

## ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ ПЕРВИЧНОМ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

### PROGNOSTIC FACTORS IN PRIMARY DISSEMINATED OVARIAN CANCER

*M. Candekova*

**Summary.** Introduction. Today, little is known about factors that predict the survival of patients with ovarian cancer (OC). Objective: To evaluate the survival rates of patients with ovarian cancer, depending on the clinical characteristics and features of treatment. Materials and methods: The data of a comprehensive clinical examination of 132 patients with advanced ovarian cancer were analyzed (mean age —  $57.6 \pm 9.8$  years). All patients underwent a comprehensive examination aimed at clarifying the diagnosis, determining the prevalence of a primary tumor, regional or distant metastases, determining indications for therapy and the extent of surgical intervention, identifying complications and concomitant pathology. Results: It was found that the disease stage plays an important role in relation to the prognosis of the disease in the examined patients, at the same time, the histological type did not matter, probably due to the fact that the majority of patients had one type of tumor — serous and a larger contribution to the indicator degree of differentiation. The presence of metastasis turned out to be important, and the prognosis changed depending on localization. More favorable is the primary treatment in the optimal volume. Conclusion: the identification of factors that contribute to the survival of patients will allow choosing the best treatment options, which will further contribute to improving the quality of life and prognosis of these patients.

**Keywords:** ovarian cancer, survival, prognostic factors, surgical treatment.

**Цандекова Мариэтта Рафаэловна**  
Аспирант, Алтайский государственный  
медицинский университет  
tsandekovamari@mail.ru

**Аннотация.** Актуальность. На сегодняшний день мало что известно о факторах, которые прогнозируют выживаемость пациентов при раке яичников (РЯ). Цель исследования: Оценить показатели выживаемости больных раком яичника в зависимости от клинических характеристик и особенностей лечения. Материалы и методы: Проанализированы данные комплексного клинического обследования 132 больных распространенным раком яичников (средний возраст —  $57,6 \pm 9,8$  лет). Все пациентки прошли комплексное обследование, направленное на уточнение диагноза, определение распространенности первичной опухоли, регионарных или отдаленных метастазов, определение показаний к терапии и объема оперативного вмешательства, выявление осложнений и сопутствующей патологии. Результаты: Было установлено, что важную роль в отношении прогноза заболевания у обследованных пациенток играет стадия заболевания, в то же время гистологический тип значения не имел, вероятно это связано с тем, что большинство пациентов имело один тип опухоли — серозный и больший вклад в показатель вносила степень дифференцировки. Важным и оказалось наличие метастаз, при этом прогноз менялся в зависимости от локализации. Более благоприятным является первичное лечение в оптимальном объеме. Заключение: выявление факторов, обуславливающих выживаемость пациентов позволит выбирать оптимальные варианты лечения, что в дальнейшем будет способствовать улучшению качества жизни и прогноза этих больных.

**Ключевые слова:** рак яичника, выживаемость, прогностические факторы, хирургическое лечение.

#### Актуальность

**Н**есмотря на относительно высокий уровень 5-летней выживаемости больных раком яичника (РЯ) (до 90% в экономически развитых странах), в ряде стран эта опухоль занимает лидирующую позицию среди причин смерти от онкологических заболеваний у женщин [2, 4; 7; 11].

На сегодняшний день достигнуты определенные успехи в выявлении факторов, предсказывающих риск развития и реакцию на терапию РЯ, однако, мало что известно о факторах, которые прогнозируют выживаемость пациентов [14]. Поэтому исследования в данном направлении весьма актуальны.

#### Цель исследования

Оценить показатели выживаемости больных раком яичника в зависимости от клинических характеристик и особенностей лечения.

**Материалы и методы:** Работа выполнена в Алтайском филиале ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБОУ АГМУ Минздрава России и ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края за период с 2007 по 2016 г. Проанализированы данные комплексного клинического обследования 132 больных распространенным раком яичников (II–IV стадии по классификации FIGO [5]. Все пациентки, включенные

Таблица 1. Распределение пациенток по возрастным группам

Возрастная группа, лет	Абс. число	%
Моложе 45	12	9,1
От 45 до 54	34	25,8
От 55 до 64	56	42,4
От 65 до 74	23	17,4
75 и старше	7	5,3

Таблица 2. Распределение пациенток по гистологическому типу аденокарциномы

Гистологический тип	Абс. число	%
Серозная	106	80,3
Муцинозная	4	3,0
Эндометриоидная	14	10,6
Светлоклеточная	2	1,5
Смешанная	5	3,8
Недифференцированная	1	0,8

в исследование, обследованы по единому плану: производилось комплексное обследование, направленное на уточнение диагноза, определение распространенности первичной опухоли, регионарных или отдаленных метастазов, определение показаний к терапии и объема оперативного вмешательства, выявление осложнений и сопутствующей патологии.

В работу были включены 132 женщины, у которых был диагностирован рак яичника. Средний возраст пациенток составил  $57,6 \pm 9,8$  лет.

Критериями включения в данное исследование были:

- ◆ возраст пациенток >18 лет;
- ◆ гистологически/цитологически доказанный рак яичников II–IV стадии (по классификации FIGO);
- ◆ подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- ◆ общее удовлетворительное состояние больных — статус по шкале ECOG от 0 до 2;
- ◆ отсутствие выраженной сопутствующей патологии в стадии декомпенсации;
- ◆ отсутствие нарушений печеночной функции: <2,5 значений верхней границы нормы уровней активности ферментов АСТ/АЛТ (ВГН) при отсутствии метастазов в печени и <5 ВГН при наличии метастазов в печень;
- ◆ отсутствие нарушений функции почек (креатинин 60–115 мкмоль/л);
- ◆ уровень тромбоцитов более  $100 \times 10^9$ /л;
- ◆ отсутствие других злокачественных опухолей в анамнезе;
- ◆ отсутствие метастатического поражения головного мозга.

Критериями исключения были следующие

- ◆ наличие других злокачественных опухолей;
- ◆ наличие в анамнезе серьезной сопутствующей патологии, которая может существенно повлиять на ход лечения и его результаты;
- ◆ отсутствие морфологической верификации РЯ;
- ◆ наличие метастатического поражения головного мозга на момент установления диагноза.

Все пациентки, включенные в исследование, обследованы по единому плану: производилось комплексное обследование, направленное на уточнение диагноза, определение распространенности первичной опухоли, регионарных или отдаленных метастазов, определение показаний к терапии и объема оперативного вмешательства, выявление осложнений и сопутствующей патологии.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программ STATISTICA v.10.0, MedCalc software Vvba v.12.6.1.0, MS Excel 7.0. Достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Оценка распределения пациенток по возрастным группам продемонстрировала, что подавляющее большинство было в возрасте от 45 до 74 лет, что соответствует литературным данным (табл. 1) [6; 11].

Более чем у половины больных (75 больных, 55,8%) РЯ был диагностирован в III стадии. У 42 (31,8%) пациенток выявлена IV стадия заболевания. II стадия опухоли была выявлена лишь в 11,4% случаев (15 женщин).

Таблица 3. Распределение пациенток по наличию отдаленного метастазирования

Локализация метастазов	Абс. число	%
Всего пациенток с отдаленными метастазами в том числе	67	50,8
Печень	20	15,2
Легкие	7	5,3
Плевра	18	13,6
Сочетанное метастатическое поражение	27	20,5

Оценка гистологического типа опухоли показала, что у абсолютного большинства больных (у 106 человек) была выявлена серозная опухоль (80,3%). На втором месте по частоте была эндометриодная опухоль (у 14 больных, 10,6%). Встречаемость остальных типов не превышала 5% (таблица 2).

При анализе степени дифференцировки опухоли пациенток установлено, что чаще всего отмечалась низкая ее степень (у 71 больной, 53,8%). На втором месте по частоте были опухоли с умеренной степенью дифференцировки (у 38 пациенток, 28,8%). У 23 женщин (17,4%) была отмечена высокая степень дифференцировки опухоли.

Медиана максимального размера яичника у обследуемых женщин составила, по данным ультразвукового исследования, 9,4 (Q25–3,8; Q75–28,5) мм.

Частота выявления поражения брюшины у обследуемых больных составила 78,8% — 104 случая. У 98 женщин (74,2%) было выявлено поражение большого сальника. Поражение забрюшинных узлов было выявлено только в 25 случаях (18,9%). У 95 пациентов (72,0%) были установлены сочетанные поражения брюшины, сальника и забрюшинных лимфатических узлов.

Общая частота отдаленного метастазирования у обследуемых больных РЯ была на уровне 50,8% — 67 случаев (таблица 3). При этом наиболее часто встречалось сочетанное — у 27 пациенток (20,5% случаев). При поражении одного органа у большинства пациенток страдала печень — (20 пациенток — 15,2% случаев).

Наличие асцита было установлено в 85 случаях (64,4%), а у 47 пациенток (35,6%) асцит не наблюдался.

Анализ состояния обследуемых больных РЯ показал, что перед началом проведения лечения у абсолютного большинства пациенток значения статуса ECOG соответствовали 0–1 — в 114 случаях (86,4%). У 18 женщин (13,6%) пациенток значение ECOG-статуса соответствовало 2.

Полученные клинические данные были проанализированы с позиций выживаемости.

Отмечено, что возраст существенно не влиял на уровень одногодичной выживаемости до прогрессирования (ВДП). Значения показателя составили у пациенток моложе 55 лет — 69,6%, в группе женщин 55 лет и старше — 58,7%, статистически значимых отличий не было выявлено ( $p > 0,05$ ). Медиана выживаемости у больных РЯ моложе 55 лет составила 25,3 (5,1; 42,7) мес, у пациенток 55 лет и старше — 21,5 (3,8; 36,2) мес. Статистически значимых различий между рассматриваемыми группами в зависимости от возраста не было ( $p > 0,05$ ).

Сравнение выживаемости в зависимости от стадий опухоли показало значимое влияние последней. Уровень одногодичной ВДП составил у пациенток со стадиями II A, B и III A, B — 81,5%, а в группе женщин со стадиями заболевания III C, IV был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) — 48,7%. Медиана выживаемости у больных со стадиями II A, B и III A, B была на уровне 32,1 (7,4; 57,2) мес, в группе пациенток со стадиями III C, IV значение этого показателя было в 2 раза ниже — 15,7 (2,6; 39,3) мес, что было статистически значимо ниже, чем в первой группе ( $p < 0,05$ ).

Гистологический тип опухоли значимо не влиял на уровень одногодичной ВДП, значения этого показателя составили в группе с серозной аденокарциномой 63,3%, у женщин с остальными типами опухоли — 57,1%, статистически значимых отличий при этом выявлено не было. Значение медианы выживаемости у обследуемых больных РЯ с серозной аденокарциномой составило 30,5 (9,3; 52,8) мес, в группе пациенток с остальными типами опухоли уровень ВДП составил 28,6 (6,4; 46,3) мес, ( $p > 0,05$ ).

Выживаемость пациенток с различной степенью дифференцировки различалась. Выживаемость в группе женщин с высокой степенью дифференцировки опухоли составила 82,6%, при остальных типах дифференцировки опухоли показатель был достоверно ниже — 57,8% ( $p < 0,05$ ).

Медиана выживаемости у обследуемых больных РЯ с высокой степенью дифференцировки опухоли составила 30,4 (8,4; 54,5) мес, в группе пациенток с остальными типами дифференцировки опухоли значение данного параметра было — 23,2 (4,0; 41,5) мес, ( $p > 0,05$ ).

Наличие метастазов значимо не влияло на уровень одногодичной выживаемости до прогрессирования заболевания больных РЯ, значения этого показателя в группе без метастазов и с их наличием составили, соответственно, 65,2% и 55,0%.

Медиана выживаемости больных РЯ при отсутствии метастазов была на уровне 27,2 (7,9; 46,4) мес, тогда как при наличии метастазов уровень ВДП был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) — 10,6 (2,7; 21,5) мес.

Одногодичная выживаемость больных РЯ в зависимости от поражения забрюшинных лимфатических узлов составила 48,0% в группе с наличием такого поражения, у женщин с отсутствием поражения лимфоузлов показатель был достоверно выше — 65,4%. ( $p < 0,05$ ).

Значение медианы выживаемости у больных РЯ с поражением забрюшинных лимфоузлов было 11,8 (3,9; 34,7) мес, в то время как у пациенток с отсутствием этого признака ВДП была достоверно выше — 21,6 (6,0; 48,9) мес, ( $p < 0,05$ ).

Выживаемости больных РЯ при наличии метастазов в печени была достоверно ниже по сравнению с теми пациентками, у кого они отсутствовали — 45,0% и 65,2%, соответственно.

Медиана выживаемости у больных РЯ с метастазами в печень составила 23,7 (4,9; 42,3) мес, при их отсутствии — 32,6 (7,7; 58,2) мес, при этом статистически значимых различий не было выявлено ( $p > 0,05$ ).

Анализ показателей выживаемости больных РЯ в зависимости от наличия метастазов в легкие показал, что уровень одногодичной ВДП при наличии такого поражения составил лишь 14,3%, при отсутствии показатель был достоверно выше ( $p < 0,05$ ) — 64,8%.

Медиана выживаемости у больных РЯ с метастазами в легкие составила 7,4 (2,7; 12,2) мес, а у пациенток с их отсутствием — значение показателя было существенно выше ( $p < 0,05$ ) — 23,3 (5,8; 55,2) мес.

Сравнение выживаемости пациенток в зависимости от объема выполненной операции свидетельствовало о существенном влиянии фактора. Одногодичная ВДП больных, у которых выполнялся оптимальный объем хирургического вмешательства, была на уровне 68,5 мес, тогда как в группе больных с неоптимальным объемом циторедуктивной операции значение данного показателя было достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) — 47,8%.

Медиана выживаемости больных РЯ, у которых было произведено хирургическое лечение в оптималь-

ном объеме, составила 25,1 (8,9; 55,2) мес, у пациенток, которым был выполнен неоптимальный объем вмешательства значение показателя было в 2,3 раза ниже ( $p < 0,05$ ) — 11,0 (4,1; 42,8) мес.

Сопоставление данных о выживаемости больных РЯ в зависимости от первичного или промежуточного хирургического лечения также показало наличие выраженных различий. Годичная ВДП пациенток, которым было произведено первичное хирургическое вмешательство, составила 64,1 мес, тогда как при выполнении промежуточного лечения ее уровень был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) — 37,0%.

Медиана выживаемости пациенток, которым выполнялось первичное хирургическое лечение, была на уровне 25,4 (7,4; 48,5) мес, в то время как в другой группе больных значение данного показателя было существенно ниже ( $p < 0,05$ ) и составило 10,6 (3,5; 28,5) мес.

Анализ выживаемости обследуемых в зависимости от уровня СА 125 до начала лечения свидетельствовал, что годичная ВДП пациенток, у которых концентрация маркера была ниже 220 Е/мл, составила 75,0%. У больных с более высокими значениями СА125 показатель выживаемости был значимо ниже ( $p < 0,05$ ) — 56,5%.

Медиана данного параметра у пациенток с низкими концентрациями СА125 составила 28,5 (7,2; 40,4) мес, тогда как у больных с уровнями маркера выше 220 Е/мл значение показателя было достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) — 16,8 (4,7; 31,7) мес.

Оценка выживаемости обследуемых в зависимости от уровня СА 125 после проведенного лечения показала, что уровень ВДП пациенток с концентрациями маркера ниже 15 Е/мл составил 70,7%. У больных с более высокими значениями СА125 показатель выживаемости был существенно меньше ( $p < 0,05$ ) — 50,9%.

Медиана выживаемости до прогрессирования заболевания у пациенток с уровнями СА125 после лечения менее 15 Е/мл составила 30,7 (8,2; 52,1) мес, в то время как у больных с уровнями маркера выше 15 Е/мл значение данного показателя было в 2,3 раза меньше ( $p < 0,05$ ) и составило 13,5 (3,5; 35,7) мес.

## Обсуждение

В настоящее время большинство исследователей рассматривают поиск количественных критериев оценки прогноза и эффективности лечения опухолей, в том числе РЯ, в качестве одного из наиболее перспективных направлений развития онкологии [1; 8; 10].

Согласно литературным данным, предпринимаются попытки рассматривать в качестве таковых следующие факторы [3; 9; 12; 15; 16]:

- ◆ факторы, связанные с больным (возраст, общее состояние организма, антропометрические характеристики, наличие сопутствующих заболеваний, результаты клинического обследования пациента).
- ◆ факторы, связанные с биологией опухоли (размер, форма, гистологический тип, стадия дифференцировки, наличие метастазов).
- ◆ лабораторные показатели:
- ◆ опухолевые маркеры (CA-125),
- ◆ факторы апоптоза и пролиферации (Ki-67, p53)
- ◆ генетические характеристики (мутация генов BRCA1, BRCA2, p53),
- ◆ ряд биохимических показателей.

Полученные нами данные согласуются с представленными в литературе результатами. Так, нами было установлено, что важную роль в отношении прогноза заболевания у обследованных пациенток играет стадия заболевания, в то же время гистологический тип значения не имел, вероятно это связано с тем, что большинство

пациентов имело один тип опухоли — серозный и большой вклад в показатель вносила степень дифференцировки. Важным и оказалось наличие метастаз, при этом прогноз менялся в зависимости от локализации.

Так же мы оказались солидарны с другими авторами относительно влияния хирургической коррекции патологии. Более благоприятным является первичное лечение в оптимальном объеме, позволяющее минимизировать объем остаточной опухоли, поскольку доказанным фактом является то, что продолжительность жизни оперированных больных была обратно пропорциональна размеру остаточной опухоли [11; 13].

### Заключение

До настоящего времени множество вопросов применительно к опухолевым образованиям яичника остаются нерешенными. В связи с этим необходимо не только дальнейший поиск факторов, влияющих на выживаемость пациентов, но и разработка на их основе комплекса прогностических критериев эффективности комбинированной терапии и исхода заболевания у больных раком яичника.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л.А., Киселев В. И., Муйжнек Е.Л. и др. Рак яичников: Новый взгляд и патогенетические варианты // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. — 2017. — № 1 (15). — С. 35–43.
2. Горобцова В. В. Статистика, эпидемиология, подходы к терапии рака яичников в Ростовской области // Главный врач Юга России. — 2018. — № 3(62). — С. 39–41.
3. Камышов С.В., Нишанов Д. А., Пулатов Д. А., Юлдашева Н. Ш. Изучение маркеров апоптоза, пролиферации и ангиогенеза у больных раком яичника, получивших сопроводительную иммунотерапию // Злокачественные опухоли. — 2017. — Т. 7, № 1. — С. 84–91.
4. Оганесян М. Г. Онкологическая заболеваемость как проблемы социальной медицины // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). — 2015. — № 1 (45). — С. 533–554.
5. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных раком яичников. Версия 2014. <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2014/08.pdf>
6. Прокопюк А.В., Князева М. В., Павлова Т. Д. Перспективы лечения рака яичников III–IV стадий // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 16, № 2.
7. Солопова А.Е., Сологуб Ю. Н., Макацария А. Д., Солопова А. Г. Герминогенные опухоли яичников — современный взгляд на проблему // Журнал акушерства и женских болезней. — 2016. — Т. 65, № 2. — С. 4–15.
8. Ahmed N., Abubaker K., Findlay J. K. Ovarian cancer stem cells: Molecular concepts and relevance as therapeutic targets // Mol. Aspects Med. — 2014. — Vol.39. — P. 110~<125.
9. Ai H., Xie W., Xiu A. et al. The down-regulation of long non-coding RNA LINC01088 is associated with the poor prognosis of epithelial ovarian cancer patients // Eur Rev Med Pharmacol Sci. — 2018. — Vol.22(18). — P. 5836–5841.
10. Ebata T., Yunokawa M., Yoshida H. et al. The Prognostic Impact of the Pathological Response to Neoadjuvant Dose-Dense Therapy for Ovarian Carcinoma // Int. J. Gynecol Cancer. — 2017. — Vol.27 (9). — P. 1850–1855.
11. Jones M.R., Kamara D., Karlan B.Y. et al. Genetic epidemiology of ovarian cancer and prospects for polygenic risk prediction // Gynecol Oncol. — 2017. — Oct 17. Epub ahead of print
12. Labrie M., De Araujo L., Communal L. et al. Tissue and plasma levels of galectins in patients with high grade serous ovarian carcinoma as new predictive biomarkers // Sci Rep. — 2017. — Vol.7(1). — P. 13244.
13. Pavlov M.J., Ceranic M. S., Latincic S. M. et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial and recurrent ovarian carcinoma: a single center experience // Int J Hyperthermia. — 2017. — Sep 7:1–6. Epub ahead of print.
14. Poole E.M., Konstantinopoulos P.A., Terry K. L. Prognostic implications of reproductive and lifestyle factors in ovarian cancer // Gynecol Oncol. — 2016. — Vol.142(3).-P.574–87.

15. Xie X., Yang M., Ding Y. et al. Formyl peptide receptor-2 expression predicts poor prognosis and promotes invasion and metastasis in epithelial ovarian cancer // *Oncol Rep.* — 2017. — Oct 13. [Epub ahead of print]
16. Zhao C., Li S., Zhao M. et al. Prognostic values of DNA mismatch repair genes in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy // *Arch Gynecol Obstet.* — 2017. — Oct 23. [Epub ahead of print]

---

© Цандекова Мариэтта Рафаэловна ( tsandekovamari@mail.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Алтайский государственный медицинский университет