Carboplatin/paclitaxel with or without avelumab (JAVELIN)

Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab/atezolizumab vs. placebo (IMAGYN50)

Maintenance rucaparib + nivolumab vs. rucaparib vs. nivolumab vs. placebo (ATHENA)

Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab/atezolizumab vs. placebo (ATALANTE)

Nivolumab/ipilimumab vs. nivolumab (NRG)

PLD + avelumab vs. avelumab vs. PLD (JAVELIN Ovarian 200)

PLD + durvalumab

Chemo/bevacizumab/atezolizumab vs. placebo

PLD/bevacizumab/atezolizumab vs. PLD/atezolizumab vs. PLD/bevacizumab



Иммунные
клетки

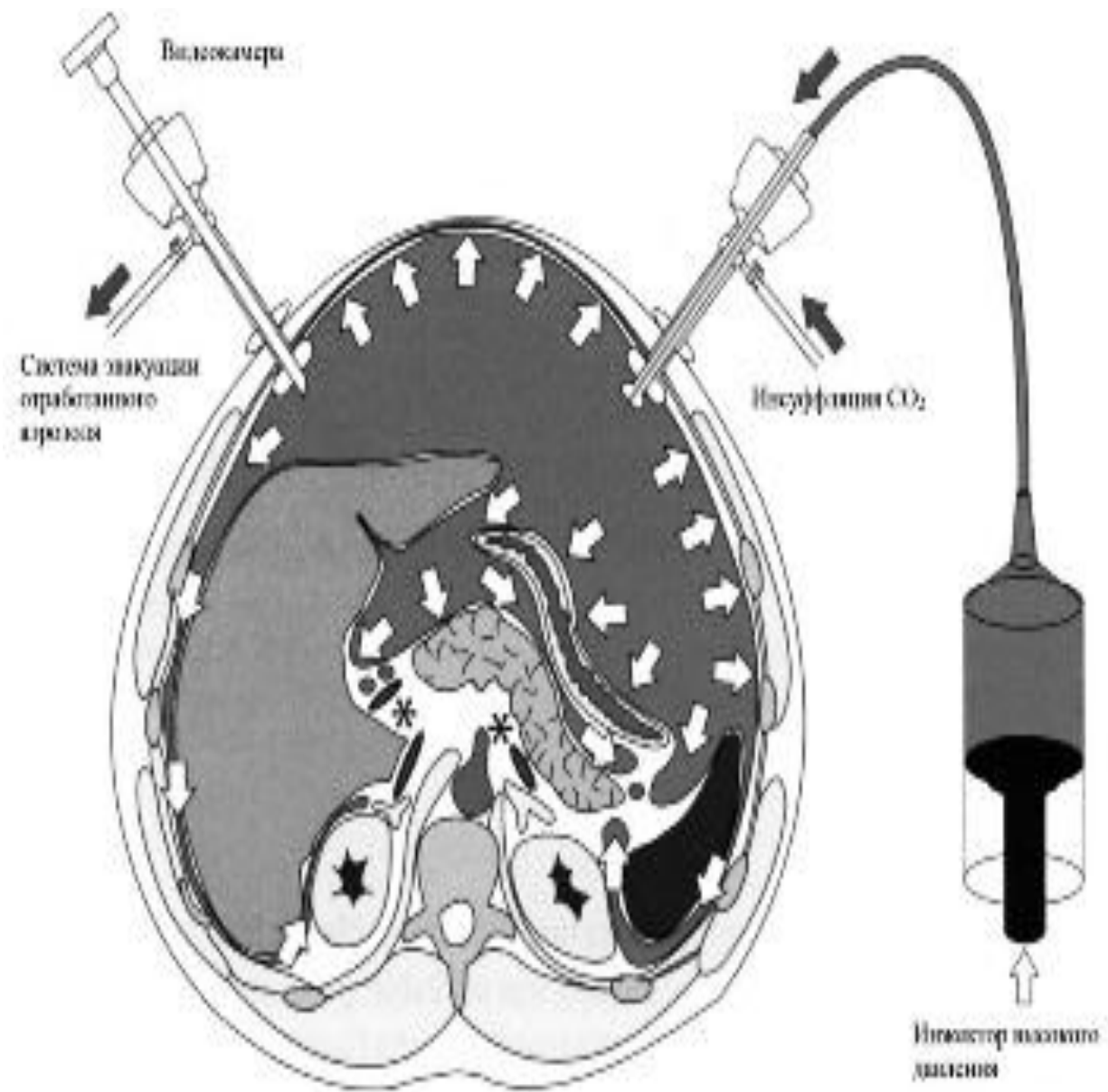
Рак

Внутрибрюшная химиотерапия

- Для лечения канцероматоза брюшины применяется гипертермическая внутрибрюшинная перфузия HIPEC.
- Даже при отсутствии видимого канцероматоза брюшины в адъювантном режиме применение HIPEC позволяет снизить риск имплантационного поражения
- появилась новая методика внутрибрюшинной химиотерапии PIPAC
- введение половины дозы митомицина C в первые 30 мин и по одной ее четверти на 30 и 60 мин увеличивало цитотоксический эффект и накопление препарата
- Гипертермия должна применяться только в течение того времени, когда химиопрепарат находится в брюшной полости, так как она усиливает его действие и глубину проникновения в ткани. Время же воздействия зависит конкретно от фармакокинетики используемого препарата.
- Доказано, что выполнение HIPEC лапароскопическим способом повышало глубину проникновения оксалиплатина в ткани
- PIPAC применим в большинстве случаев, когда циторедукция невозможна.

Лучевая терапия

- Эффективна при светлоклеточном раке яичников ,плохо поддается лечению ХТ ,часто рецидивирует
- В качестве консолидации эффективен для 1-2 стадии
- При серозном раке яичнике нецелесообразно
- Часто дает осложнения
- Зависим от ХТ



Клинический случай

В приемное отделение ГКБ №4 бригадой СМП доставлена женщина 56 лет с жалобами на отсутствие стула в течение 4 дней, рвоту, резкие боли в животе «сжимающего», нестерпимого характера с предшествующего вечера.

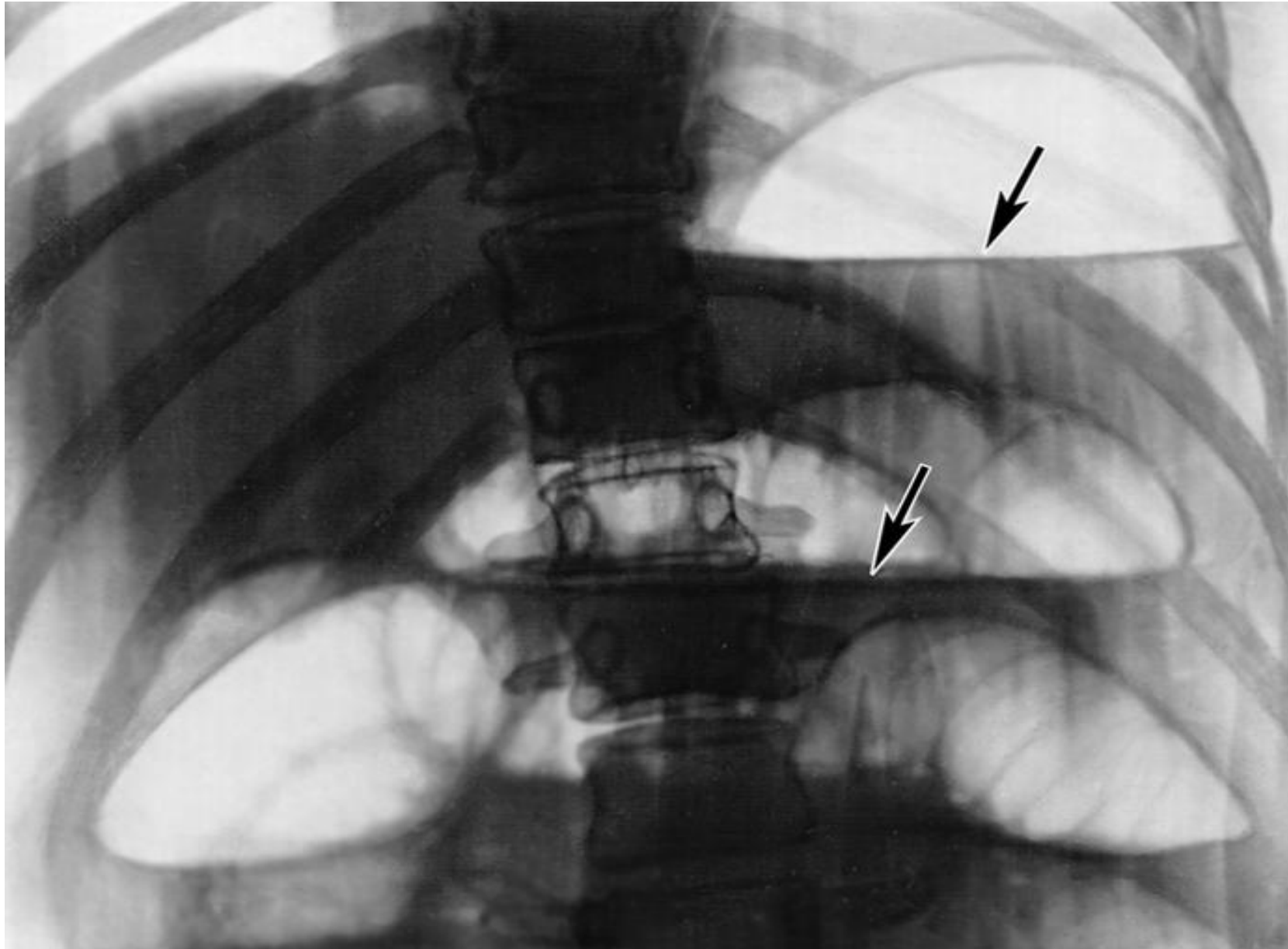
Поводом к вызову СМП стала рвота частично переваренной пищей, сильное недомогание, боли в животе. По данным жалобам ко врачу не обращалась, самостоятельно принимала «Но-пшу», «Дюфолак»-без существенных изменений.

Хронические заболевания ЖКТ отрицает, диету не меняла, постоянно лекарственные средства не принимает, оперативные вмешательства были «по гинекологии».

Пациентка на контакт идет плохо в виду болевого синдрома.

Клинический случай

- В приемном отделении осмотрена хирургом, проведены рентгенограммы органов грудной и брюшной полости.
- Объективно :телосложение астеничное, живот увеличен; кожа сухая, бледная, склеры обоих глаз с желтым оттенком, на передней брюшной стенке отмечается шрам предположительно от нижнесрединной лапаротомии.
- При осмотре : температура тела 37,4, давление 98/71 мм.рт.ст., дыхание учащенное поверхностное 29 раз в минуту , пульс слабый, ритмичный, сниженного наполнения, мягкий 55 ударов в минуту. Бригадой СМП обезболена раствором папаверина гидрохлорида 2% - 2 мл, установлен кубитальный венозный катетер, вводится р-р 0,9% NaCl.
- Живот при пальпации болезненный, вздут, перистальтика не отмечалась, отмечается бурление по ходу пальпации, пневматоз кишечника, «шум плеска».
- От осмотра гинеколога пациентка отказалась.



ОАК - \uparrow Ht, \uparrow RBC,
лейкоцитоз до 15 тысяч,
гипокалемия,
гипохлоремия
ОАМ- 10 лейкоцитов в
поле зрения

Клинический случай

- Проведена декомпрессия верхних отделов пищеварительного тракта через зонд. Получено до 5 литров содержимого.
- Выполнена срединная лапаротомия: при осмотре обращает внимание на себя наличие прозрачного выпота до 300 мл, при осмотре органокомплекса выявлен обширный спаечный процесс, препятствующей ревизии, распространяющийся в полость малого таза. Осмотрены поддиафрагмальное пространство, париетальня и висцеральная брюшина, тонкая и толстая кишка, брыжейка, забрюшинное пространство – выявлен кандероматоз брюшины.
- По жизненным показаниям в обход петель вовлеченных в спаечный процесс выполнен межкишечный анастомоз.
- Пациентка переведена в отделение реанимации.

- Из заключения : Ранее(за 20 месяцев до поступления в ГКБ №4) по месту жительства проведена удаление эндометриодной кисты левого яичника, в виду отсутствия реакции на консервативное лечение и увеличение кисты, подозрение на спаечный процесс в малом тазу.
- Взята биопсия с поверхности 2 яичников – выставлен диагноз: аденокарцинома обоих яичников
- Направлена на консультацию онкологу по месту жительства : проведено МРТ – диагностика, УЗИ, КТ грудной полости и брюшной полости. T2bNxMo
- Предложена оперативное вмешательство, выполнена гистрэктомия с двусторонней аднексэктомией , лимфаденэктомией, оментэктомия.
- Рекомендовано обратиться на консультацию к онкологу через месяц после операции для решения вопроса о проведении химиотерапии и дальнейшего наблюдения.
- В связи с переездом в Москву и хорошим самочувствием пациентка за консультацией онколога не обращалась.
- данное состояние расценно как прогрессирование заболевания, пациентка направлена на консультацию к онкологу по выписке для решения вопроса о дальнейшем лечении.

Литература

- 8. Matulonis Ursula A., Shapira-Frommer Ronnie, Santin Alessandro, Lisianskaya Alla Sergeevna, Pignata Sandro, Vergote Ignace, Raspagliesi Francesco, Sonke Gabe S., Birrer Michael, Provencher Diane M., Sehouli Jalid, Colombo Nicoletta, González-Martín Antonio, Oaknin Ana, Ottevanger P. B., Rudaitis Vilius, Katchar Kia, Wang Zhen, Ruman Jane, Ledermann Jonathan A. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: Interim results from the phase 2 KEYNOTE-100 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):5511–5511. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5511.
- . Nick A.M., Coleman R. L., Ramirez P. T., Sood A.K. A framework for a personalized surgical approach to ovarian cancer, *Nat.Rev. Clin. Oncol.*, 2015 Apr, Vol. 12 (4), pp. 239–245.
- Janco J.M., Glaser G., Kim B., McGree M. E., Weaver A. L. Development of a prediction model for residual disease in newly diagnosed advanced ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.*, 2015 Jul, Vol. 138 (1), pp. 70–77.
- Kasper S.M., Dueholm M., Marinovskij E., Blaakaer J. Imaging diagnostics in ovarian cancer: magnetic resonance imaging and a scoring system guiding choice of primary treatment, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2016 Oct, Vol. 210, pp. 83–89.
- Ассоциация Онкологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком яичников, маточной трубы или первичным раком брюшины. Москва, 2014. [Assotsiatsiya Onkologov Rossii. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolnykh rakom yaichnikov, matochnoy trubyy ili pervichnym rakom bryushiny, Moscow, 2014 (In Russ.)].
- Wright A.A., Bohlke K., Armstrong D.K., Bookman M.A., Cliby W.A., Coleman R. L. et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, *J. Clin. Oncol.*, 2016 Oct, Vol. 34 (28), pp. 3460–73
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1, 2017
- Kehoe S., Hook J., Nankivell M., Jayson G.C., Kitchener H., Lopes T. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial, *Lancet*, 2015, Vol. 386, pp. 249–257.
- Vergote I., Coens C., Nankivell M., Kristensen G., Parmer M., Ehlen T. et al. Meta-analysis of the randomized EORTC and CHORUS Neoadjuvant versus Primary Debulking trials in advanced Ovarian Cancer, Oral presentation at 16th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society.
- Chang S. J., Hodeib M., Chang J., Bristow R. E. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advancedstage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.*, 2013 Sep, Vol. 130 (3), pp. 493–498.
- Girshally R., Demtr der C., Nurettin Albayrak N. et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // *World J. Surg. Oncol.* — 2016. — Vol. 14(1). — № 253. — P. 1-9.
- Spiliotis J., Halkia E., Lianos E., et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study // *Ann. Surg. Oncol.* — 2015. — Vol. 22. — P. 1570-1575. 33. Sticca R.P., Dach B.W. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 2003. — Vol. 12. — P
- А.А. Захаренко, Д.А. Зайцев, А.С. Натха, М.А. Беляев, А.А. Трушин, О.А. Тен, В.А. Рыбальченко Внутривнутрибрюшная химиотерапия — современное видение проблемы ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург