

## **ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ**

Ю.Е.Демидчик<sup>1</sup>, Е.Н.Шлома<sup>1</sup>, С.Е.Шелкович<sup>2</sup>, М.В.Фридман<sup>2</sup>, В.Е.Папок<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

<sup>2</sup> Минский городской клинический онкологический диспансер, г. Минск

Проведен ретроспективный анализ 276 наблюдений рака яичников за период с 2002 по 2005 гг. Средний возраст больных составил 55,2 года (от 20,4 до 84,3 лет). Большинство представлено пациентками с III стадией заболевания (n=113; 40,9%), основной гистологический вариант опухолей - серозные аденокарциномы (n=184; 66,7%). Средний срок наблюдения в изучаемой выборке 45,1 мес., при этом трех- и пятилетняя выживаемость составила 53,6% и 44,6% соответственно. В результате моновариантного анализа установлено, что выживаемость больных достоверно зависит от возраста, ассоциирована со степенью распространения опухоли, ее морфологическим вариантом и дифференцировкой клеточных элементов. Помимо этого, продолжительность жизни определяется наличием симптомов заболевания и некоторыми параметрами лечения (полнота циторедукции и завершенность полихимиотерапии I линии). При помощи бинарной логистической регрессии установлено, что вероятность смерти от прогрессирования серозной аденокарциномы яичников достоверно зависит от степени дифференцировки опухоли, качества циторедукции, возраста больной и стадии заболевания.

**Ключевые слова:** рак яичников, выживаемость

Статья подготовлена в рамках проекта МНТЦ В-1682.

## **SURVIVAL RATES IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER**

Yu.E.Demidchik, E.N.Shloma, S.E.Shelkovich, M.V.Fridman, V.E.Papok

### **Abstract**

Retrospective clinical and morphological analysis of inpatients who suffered from ovarian cancer (276 cases from 2002 to 2005) with follow-up for 3 to 5 years was conducted. Mean age was 55.2 years (ranging from 20.4 to 84.3 years). Of 212 patients, 113 had III stage of the disease (40.9%), 184 tumors identified as serous adenocarcinoma (66.7%). Mean follow-up was 45.1 month (disease-free survival for 3 years was recognized in 53.6% of patients, for 5 years – in 44.6%). On monovariant analysis, patient's age, tumor stage and histopathology mattered. Disease-free survival depended on clinical presentations and influenced by maximal surgical debulking and wholeness of standard chemotherapy regimen. Furthermore, cancer-specific

mortality due to progression of serous adenocarcinoma is associated with grade of malignancy, completeness of surgical treatment, patient's age and clinical stage of the ovarian carcinomas.

**Key words:** ovarian carcinomas, disease-free survival

This work was supported by ISTC project B-1682.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников – трудноизлечимая злокачественная опухоль, которая характеризуется отсутствием патогномичной симптоматики и высоким потенциалом к рецидивированию [1]. Ежегодно в Беларуси выявляется более 800 больных данным заболеванием, при котором стандартное лечение включает циторедуктивное оперативное вмешательство и курсы послеоперационной полихимиотерапии [2, 3].

К сожалению до сих пор рак яичников часто выявляется в III и IV стадии с быстро нарастающим асцитом или метастатическим плевритом, опухолевыми конгломератами в малом тазу и брюшной полости, приводящими к кишечной непроходимости и нарушению оттока мочи. Оказание помощи таким пациенткам обычно представляет собой серьезную медицинскую проблему, требующую выполнения технически сложных и не всегда радикальных операций. В таких ситуациях продолжительность жизни больных полностью зависит от объема остаточной опухолевой ткани, которая в свою очередь определяет эффективность последующей цитостатической терапии.

Цель данной работы заключается в оценке показателей выживаемости больных аденокарциномой яичников в зависимости от основных клинико-морфологических признаков и особенностей проводимого лечения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективному изучению подверглись истории болезней, амбулаторные карты и гистологические микропрепараты удаленных тканей 276 больных раком яичников, находившихся на лечении в Минском городском клиническом онкологическом диспансере за период с 2002 по 2005 г.

Средний возраст пациенток составил 55,2 года (от 20,4 до 84,3 лет). Более двух третей больных (n=185; 67,0%) находились в возрастной группе старше 50 лет, главным образом с III стадией заболевания (n=113; 40,9%). Основной гистологический вариант опухолей был представлен серозными аденокарциномами, диагностированными в 184 (66,7%) наблюдениях. Значительно реже встречались другие морфологические варианты рака яичников (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение больных по возрасту, степени распространения опухоли и ее морфологическим вариантам

Признак	Количество больных	
Общее количество наблюдений	276 (100%)	
Возраст (лет)	до 35	13 (4,7%)
	36-50	78 (28,3%)
	51-65	119 (43,1%)
	старше 65	66 (23,9%)

Стадия заболевания	I	93 (33,7%)	
	II	24 (8,7%)	
	III	113 (40,9%)	
	IV	46 (16,7%)	
		N0	256 (92,8%)
		N1	20 (7,2%)
		T1	95 (34,4%)
		T2	28 (10,1%)
		T3	153 (55,4%)
Морфологический вариант аденокарциномы	серозный	184 (66,7%)	
	муцинозный	31 (11,2%)	
	эндометриоидный	31 (11,2%)	
	светлоклеточный	15 (5,4%)	
	недифференцированный	15 (5,4%)	

Лечение больных включало выполнение оперативного вмешательства и курсы адъювантной полихимиотерапии (n=165; 59,8%, группа 1). Применялись следующие основные варианты (препараты I линии): СР (цисплатин 75-100 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 750-1000 мг/м<sup>2</sup>), СС (карбоплатин 300-350 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 750-100 мг/м<sup>2</sup>), ТР (паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75-100 мг/м<sup>2</sup>) или СТ (паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин 300-350 мг/м<sup>2</sup>). Реже использовалась схема САР (цисплатин 75-100 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 750-1000 мг/м<sup>2</sup> + доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup>), АС (доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 500-750 мг/м<sup>2</sup>) или РАС (доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 500-750 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 50-75 мг/м<sup>2</sup>). В единичных наблюдениях в лечение включались 5-фторурацил, этопозид, метотрексат и винкристин. Интервал между курсами в большинстве случаев составлял три недели. Основанием к назначению химиотерапии препаратами II линии (ифосфамид, гемцитабин, навельбин, этопозид) считались клинические признаки прогрессирования заболевания и повышение уровня СА-125.

У 100 (36,2%) пациенток (группа 2), преимущественно с III(T3c) и IV стадией заболевания вначале проводилась химиотерапия (1-3 курса) с последующей операцией и курсами послеоперационного лекарственного лечения. В 11 (4,0%) наблюдениях после проведенной операции зафиксирован отказ от продолжения терапии (группа 3).

Следует отметить, что количество курсов варьировало в широких пределах, от одного до 32. Лечение считалось завершенным при применении не менее 6 блоков цитостатических препаратов I линии.

Характер оперативного вмешательства определялся степенью распространения опухоли и зависел от общего состояния пациентки. Наиболее часто выполнялась экстирпация матки с придатками и резекция большого сальника (n=150; 54,3%). У значительной части больных оперативное вмешательство в указанном объеме оказалось

технически невыполнимым из-за массивного опухолевого поражения тканевых структур таза. В 106 (38,4%) наблюдениях выполнена аднексэктомия и резекция сальника. У двух (0,7%) пожилых пациенток (76 и 80 лет) с III и IV стадией заболевания произведена лапаротомия и оментэктомия. Полная, оптимальная и субоптимальная циторедукция выполнена в 113 (40,9%), 59 (21,4%) и 104 (37,7%) случаях соответственно.

Степень эндогенной интоксикации оценивалась по значению лейкоцитарного индекса интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа (ЛИИ), ядерного индекса (ЯИ), коэффициента нейтрофилы/лимфоциты (КНЛ), индекса сдвига лейкоцитов Н.И. Ябучинского (ЛИЯ) и лейкоинтоксикационного индекса (ЛйИИ). Указанные показатели рассчитывались по результатам гематологического исследования до начала специального лечения по следующим формулам:

$$\text{ЛИИ} = \frac{[4 \times (\text{Ми}) + 3 \times (\text{Ю}) + 2 \times (\text{П}) + (\text{С})] \times [\text{Пл} + 1]}{(\text{Мо} + \text{Л}) \times (\text{Э} + 1)}$$

$$\text{ЯИ} = \frac{\text{Ми} + \text{Ю} + \text{П}}{\text{С}} ; \quad \text{КНЛ} = \frac{\text{Ми} + \text{Ю} + \text{П} + \text{С}}{\text{Л}} ;$$

$$\text{ИС} = \frac{\text{Ми} + \text{Ю} + \text{П}}{\text{С}} ; \quad \text{ЛйИИ} = \frac{\text{Ми} + \text{Ю} + \text{Пл} + \text{П} + \text{С}}{\text{Э} + \text{Б} + \text{Л} + \text{М}} ;$$

где: Ми - миелоциты; Ю – юные нейтрофильные гранулоциты; П – палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты; С – сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты; Пл – плазматические клетки; Мо – моноциты; Л – лимфоциты; Э – эозинофильные гранулоциты (относительные величины) [4].

Физиологические величины ЛИИ располагаются в интервале от 0,5 до 1,5 условных единиц, ЯИ – в пределах 0,05-0,08, ЛИЯ – от 1,91 до 1,97, а соотношение относительных величин нейтрофилов к лимфоцитам в норме не превышает 4 условных единиц. Значения ЛйИИ, превышающие 1, указывают на эндогенную интоксикацию, которая считается легкой при значениях показателя в пределах 1-2 условных единиц. Если величина ЛйИИ находится в границах от 2,1 – 7,0, 7,1 – 12,0 и более 12, то в данных ситуациях имеет место интоксикация средней, тяжелой и терминальной степени.

В работе использована морфологическая классификация ВОЗ 2003 г. Степень распространения опухоли оценивалась согласно TNM UICC 2002 г. [5].

Протокол наблюдения больных включал детальный физикальный осмотр, ультрасонографию таза и брюшной полости, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, общий анализ крови и определение сывороточного СА-125. Контрольное обследование проводилось каждые три месяца в течение первого года наблюдения и один раз в полгода в последующие сроки.

Моновариантный статистический анализ включал расчеты выживаемости моментным методом Kaplan–Meier с использованием теста Mantel-Cox (log rank) для сравнения полученных результатов в различных подгруппах больных.

Для многовариантного анализа применена бинарная логистическая регрессия, позволяющая определять вероятность события (рецидива или летального исхода). Каждое наблюдение содержало 40 переменных, из которых 27 признаков были качественными, а 13 непрерывными (таблица 2).

В тексте работы для обозначения выборочных величин использованы следующие обозначения: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, P – достигнутый уровень значимости, В – коэффициент регрессии.

Таблица 2 - Признаки, отобранные для статистического анализа

<b>Независимые переменные</b>	<b>Значения</b>	<b>Характеристика</b>	<b>Число значений</b>
Возраст (лет)	абсолютное значение	количественный	1
Категории TNM	T1, T2, T3; N0, N1; M0, M1	качественный	7
Стадия	I, II, III, IV	качественный	4
Гистологический вариант аденокарциномы	серозная, муцинозная, эндометриоидная, светлоклеточная, недифференцированная	качественный	5
Степень дифференцировки опухоли	G1, G2, G3 и G4	качественный	4
Симптомы заболевания	есть или нет	качественный	1
Длительность анамнеза	абс. значение (мес.)	количественный	1
Хирургическая циторедукция	полная, оптимальная, субоптимальная	качественный	3
Количество курсов полихимиотерапии	абс. значение	количественный	1
Завершенность полихимиотерапии	да или нет	качественный	1
Полихимиотерапия рецидива	проводилась или не проводилась	качественный	1
Гемоглобин при поступлении	абс. значение (г/л)	количественный	1
Количество лейкоцитов	абс. значение ( $\times 10^9$ /л)	количественный	1
СОЭ при поступлении	абс. значение (мм/час)	количественный	1
ЛИИ	абс. значение (усл.ед.)	количественный	1
ЛйИИ	абс. значение (усл.ед.)	количественный	1
ЯИ	абс. значение (усл.ед.)	количественный	1
КНЛ	абс. значение (усл.ед.)	количественный	1

ЛИЯ	абс. значение (усл.ед.)	количественный	1
Зависимые переменные	Значения	Характеристика	Число значений
Прогрессирование	есть или нет	качественная	1
Длительность жизни	абс. значение, мес. (от начала лечения)	количественная	1
Период до прогрессирования	абс. значение, мес. (от начала лечения)	количественная	1

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний срок наблюдения в изучаемой выборке составил 45,1 мес. (95%ДИ 41,6 – 48,7). Ко времени завершения исследования (01.12.2008 г.) 137 (49,6%) больных умерло, 14 (5,1%) выбыло из-под наблюдения, 125 (45,3%) пациенток живы, в том числе 33 (11,9%) прослежено более 5 лет от даты начала лечения. Наблюдаемая трех- и пятилетняя выживаемость составила 53,6% и 44,6% соответственно, а медиана времени жизни оказалась равной  $42,4 \pm 6,9$  мес. (рисунок 1).

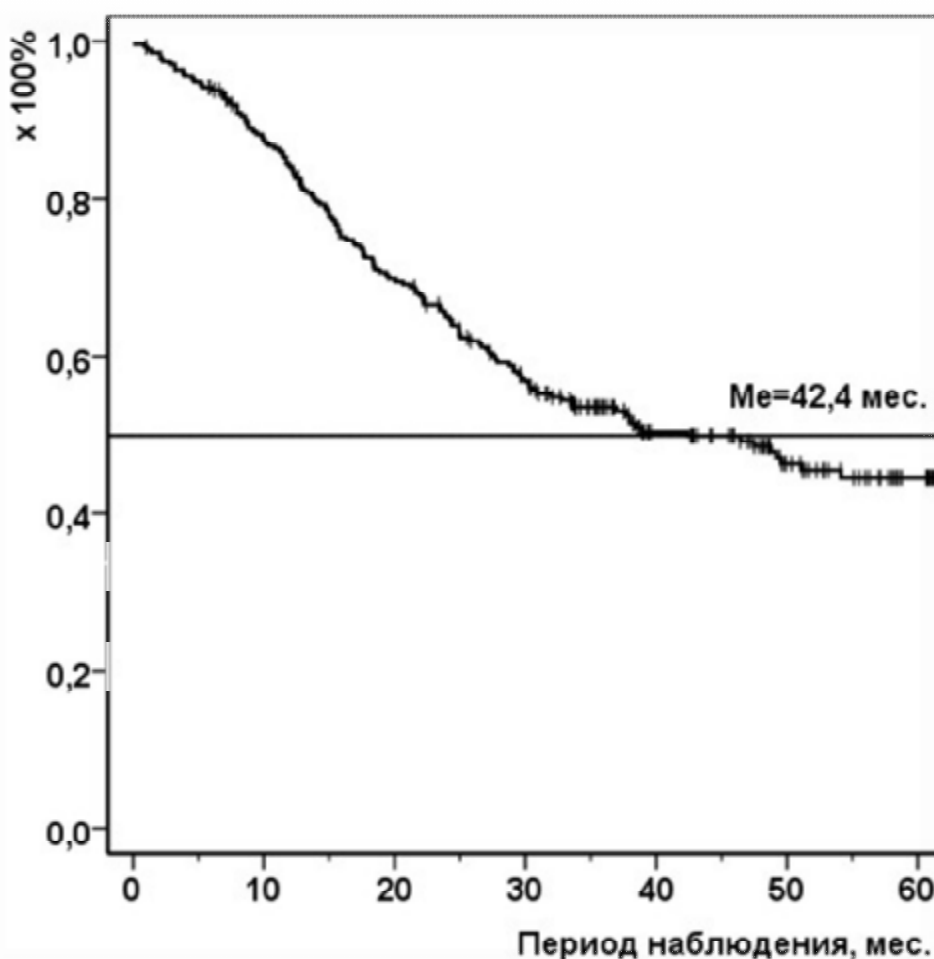


Рисунок 1. – Наблюдаемая выживаемость 276 больных операбельным раком яичников (Me – медиана времени жизни, здесь и далее на рисунках)

У большинства пациенток (n=125; 45,3%) причиной смерти стало прогрессирование основного заболевания, одна больная умерла от ИБС, в двух (0,7%) наблюдениях летальный исход оказался связан с прогрессированием другой первичной опухоли (колоректальный рак и карцинома молочной железы), а у трех (1,1%) пациенток – с осложнениями лечения. В 6 (2,2%) случаях наступление смертельного исхода в связи с опухолевым процессом не доказано.

В результате моновариантного анализа установлено, что выживаемость больных зависела от возраста, степени распространения опухоли, ее морфологического варианта и гистологической степени злокачественности. Помимо этого, продолжительность жизни определялась наличием симптомов заболевания и такими параметрами лечения, как полнота циторедукции и завершенность полихимиотерапии I линии. Так, низкие показатели выживаемости отмечены у лиц старше 65 лет, при асцитной форме заболевания, III и IV стадии, у больных с серозными и эндометриоидными аденокарциномами умеренной или низкой степени дифференцировки раковых клеток, а также в тех ситуациях, когда циторедуктивное вмешательство оказалась не полным и/или послеоперационная химиотерапия не проведена в запланированных режимах.

Заметим, что лекарственное противоопухолевое лечение препаратами I линии не было завершено у 83 (30,1%) пациенток, в том числе из-за отказа в связи с плохой переносимостью цитостатиков у 80 (29,1%) больных и у трех (1,1%) оставшихся из-за развившихся осложнений - панцитопении, кишечной непроходимости и почечной недостаточности.

В 53 (19,2%) наблюдениях на фоне проводимой полихимиотерапии препаратами I линии отмечалось прогрессирование опухолевого процесса, что проявлялось рецидивом, метастатическим асцитом, плевритом и новыми очагами опухолевого роста.

Показатели крови, характеризующие выраженность эндогенной интоксикации также оказались достоверно сопряжены с продолжительностью жизни больных (таблица 3).

Таблица 3 – Наблюдаемая выживаемость больных

Переменные	n	Выживаемость, %			Медиана, мес.	Уровень значимости	
		1 год	3 года	5 лет			
Все выборка	276	84,1	53,6	44,6	42,4±6,9		
Возраст, лет:	до 35 <sub>[1]</sub>	13	90,0	80,0	60,0	–	P <sub>1,4</sub> =0,044 P <sub>2,4</sub> =0,011 P <sub>3,4</sub> =0,007
	36 - 50 <sub>[2]</sub>	78	86,9	58,2	47,3	54,1*	
	51 - 65 <sub>[3]</sub>	119	84,7	58,6	49,9	51,1	
	более 65 <sub>[4]</sub>	66	78,8	35,8	31,2	26,6±3,6	
“Т” (TNM):	T1	95	93,5	83,0	83,0	–	P <sub>T1,T2</sub> =0,02



	T2	28	96,4	71,3	55,1	–	$P_{T1,T3}=7,0 \times 10^{-15}$
	T3	153	76,4	33,8	21,9	24,4±2,9	$P_{T2,T3}=0,01$
“N” (TNM):	N0	256	85,7	54,7	46,3	47,5	$P=0,033$
	N1	20	65,0	40,0	25,0	18,3±11,2	
“M” (TNM):	M0	230	87,1	63,1	53,1	–	$P=3,9 \times 10^{-16}$
	M1	46	69,6	8,7	4,3	15,4±1,5	
	T1aNOM0	35	100	89,8	89,8	–	
	T1bNOM0	8	100	85,7	85,7	–	
	T1cNOM0	49	91,7	83,1	83,1	–	
	T2aNOM0 [1]	8	100	100	100	–	$P_{1,3}=0,003$
	T2bNOM0 [2]	5	100	100	–	–	
	T2cNOM0 [3]	12	100	91,7	23,3	37,0±17,4	
	T3aNOM0 [1]	7	71,4	42,9	42,9	24,9±13,3	
	T3bNOM0 [2]	26	96,2	69,0	38,8	47,5±6,1	
	T3cNOM0 [3]	67	72,8	28,7	16,0	23,5±2,8	
Симптомы:	есть [1]	248	82,3	50,2	39,9	37,0±5,7	$P=0,001$
	нет [2]	28	100	96,2	96,2	–	
Асцит:	есть [1]	143	78,8	38,4	24,9	24,8±2,9	$P=8,7 \times 10^{-10}$
	нет [2]	133	89,9	70,2	65,6	–	
Вариант аденокарциномы:							
	серозная [1]	184	87,3	54,1	41,7	42,4±5,9	$P_{2,5}=0,011$
	муцинозная [2]	31	86,5	68,1	68,1	–	
	эндометриоидная [3]	31	77,0	46,4	41,7	30,3±9,7	
	светлоклеточная [4]	15	80,0	60,0	60,0	–	
	недифференцированная [5]	15	60,0	33,3	33,3	16,3±5,2	
Степень дифференцировки:	G1	62	88,1	63,9	58,5	–	$P_{G1,G2}=0,021$ $P_{G1,G4}=0,017$
	G2	96	86,3	49,4	32,7	33,8±3,7	
	G3	57	82,5	48,9	43,9	33,5±8,2	
	G4	14	60,0	33,3	33,3	16,3±4,3	
ЯИ (усл.ед.):	<0,09 [1]	159	87,9	55,1	48,5	49,2	$P=0,02$
	0,09+ [2]	88	80,4	47,8	30,5	30,6±6,8	
КНЛ (усл.ед.):	<4,0 [1]	93	87,8	58,3	48,1	51,1	$P=0,002$
	4,0+ [2]	155	78,5	37,8	28,4	38,5±5,9	
ЛИЯ (усл.ед.):	<1,97 [1]	81	91,2	62,2	55,4	–	$P=0,005$
	1,97+ [2]	46	81,6	47,1	34,5	30,9±3,9	
ЛйИИ (усл.ед.):	до 1 [1]	6	100,0	100,0	–	–	$P_{2,2}=0,003$ $P_{2,4}=0,036$
	1,1-2,0 [2]	111	88,9	55,9	54,3	–	
	2,1-7,0 [3]	126	81,5	45,6	30,3	30,6±4,2	
	7,0+ [4]	5	80,0	–	–	18,4±2,8	
ЛИИ (усл.ед.):	До 1,5 [1]	6	100	83,3	55,6	–	$P_{1,2}=0,042$ $P_{2,4}=0,021$
	1,5-2,99 [2]	29	89,7	65,5	65,5	–	
	3,0-5,99 [3]	96	85,2	53,8	45,3	48,8	
	6,0+ [4]	118	83,5	47,2	30,9	38,5±5,9	
Вариант лечения:							
	ПХТ+операция [1]	100	79,8	33,1	14,6	25,7±2,6	$P_{1,2}=2,9 \times 10^{-11}$ $P_{1,3}=0,0002$
	операция+ПХТ [2]	165	89,6	69,2	66,1	–	
	операция [3]	11	38,4	–	–	6,1±2,3	$P_{2,3}=3,6 \times 10^{-9}$

Циторедукция: полная [1]	113	94,6	83,9	83,9	–	$P_{1,2}=2,8\times 10^{-8}$	
	оптимальная [2]	59	89,7	52,3	32,2	$37,0\pm 3,3$	$P_{1,3}=5,0\times 10^{-23}$
	субоптимальная [3]	104	70,2	23,9	12,4	$17,6\pm 2,5$	$P_{2,3}=6,5\times 10^{-5}$
ПХТ:	прервана	74	65,7	42,6	33,6	$27,2\pm 6,4$	P=0,001
	завершена	190	93,6	59,8	50,0	–	
ПХТ при рецидиве:							
	не проводилась	73	56,2	16,3	14,5	$12,8\pm 0,7$	P=9,8×10 <sup>-6</sup>
	проводилась	76	96,1	37,7	18,2	$29,1\pm 1,8$	

Примечание: \* - ошибка средней не рассчитана из-за малого числа наблюдений.

Кроме очевидных, описанных в литературе зависимостей, в процессе моновариантного анализа были получены дополнительные факты, на которые следует обратить внимание.

Прежде всего, в нашем материале не выявлено достоверных различий показателей выживаемости у пациенток с IA – IC, IIA и IIB, IIIA – IIIC(N0) стадией заболевания. При карциномах T2a,bN0M0 продолжительность жизни оказалась более высокой, чем при менее распространенном опухолевом процессе, а у больных раком яичников T2cN0M0 пятилетняя выживаемость оказалась меньшей, чем при IIIB стадии.

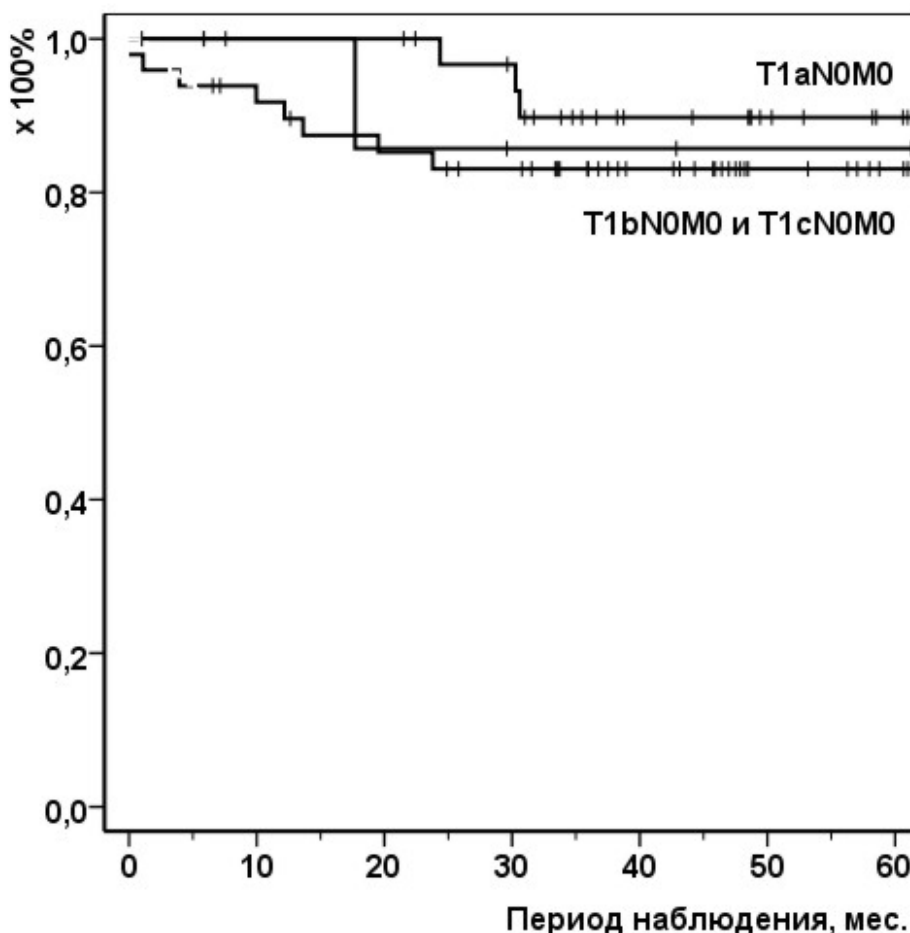


Рисунок 2. – Выживаемость больных раком яичников при I стадии заболевания

Между тем, именно стадия заболевания считается основным прогностическим фактором и прорастание опухоли капсулы яичника или наличие опухолевых клеток в асцитической жидкости практически всегда ассоциировано с неблагоприятными исходами лечения [1, 5–9]. Следует согласиться с мнением К.И. Жордания [8] о том, что классификации FIGO и TNM не могут в полной мере удовлетворить клиницистов и общепринятое клинико-хирургическое стадирование рака яичников до сих пор остается условным.

В основном, это касается определения статуса N, поскольку в забрюшинном пространстве имеется от 80 до 120 лимфатических узлов, каждый из которых может быть поражен карциномой. В нашем исследовании лимфогенные метастазы диагностированы только у 20 (7,2%) пациенток. В то же время, по данным литературы, данный тип метастазирования выявляется почти в 30% случаев.

Сравнительный анализ выживаемости в зависимости от метода лечения не выявил преимуществ неoadьювантной терапии. Пятилетняя выживаемость в группе 2 оказалась более низкой, чем у пациенток группы 1 (14,6% и 66,1% соответственно) и эти данные в целом совпадают с материалами, представленными другими исследователями [9–13]. Вместе с тем предоперационная полихимиотерапия позволила во многих случаях добиться положительной динамики. У 39 из 100 пациенток группы 2 существенно уменьшился темп накопления асцитической жидкости или плеврального экссудата, в т.ч. в 4 (4,0%) случаях отмечена выраженная регрессия первичной опухоли. У 6 (6,0%) больных при проведении неoadьювантного лечения выявлено прогрессирование, а в 55 (55,0%) наблюдениях динамика отсутствовала.

Еще один найденный нами парадокс заключается в том, что выживаемость при основных морфологических вариантах рака яичников не имела достоверных различий. Исключение составили муцинозные аденокарциномы, при которых пятилетняя выживаемость оказалась неожиданно высокой.

Главной причиной выявленных несоответствий, были, несомненно, особенности распределения наблюдений по каждому из анализируемых признаков. Так, связь низкой выживаемости с возрастом объясняется более частым выявлением заболевания в I стадии у контингента до 35 лет по сравнению с пациентками старше 65 лет ( $P=0,04$ ). У 36 из 46 (78,3%) больных с IV стадией заболевания были диагностированы серозные аденокарциномы, причем 29 (63,0%) из них оказались в группе 2 (ПХТ+операция).

Необходимо отметить, что у большинства больных светлоклеточным раком заболевание было диагностировано в I стадии (60,0%; 9 из 15).

Очевидно, что моновариантный анализ не позволяет получить достоверную информацию о независимых клинико-морфологических показателях, определяющих вероятность неблагоприятного исхода рака яичников. Для решения этой задачи была сформирована выборочная совокупность из 138 больных с наиболее частым морфологическим вариантом рака яичников - серозной аденокарциномой. Из дальнейшего исследования исключены пациентки, умершие от причин не связанных с основным заболеванием, а также все наблюдения, при которых степень дифференцировки опухоли не была четко определена.

По результатам логистической регрессии установлено, что вероятность летального исхода от аденокарциномы яичников серозного типа достоверно ассоциирована с качеством циторедукции, степенью дифференцировки раковых клеток и определяется категорией M классификации TNM (таблица 4).

Таблица 4 – Независимые признаки, сопряженные с вероятностью летального исхода от прогрессирования серозной аденокарциномы яичников

<b>Признаки</b>	<b>B</b>	<b>P</b>	<b>ОШ (95%ДИ)</b>
Степень дифференцировки опухоли G2-4 (X1)	1,52	0,006	4,57 (1,56-13,43)
Полная или оптимальная циторедукция (X2)	-1,14	0,031	0,32 (0,11-0,90)
T1-2 (X3)	-2,29	$3,1 \times 10^{-4}$	0,16 (0,04-0,65)
M0 (X4)	-1,81	0,010	0,16 (0,04-0,65)
Возраст (X5)	0,03	0,006	1,03 (1,00-1,06)

Модель имеет следующий вид:  $P = e / (1 + e^z)$ , где число  $e$  – основание натурального логарифма, равное 2,71, а  $z = B_1 \times X_1 + B_2 \times X_2 + \dots + B_n \times X_n = (1,52 \times X_1) - (1,14 \times X_2) - (2,29 \times X_3) - (1,81 \times X_4) + (0,03 \times X_5)$ . Наступление события считается вероятным, если значение  $P$  превышает 0,5.

Предположим, что пациентке 45 лет со IIА стадией (G2-3) серозной аденокарциномы яичников произведена полная циторедукция. В этом случае  $P = 0,085$ , т.е. вероятность умереть от основного заболевания составляет 8,5% и, следовательно, данная больная относится к классу низкого (<50%) риска смерти от прогрессирования заболевания. Если бы при этих же условиях была диагностирована не II, а III стадия

заболевания, то риск летального исхода достигает 48,0%, а максимальная вероятность смерти у этой же виртуальной больной отмечается при субоптимальной циторедукции, составляя 74,3%.

Предложенная модель обладает высокой прогностической ценностью. Правильно идентифицировано 113 из 138 (81,9%) наблюдений таблица 5.

Таблица 5 – Классификационная таблица

Наблюдаемый показатель	Предсказано		Процент верных показателей
	Летальный исход		
	Нет	Да	
Летального исхода нет	47	17	73,4
Летальный исход (+)	8	66	89,2
Суммарный процент			81,9

Заметим, что гематологические показатели, характеризующие степень эндогенной интоксикации, клинические проявления заболевания, длительность анамнеза, завершенность лекарственного противоопухолевого лечения, а также морфологический вариант карциномы не обладают самостоятельным прогностическим значением. Попытка использовать эти признаки в модели приводят к снижению ее прогностической ценности.

Поскольку в обеих моделях степень дифференцировки серозной аденокарциномы оказалась независимым прогностическим фактором, необходимо подчеркнуть важность корректной идентификации этого показателя, исполнимой только при условии адекватного хирургического пособия. Операция должна не только обеспечивать полное удаление опухолевых масс с окружающими тканями, но и их точную маркировку, а также тщательный забор материала, когда на 1-2 см нативной опухоли приходится один блок залитой в парафин ткани.

Вследствие расстройств кровообращения и некротических процессов в новообразованиях яичников, возникающих спонтанно либо под действием химиотерапевтических препаратов, а также в ряде карцином с далеко зашедшей катаплазией, описанный принцип выбора биологического материала для исследования имеет несомненные преимущества. Например, псаммомные тельца, признак, высокоспецифичный для группы серозных новообразований, можно обнаружить лишь в единичных участках. Также плоскоклеточная метаплазия, которая присуща эндометриоидным опухолям, раскрывается далеко не во всех зонах солидно-кистозной аденокарциномы больших размеров. Наконец, в ряде случаев, исключительно сам факт

первично-множественного сочетания рака гонад с гиперплазией и/или карциномой эндометрия, позволяет с большей степенью вероятности диагностировать эндометриоидный гистологический тип злокачественной опухоли яичников.

Определение степени дифференцировки рака яичников – процесс субъективный. Обычно во внимание принимают два показателя: строение опухоли и степень ядерной атипии – укрупнение ядер, агрегация и конденсация хроматина, появление довольно крупных эозинофильных ядрышек. Митотическая активность вариабельна, но, безусловно, большое количество атипических митозов также должно учитываться в оценке уровня зрелости новообразования.

Как правило, результаты применения обоих критериев для индивидуального случая совпадают, но при их расхождении приходится ориентироваться на тот, что характеризует менее дифференцированные участки. Подсчет процентного соотношения зон солидного строения ко всему массиву опухоли затруднителен и не абсолютно объективен (впрочем, как и сами критерии), вследствие чего чаще диагностируется умеренная степень дифференцировки (солидизация составляет от 10 до 50%). Опять же и степень ядерной атипии не всецело отражает биологические свойства новообразования. Отсюда и дополнительная сложность, поскольку не всегда возможно провести четкую грань между дистрофическими и неопластическими процессами и, следовательно, уточнить степень дифференцировки в сомнительных, с точки зрения оценки архитектоники, случаях.

Вопрос о критериях, по которым можно было бы определять степень злокачественности рака яичников, длительное время оставался в тени таких важных проблем, как уточнение гистогенетической принадлежности и поисков корреляции между морфологическим строением новообразований и их клиническим (в том числе, функциональным) поведением. Подтверждение вышесказанного легко можно найти во включенные в список литературы [14 – 17] широко известные монографии и руководства 60-70-х годов прошлого века (безусловно, существующих источников по данному вопросу гораздо больше, но, по мнению авторов, их перечисление не имеет существенного значения в аспекте представляемой работы).

В настоящий момент многие проблемы дифференциальной диагностики решаются при помощи иммуногистохимического исследования, а молекулярно-генетические маркеры все чаще находят свое место среди предсказательных и прогностических факторов [18, 19]. Так, было показано, что по экспрессии тех или иных биомаркеров можно вычислить риск прогрессирования заболевания или оценить выживаемость, но при этом в расчет следует брать не клиническую стадию распространения карциномы, а ее гистологическую принадлежность [20], что согласуется и с собственными результатами

моновариантного анализа (см. табл.3). Соответственно, появилась настоятельная необходимость в создании легко воспроизводимой системы по оценке злокачественности рака яичников и пересмотра сложившейся практики установления степени его морфологической дифференцировки.

К сожалению, небольшое количество наблюдений не позволило провести многовариантный анализ для больных с муцинозными, эндометриоидными, мезонефроидными и недифференцированными карциномами. Создание корректных прогностических моделей требует не только увеличения численности выборки, но и более продолжительного периода наблюдения.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Специфика клинического течения карцином яичников и трудности в определении их прогноза требуют поиска объективных критериев, позволяющих выработать оптимальную тактику ведения больных. При серозной аденокарциноме особенно важно определять степень злокачественности, поскольку снижение дифференцировки этой разновидности рака оказывает существенное влияние на прогноз. Полученные данные о возможной связи между гистологическим вариантом карциномы яичника и ее клиническим течением определяет необходимость продолжения клинико-морфологического анализа с оценкой большего числа наблюдений.

Рекомендуемые в настоящее время оперативные пособия, не включающие обязательным этапом лимфодиссекцию, нуждаются в ревизии. Только возможно полное удаление опухоли и ассоциированных с ней очагов на брюшине малого таза, петлях кишечника, в подкожно-жировой клетчатке, как и строгое соблюдение протоколов химиотерапии с применением цитостатических препаратов I линии, в перспективе позволят составить индивидуальный прогноз и своевременно скорректировать лечение.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Clinical Oncology: A Multidisciplinary Approach for Physicians and Students / Philadelphia: W.B.Saunders Company, 2001. – 972 p.
2. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И.В. Залуцкий [и др.]. – Минск : Зорны верасень, 2006. – 207 с.
3. Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями. – Минск, 2007. – 512 с.
4. Объективная оценка тяжести состояния и прогноз в хирургии / Ю.М.Гаин [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2005. – 299 с.
5. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs / Ed. F.Tavassoli, P. Devilee. – Lyon: IARC Press, 2003. – 432 p.
6. Практическая онкология: избранные лекции / Под ред.С.А.Тюляндина и В.В.Моисеенко. – Санкт-Петербург: Центр ТОММ, 2004. – 784 с.
7. Факторы прогноза в онкологии: пер. с англ. / под ред. В.Е.Кратенка. – Минск: Белорусский центр научной медицинской информации, 1999. – 332 с.
8. Энциклопедия клинической онкологии: руководство для практикующих врачей / под ред. М.И.Давыдова, Г.Л.Вышковского – Москва: ООО “РЛС 2004”, 2004. – 1536 с.
9. Опухоли женской репродуктивной системы / В. В. Баринов [и др.]; под общ. ред. М. И. Давыдова, В. П. Летягина, В. В. Кузнецова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 376 с.
10. The Role of Cytoreductive/Debulking Surgery in Ovarian Cancer / Mark T. Wakabayashi [et al] // J Natl Compr Canc Netw. – 2008. – Vol. 6, № 8. – P. 803 – 811.
11. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – СПб.: ООО Издательство Фолиант, 2002. – 542 с.
12. Лечение распространенного рака яичников / Э.А. Жаврид [и др.] // Здоровоохранение. – 1998. – №11. – С.33 – 40.
13. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction / R.E. Bristow [et al] // Gynecol Oncol. – 2007. – N104. – P. 480 – 490.
14. Глазунов М.Ф. Опухоли яичников. Медгиз. Ленинградское отделение, 1961.
15. Головин Д.И. Ошибки и трудности гистологической диагностики опухолей: (руководство для врачей). – Л.: Медицина, 1982. – С. 209-226.
16. Ashley D.J.B. Evans' histological appearances of tumours. Churchill Livingstone, 1978. – P.663-705.
17. Fox H., Langley F.A. Tumours of the ovary. London, 1976. – 312 P.



18. Gilks C.B., Ionescu D., Kalloger S.E., Köbel M., Irving J. et al. Tumor cell type can reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma // *Human Pathology*. – 2008. – Vol.39. – P. 1239-1251.
19. Tavassoli F.A., Devilee P. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press: Lyon, 2003.
20. Köbel M., Kalloger S.E., Boyd N., McKinney S., Mehl E. et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies // *PLOS Medicine*. – 2008. – Vol.5, issue 12. – e232. [www.plosmedicine.org](http://www.plosmedicine.org)