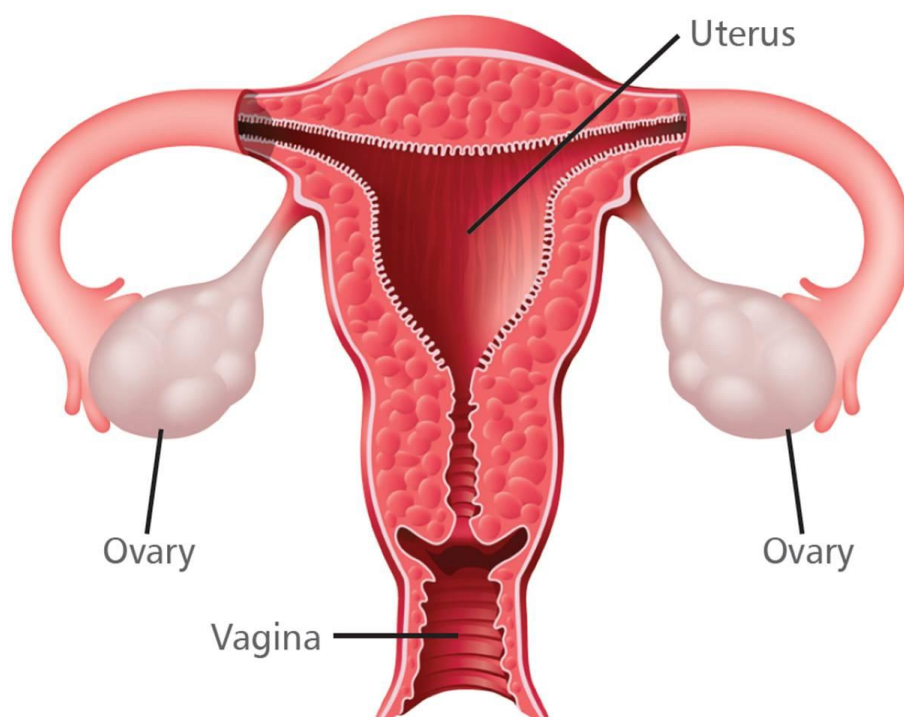


Рак яєчників



Фактори ризику раку яєчників

1. Вік старше 55 років
2. Раннє менархе
3. Пізнє менархе
4. Відсутність статевого життя
5. Первинне безпліддя – 50% РЯ лікуються від безпліддя
6. Жінки, в анамнезі яких оперативні втручання на яєчниках
7. Ановуляторні маткові кровотечі при менопаузі
8. Рання менопауза – до 45 років
9. Пізня менопауза – після 50 років
10. Генітальний ендометріоз
11. Естрогенний тип кольпоцитологічної реакції в постменопаузі
12. В анамнезі рак органів репродуктивної системи
13. Обтяжений онкоанамнез
14. Хронічні запально-гнійні процеси додатків, що не підлягають консервативній терапії

15. Множинні вузли фіброми матки
16. Жінки з рецидивуючими кистами чи кистомами
17. Ріст рівня онкомаркера СА-125 в динаміці

Етіологія

Рак яєчника (РЯ) вражає в основному жінок старшого віку і рідко зустрічається у віці до 40 років. Відзначено деякий зв'язок з гормональним фоном жінки: він більш поширений серед жінок, які ніколи не мали дітей, тоді як у жінок з великим числом вагітностей ризик захворювання навпаки нижчий. Застосування контрацептивних таблеток істотно зменшує ймовірність захворювання на РЯ: у жінок, які користувалися такими пігулками протягом більше 5 років до досягнення 30-річного віку, ризик до кінця життя знижений на 50%.

Світова статистика свідчить про те, що РЯ набагато ширше поширений в західних розвинених країнах, з майже цілковитою певністю вказуючи на існування середовищних факторів. Це підтверджується дослідженнями на жінках, які емігрували з Японії, де дуже низька захворюваність раком цієї локалізації, у США. Захворюваність починає підвищуватися серед іммігрантів другого покоління і наближається до показників, характерним для американського населення. Однак очевидного зв'язку цієї хвороби з будь-яким конкретним середовищним чинником ризику не встановлено.

Існує, мабуть, зв'язок між РЯ та молочної залози, що виражається в тому, що жінки, які страждають одним з цих захворювань, піддаються більшому ризику появи у них другого. І так само, як у випадку раку молочної залози, у розвитку РЯ певну роль іноді грає генетичний фактор, хоча він набагато менш виражений, ніж при раку молочної залози. Наявність РЯ у двох або більшого числа близьких родичів жінки спостерігається вкрай рідко. Але якщо така ситуація має місце, жінка схильна до ризику розвитку РЯ. Траплялися дослідження з оцінки значення скринінгу в плані раннього виявлення РЯ у жінок з таким підвищеним ризиком. Скринінг являє собою дослідження крові для оцінки рівнів онкомаркера СА-125, з наступним ультразвуковим скануванням черевної порожнини. Якщо рівні СА-125 і результати сканування виходять за межі норми, можна говорити про підвищений ризик РЯ. Корисний ефект скринінгу на це захворювання поки не визначений, тому його рекомендують селективний скринінг у групі жінок підвищеного ризику.

Симптоми раку яєчників

Прояви РЯ варіабельні, що пояснюється різноманіттям морфологічних форм захворювання. При локалізованих формах РЯ симптоматика, як правило,

відсутня. У молодих жінок РЯ може клінічно маніфестувати з раптового болювого синдрому, викликаних перекрут ніжки пухлини або перфорації її капсули.

Активізація проявів РЯ розвивається у міру розповсюдження пухлинного процесу. Відбувається наростання нездужання, слабкості, втомлюваності, субфебрилітету; погіршення апетиту, функції ШКТ (метеоризм, нудота, запори); поява дизуричних явищ.

При ураженні очеревини розвивається асцит; в разі метастазів у легені – пухлинний плеврит. У пізніх стадіях наростає серцево-судинна і дихальна недостатність, розвиваються набряки нижніх кінцівок, тромбози. Метастази при РЯ, як правило, виявляються в печінці, легенях, кістках.

Серед злоякісних пухлин яєчників зустрічаються гормонально-активні та епітеліальні. Гранульозоклітинний РЯ – фемінізуюча пухлина, яка сприяє передчасному статевому дозріванню дівчаток та відновлення маткових кровотеч у пацієток в менопаузі. Маскулізуючі пухлини – аденобластома, навпаки, призводять до гірсутизму, зміни фігури, зменшенню грудей, припинення менструацій.



Клініка.

У більшості випадків клінічна симптоматика злоякісних пухлин яєчників на ранніх стадіях дуже схожа з картиною доброякісних пухлин. Невеликі, рухливі пухлини виявляються випадково, не викликаючи ніяких суб'єктивних відчуттів. Менструальний цикл зазвичай не порушений навіть при двосторонньому ураженні яєчників. Лише тоді, коли пухлина досягає

великих розмірів і починає тиснути на сусідні органи, з'являються скарги та почуття повноти й тиску в нижніх відділах живота, запори, утруднене сечовипускання, а також на болі. Здавлення вен тазу викликає набряки ніг і тромбози.

Одним із частих ускладнень при рухливих пухлинах яєчника є перекрути її ніжки, що викликає картину гострого живота (сильні болі, нудота, блювота, частий пульс, нерідко колапс). У випадках розриву кістозної пухлини вміст її виливається в черевну порожнину. При нагноївшійся кісті це веде до перитоніту. Розрив псевдомуцинозної кісти може викликати утворення множинних, вражаючих всю черевну порожнину слизових кист (псевдоміксоматоз очеревини), а розрив злоякісної папілярної цистаденоми призводить до дисемінації процесу по очеревині.

Обстеження включає:

- гінекологічний ректовагінальний огляд;
- УЗД органів черевної порожнини, органів малого тазу;
- гістологічне дослідження матеріалу, отриманого при діагностичному вишкрібанні порожнини матки і цервікального каналу;
- рентгенологічне дослідження органів грудної клітки;
- обстеження органів ШКТ з метою виключити метастатичний характер уражених яєчників (ФГДС або рентгенологічне дослідження шлунка, колоноскопія або ірігоскопія);
- цистоскопія;
- комп'ютерна томографія чи МРТ (у випадках проблеми при визначенні поширення процесу за результатами УЗД і інших методів);
- хворим до 30 років необхідно визначити бета-хоріонічний гонадотропін і альфа-фетопротеїн.
- Лапароцентез з цитологічним дослідженням асцитичної рідини при вираженому асциті.

Обов'язкові наступні лабораторні дослідження:

- загальний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів;
- біохімічний аналіз крові, який включає визначення загального білка, сечовини, креатиніну, білірубіну, глюкози крові;
- визначення стану згортальної системи крові (коагулограма);
- загальний аналіз сечі;
- ЕКГ;
- серологічні дослідження крові (на RW, резус – фактор, групу крові, HbSAg);

- визначення рівня СА-125, HE-4, індекс ROMA,PEA,АФП.

Визначення СА 125 в сироватці крові широко застосовується в якості маркера при підозрі на епітеліальний рак яєчників і для первинної прогностичної оцінки ступеня поширеності пухлини. Специфічність даного тесту складає 98,5% для жінок старше 50 років, але знижується до 94,5%, для жінок молодше 50 років (таким чином, має низьке прогностичне значення).

- ультразвукова сонографія являється важливим методом діагностики. Явними ознаками розповсюдженого раку яєчників являється наявність пухлинних утворів в області яєчників, з солідними і кистозними компонентами, інколи зустрічаються внутрішні перегородки і/або септи, асцит або ознаки метастазування по очеревині.
- магнітно-резонансна томографія (МРТ) або позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) , дають додаткову інформацію, але не являються абсолютно необхідними дослідженнями при проведенні передопераційної оцінки в рутинній практиці.

При сумнівних результатах по даним УЗД, використання МРТ підсилює специфічність методу візуалізації, тим самим знижує частоту втручань при доброякісних новоутворах. КТ використовується для діагностики і планування лікування при розповсюдженому РЯ. Використання ПЕТ / КТ не рекомендується для діагностики первинного РЯ у жінок в постменопаузі в зв'язку з великою кількістю неправдиво позитивних результатів.

Патологічна анатомія.

Пухлини яєчника діляться на доброякісні, пограничні та злоякісні, а серед останніх виділяють первинні й метастатичні. Яєчники є частою локалізацією метастазів раку молочної залози, тіла матки, шлунка та товстої кишки, так звані пухлини Крукенберга. У жодному органі людини не існує такого гістогенетичного різноманіття пухлин, як у яєчнику.

До злоякісних епітеліальних пухлин відносять наступні гістологічні типи:

- серозна карцинома;
- ендометріальна карцинома;
- муциозна карцинома;
- світлоклітинна карцинома;
- пухлина Бренера;
- перехідно-клітинна карцинома;
- плоскоклітинна карцинома;
- змішана епітеліальна карцинома;
- недиференційована карцинома

Герміногенні пухлини :

- дизгермінома
- недизгермінома (пухлина жовчного міхура, ембріональна карцинома, змішані)
- тератоми (незріла тератома, зріла тератома)
- монодермальна тератома і соматичного типу пухлини, пов'язані з тератомами (стромальні пухлини яєчників, нейроектодермальні пухлини і інші)

Рідкісні пухлини: саркома (карциносаркома яєчників) і нейроендокринні пухлини яєчників (дрібноклітинна і крупноклітинна карцинома яєчників).

Нейроендокринна карцинома яєчників (дрібноклітинний і великоклітинний рак яєчників і карциноїди яєчників)

За останніми даними їх потрібно відносити до нейроендокринних пухлин (НЕП) відзначаються експресією хоча б одного нейроендокринного маркеру, таких як хроматогранин, синаптофізин, нейроспецифічна енолаза.

Дрібноклітинний і крупноклітинний РЯ характеризується агресивним протіканням, по гістологічній характеристиці схожий до дрібноклітинного раку легень. При гіперкальцимічному типі дрібноклітинного РЯ часто зустрічається гіперкальціємія, гіпонатріємія і затримка рідини. Карциноїди являються високодиференційованими нейроендокринними пухлинами і менш агресивні. Часто карциноїди яєчників плутають з метастазами в яєчники при первинному ураженні гастроінтестинального тракту. При наявності карциноїдного синдрому призначають аналоги соматостатина.

Карциносаркоми яєчників

Це рідкісний варіант злоякісних новоутворень яєчників, на долю котрих припадає не більше 2-4%, складаючи групу пацієнтів з поганим прогнозом. При карциносаркомі яєчників, так як і при карциносаркомі матки, важливим являється і визначення в післяопераційному матеріалі співвідношення епітеліального і мезенхімального компонента. При перевазі епітеліального компонента лікування повинно бути схожим до лікування РЯ (хіміотерапія препаратами платини і таксани), а при перевазі мезенхімального компоненту, лікування потрібне бути схожим до саркоми (в схеми хіміотерапії потрібно включати цисплатин, іфосфамід, доксорубіцин).

Пухлини з статевих клітин

від 2 до 3% всіх випадків РЯ припадає на частку пухлин з статевих клітин, які дуже схожі з пухлинами яєчок. Вони частіше зустрічаються у молодих жінок. Існує три основних типи таких утворень: пухлини ендодермального синуса, тератоми і дисгерміноми. Перші два типи дуже схожі на тестикулярні тератоми, тому при їх лікуванні дотримуються одних і тих же принципів. Вони відрізняються дуже швидким ростом і проростанням в інші органи. На ранніх стадіях хвороби їх можна лікувати тільки хірургічними методами або ж за допомогою хіміотерапії, що передбачає застосування цисплатину в поєднанні з іншими препаратами, наприклад етопозидом і блеоміцином. Так само як і у випадку тестикулярних тератом, прогноз при наявності таких пухлин дуже хороший, і багато хворих виліковуються навіть при пізніх стадіях.

Дисгерміноми дуже чутливі до радіоактивного випромінювання, тому минулого стандартним методом їх лікування була радіотерапія. Однак радіотерапія яєчників призводить до незворотнього припинення їх функції. Якщо рак перебуває на дуже ранній стадії і вражає тільки один яєчник, лікування можна досягти за допомогою хірургічного видалення ураженого яєчника зі збереженням другого. Нещодавно були отримані сприятливі результати хіміотерапії, при цьому її впливу на фертильність не відзначено.

Пухлини з зернистих клітин

Ці утворення являють собою повільно зростаючі пухлини, що складаються з клітин, які мають здатність продукувати естроген. Вони зустрічаються переважно у жінок, що не досягли менопаузи. Лікування зазвичай проводять хірургічним шляхом, іноді з подальшою радіотерапією, якщо неможливо повністю видалити пухлину. Вони також піддаються хіміотерапії; лікування цисплатином іноді призводить до повної ремісії. Оскільки ці пухлини ростуть дуже повільно, рецидив у багатьох випадках може наступити лише через багато років.

Змішані мюлеровські пухлини

Ці утворення можуть розвиватися як первинні пухлини яєчників. У таких випадках вони бувають подібні з більш поширеними змішаними мюлеровськими пухлинами матки.

Карцинома фаллопієвих труб

Ці ракові утворення дуже схожі на пухлини яєчників. Лікування полягає насамперед в хірургічній операції (ті ж процедури, що і при раку яєчника), певний ефект у занедбаних стадіях захворювання дає хіміотерапія.

Класифікація раку яєчників:

Первинний РЯ відразу розвивається в залозі. За своїм гістотипом первинні пухлини є епітеліальними утвореннями папілярної або залозистої будови, рідше розвиваються з клітин покривного епітелію. Первинний РЯ частіше має двохсторонню локалізацію; щільну консистенцію і горбисту поверхню; зустрічається переважно у жінок до 30 років.

На частку вторинного РЯ доводиться до 80% клінічних випадків. Розвиток даної форми раку відбувається із серозних, тератоїдних або псевдомуцинозних кист яєчників. Серозні цистаденокарциноми розвиваються у віці 50-60 років, муцинозні – після 55-60 років. Вторинні ендометріюїдні цистаденокарциноми зустрічаються у молодих жінок, які зазвичай страждають безпліддям.

Метастатичне ураження яєчників розвивається в результаті поширення пухлинних клітин гематогенним, імплантаційним, лімфогенним шляхами з первинних осередків при раку шлунка, молочної залози, матки, щитовидної залози. Метастатичні пухлини яєчників характеризуються швидким ростом і несприятливим перебігом, зазвичай вражають обидва яєчники, рано дисемінують по очеревині малого тазу. Макроскопічно метастатична форма РЯ має білуватий колір, горбисту поверхню, щільну або тістувату консистенцію.

У клінічній практиці РЯ оцінюється у відповідність до критеріїв FIGO (стадії I-IV) і TNM (поширеність первинної пухлини, регіонарних та віддалених метастазів).

TNM	FIGO	Показники
TX		Недостатньо даних для оцінки первинної пухлини
T0		Первинна пухлина не визначається
Tis	0	Преінвазивна карцинома (carcinoma in situ)
T	I	Пухлина обмежена яєчниками
T1a	IA	Пухлина обмежена одним яєчником, капсула не пошкоджена, немає пухлинних розростань на поверхні

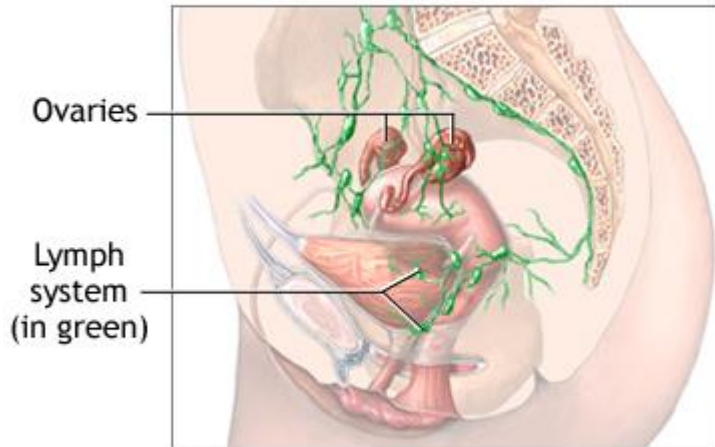
		яєчника, немає злжкєсних клїтин в асцитичнїй рїдинї або змивах з черевнїй порожнини.
T1b	IB	Пухлина обмежена двома яєчниками, їх капсули не пошкодженї, немає пухлинних розростань на поверхнї яєчникїв, немає злжкєсних клїтин в асцитичнїй рїдинї чи змивах з черевнїй порожнини.
T1c	IC	Пухлина обмежена одним або двома яєчниками ї супроводжується будь-яким їз наступних факторїв: розрив капсули, наявнїсть пухлинних розростань на поверхнї яєчникїв, наявнїсть злжкєсних клїтин в асцитичнїй рїдинї або змивах черевнїй порожнини.
T2	II	Пухлина уражає один або два яєчники з поширенням на малий таз.
T2a	IIA	Вростання ї/або метастазування в матку ї/або в одну або двї труби, немає злжкєсних клїтин в асцитичнїй рїдинї або змивї з черевнїй порожнини.
T2b	IIB	Розповсюдження на їншї тканини тазу, немає злжкєсних клїтин в асцитичнїй рїдинї або змивї з черевнїй порожнини.
T2c	IIC	Розповсюдження в межах тазу з наявнїстю злжкєсних клїтин в асцитичнїй рїдинї або змивах з черевнїй порожнини.
T3i/або N1	III	Пухлина вражає один або два яєчники з мїкроскопїчним ураженням внутрїшньочеревними метастазами за межами ї/або метастазами в рїонарнї лїмфатичнї вузли.
T3a	IIIA	Мїкроскопїчне ураження внутрїшньочеревними метастазами за межами тазу.
T3b	IIIB	Макроскопїчнї внутрїшньочеревнї метастази за межами тазу до 2 см включно в найбїльшому вимїрї.
T3 i/або N1	IIIC	Внутрїшньочеревнї метастази за межами тазу бїльше 2 см в бїльшому вимїрї ї/або метастази в рїонарних лїмфатичних вузлах .
M1	IV	Вїддаленї метастази (виключаючи внутрїшньочеревнї метастази). Примїтка: метастази в капсулї печїнки класифїкуються як стадїя III, метастази в паренхїмї печїнки класифїкуються як M1/стадїя IV. При виявленнї в плевральнїй рїдинї ракових клїтин процес класифїкують як M1/стадїя IV.

Метастазування.

Метастазування зазначених форм РЯ вїдбувається в черевнїй порожнинї (по очеревинї, у чеpecь), їнодї в заочеревиннї лїмфатичнї вузли. Може розвиватися метастатичнїй асцит, плеврит. Вїдносно рїдко виникають метастази в печїнку, легенї, їншї органи. Рецидив РЯ частїше локалізується

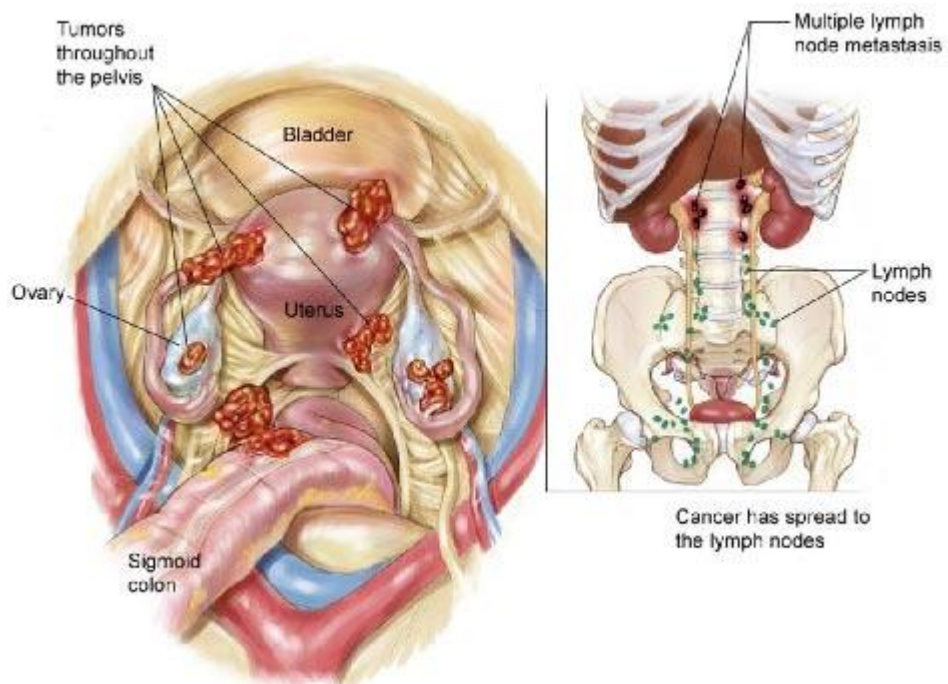
в ділянці малого тазу. Можливе виникнення метастазів у заочеревинних лімфатичних вузлах і легенях через багато років після операції.

Ovarian cancer is difficult to diagnose until it has spread via the lymph system or by direct extension to other organs or tissues



ADAM.

Stage IIIC Cancer



Профілактика:

- лікування безпліддя і синдрому полікістозних яєчників;
- застосування комбінованих протизаплідних засобів, які містять естрогени і прогестерони протягом 5 років, знижує ризик виникнення раку яєчників;
- народження однієї дитини і більше, разом з годуванням грудьми, також знижує ризик виникнення РЯ;
- при наявності РЯ у кровних родичів і визначенні мутації в одному з двох генів BRCA1 чи BRCA2, можливе профілактичне видалення матки з додатками, що на 95% знижує ризик виникнення раку яєчників;

У постопераційному періоді пацієнтки потрібно систематичне спостереження у гінеколога-онколога, попередження розвитку посткастраційного синдрому. У профілактиці РЯ суттєва роль відводиться своєчасно виявлення доброякісних пухлин залоз, онкопрофілактичеськім оглядам, зниженню впливу несприятливих факторів.

Ризик розвитку злоякісних пухлин різних локалізацій у носіїв мутацій генів BRCA1 і BRCA2

Мутації гену BRCA1	<ul style="list-style-type: none">- Рак молочної залози – 35-85%- Рак вторинної молочної залози – 40-60%- Рак яєчників – 20-60%- Рак простати – до 7%- Пухлини в складі сімейного ракового синдрому – 45%
Мутації гену BRCA2	<ul style="list-style-type: none">- Рак молочної залози – 35-85%- Рак яєчників – до 27%- Рак грудної залози у чоловіків – 7%- Підвищений ризик розвитку раку інших локалізацій: підшлункової залози, шлунка, простати, гортані, меланоми.

Прогноз

Прогноз пацієнток з субоптимальною циторедуктивною операцією залишається невтішним. В випадках, коли неможливо виконати оптимальну

циторедуктивну операцію, може бути виконано проміжне хірургічне втручання; факт зменшення розповсюдженості захворювання і задовільні показники загальної виживаності були продемонстровані в деяких ретроспективних дослідженнях.

Приблизно в 15% випадків епітеліальний рак ячників діагностується на IV стадії хвороби. В цілому, медіана тривалості життя пацієнтів з IV стадією хвороби складає 15-23 місяці, а можливість 5 річної виживаючості – 20%.

У 75-85% РЯ діагностується на III- IV стадії.

Принципи динамічного спостереження після проведення первинного лікування

Принципи динамічного спостереження за хворими на РЯ після проведеного первинного лікування до кінця не визначені. Результати об'ємного міжнародного дослідження MRC OV-05 продемонстрували відсутність необхідності ретельного інструментального обстеження хворих з метою максимально раннього виявлення рецидиву. Доцільний початок хіміотерапії другої лінії при появі клінічних симптомів у хворих. Ранній початок хіміотерапії другої лінії, наприклад, при виникненні маркерного рецидиву, не збільшує тривалість життя, але погіршує її якість в зв'язку з виникненням побічних ефектів. З іншої сторони можлива користь від оптимально виконаних циторедукцій при виникненні рецидиву у хворих, котрим раніше виконана оптимальна циторедуктивна операція і тривалість безплатинового інтервалу після закінчення хіміотерапії склала більше 1 року.

Диспансеризація

- Динамічне спостереження після первинного лікування до кінця не визначено і повинно включати ретельний збір анамнезу, загальний огляд і обстеження малого тазу з періодичністю 1 раз в 3 місяці на протязі перших двох років, 1 раз в 4 місяці протягом третього року, 1 раз в 6 місяців протягом 4 і 5 років або до прогресування захворювання.
- Дослідження показників онкомаркера СА 125 під час хіміотерапії використовується для оцінки ефективності проведеного лікування. Відповідно критеріям GGIG, прогресування або рецидив хвороби встановлюється при виявленні послідуєчого росту значення маркера Са 125 в сироватці крові. Прогресування хвороби повинно бути підтверджено двома підвищеними значеннями маркера СА 125, визначеним з інтервалом в один тиждень. Датою маркерного прогресування рахується дата вперше зареєстрованого підвищення СА 125. Оцінка хвороби по змінам маркера СА 125 не може бути проведена у пацієток, що отримують мишині антитіла і при виконанні хірургічних і медичних втручань, що зачіпають очеревину і плевру протягом 28 днів до дати аналізу. Після того, як було доказано прогностичне значення маркера СА 125 для виявлення рецидиву,

визначення його в сироватці крові стало активно використовуватися в період динамічного спостереження після завершення хіміотерапії.

В випадку раннього виявлення рецидиву хвороби по показнику онкомаркера, пацієнтам часто починають лікування при відсутності клінічних ознак захворювання, однак питання про ефективність такої терапії залишається відкритим.

- Немає переваг в ранньому визначенні значення онкомаркера СА 125 для виявлення рецидиву. Навіть при виявленому рості маркера, хіміотерапію слід починати тільки при появі клінічних симптомів рецидиву хвороби (І). однак важко інформувати жінок про вибір тактики динамічного спостереження і мати на увазі той факт, що ріст маркера СА 125 може відображати наявність потенційно резектабельних макроскопічних рецидивів.
- КТ слід виконувати при наявності клінічних і лабораторних (підвищення СА 125) при знаків прогресування хвороби. ПЕТ-КТ може бути більш інформативним методом в порівнянні з КТ для виявлення вогнищ хвороби, особливо ураженням лімфатичних вузлів, метастазів по очеревині і вогнищ по капсулі печінки. При плануванні хірургічного лікування, ПЕТ дозволяє більш точно виявити потенційних кандидатів для проведення вторинного хірургічного втручання.

Спостереження, терміни і об'єм обстеження

Протягом перших двох років – кожні 3 місяці.

3-й рік – кожні 4 місяці.

4-й, 5-й роки – кожні 6 місяців, далі – щорічно.

Обстеження включає загальний аналіз крові, визначення рівня СА-125, гінекологічний ректовагінальний огляд, за показаннями УЗД органів черевної порожнини і малого тазу, комп'ютерну томографію, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки.