

## Особенности клинического течения метастатических и первичных опухолей яичников при раке толстой кишки

И.А. Джанян, И.Г. Комаров, Ю.Г. Паяниди

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Ирина Анатольевна Джанян ikislichko@mail.ru

**Цель исследования:** изучение клинических особенностей опухолей яичников у больных раком толстой кишки (РТК) и определение роли комплексного подхода к их диагностике.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования служил архив ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 1989 по 2013 г. Включались больные РТК с метастазами в яичники или с синхронным или метасинхронным раком яичников.

**Результаты.** В исследовании проанализирована 141 история болезни пациенток с установленным диагнозом РТК, из них 91 с метастатическим поражением яичников (1-я группа) и 50 пациенток с первично-множественным поражением яичников при РТК (2-я группа). В течение первого года опухоли яичников диагностированы у 74 (81,3 %) пациенток в 1-й группе и у 23 (46 %) – во 2-й. Пациентки во 2-й группе достоверно чаще были нерожавшими (9 (18,0 %) против 5 (5,5 + 2,3 %),  $p < 0,05$ ), реже имели семейный анамнез (3 (6 %) против 16 (17,6 %),  $p < 0,05$ ) и сопутствующие заболевания. Медиана уровня маркера СА 125 составила 64,96 нг/мл в 1-й группе против 180 нг/мл во 2-й группе. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) метастазы в яичники чаще имели солидно-кистозную структуру – у 66 (73,3 %) пациенток, а первичные опухоли яичников – солидную – у 31 (62 %).

**Выводы.** Для ранней диагностики поражения яичников в диагностический алгоритм необходимо включение определения уровня опухолевых маркеров РЭА, СА 19–9, СА 125, УЗИ органов малого таза.

**Ключевые слова:** рак толстой кишки, рак яичников, метастазы в яичники, первично-множественные злокачественные новообразования

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-1-49-53

### Characteristics of clinical course of metastatic and primary ovarian tumors in colon cancer

I.A. Dzhanian, I.G. Komarov, Y.G. Payanidi

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

The aim of this study was to investigate clinical peculiarities of ovarian tumors in colon cancer patients and determination of complex diagnostic methods.

**Subject and methods.** Russian N.N. Blokhin Cancer Research Center archives were used for retrospective study, patients, who underwent treatment during 1989–2013 were included. Colon cancer patients with ovarian metastases and with synchronous or metachronous tumors were included.

**Results.** 141 patients were included: 91 patients had colon cancer with ovarian metastases (group 1) and 50 patients had synchronous or metachronous ovarian tumours (group 2). Ovarian tumors were diagnosed during the 1 year in 74 (81.3 %) patients in group 1 and in 23 (46 %) in group 2. Patients in group 2 less frequently had children (9 (18.0 %) vs 5 (5.5 + 2.3 %),  $p < 0.05$ ), family history of cancer (3 (6 %) vs 16 (17.6 %),  $p < 0.05$ ) and concomitant diseases. Median CA 125 level in group 1 was 64.96 ng/ml and 180 ng/ml in group 2. Ovarian tumors had solid and cystic structure during US examination in 66 (73 %) patients in group 1 and 31 (62 %) patients in group 2 had solid ovarian tumors on US examination.

**Conclusions.** The differential diagnostics of primary and metastatic ovarian tumors must include CEA, CA 19–9 and CA 125 serum levels and pelvic US.

**Key words:** colon cancer, ovarian cancer, ovarian metastases, synchronous and metachronous tumors

### Введение

Рак толстой кишки (РТК) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. Согласно статистическим данным последнего десятилетия, показатели заболеваемости и смертности больных РТК неуклонно растут в России и экономически развитых странах. Так, с 2003 по 2013 г. прирост злокачественных новообразований ободочной кишки составил 23,43 %, прямой кишки, ректосигмоидного

отдела, ануса – 17,90 %. Частота метастатических опухолей яичников, по данным различных авторов, колеблется от 4,18 до 63 % всех злокачественных опухолей этого органа. Наиболее часто в яичники метастазируют опухоли женской репродуктивной системы, молочной железы и опухоли органов желудочно-кишечного тракта. Метастазы в яичники при опухолях толстой кишки составляют по данным различных авторов от 1,7 до 12 % случаев. Частота первично-множественных злокачест-

венных новообразований (ПМЗН) яичников и толстой кишки колеблется от 0,8 до 12,6 % [1–9]. Такая вариабельность может быть обусловлена рядом причин и в первую очередь связана с диагностическими ошибками, когда вторая опухоль может быть расценена как метастаз первой.

Метастатические опухоли яичников по клиническим проявлениям схожи с первичными злокачественными новообразованиями этого органа. Точность диагностики и возможность установления типа опухоли яичников играют решающую роль в выборе метода и объема лечения.

На сегодняшний день вопрос диагностики опухолей яичников при РТК недостаточно освещен в литературе, и требуется разработка и поиск методов, позволяющих дифференцировать метастатические и первичные опухоли яичников на ранних стадиях.

### Материал и методы

В ретроспективном исследовании анализировались истории болезни пациенток, страдавших колоректальным раком с метастазами в яичники и первично-множественным РТК и раком яичников (РЯ). Материалом для исследования служил архив ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 1989 по 2013 г. Критериями включения были: наличие опухоли толстой кишки и метастазов в яичники или РЯ. Из исследования не исключались больные колоректальным раком с одновременным метастатическим поражением яичников и других органов, и исключались пациенты с другими ПМЗН, помимо РТК и РЯ.

Основными исследуемыми параметрами были: возраст возникновения заболевания, интервал времени между возникновением метастазов в яичник и ПМЗН яичников после установления РТК, гинекологический анамнез, наличие сопутствующей патологии (фоновой и доброкачественной патологии толстой кишки и яичников), семейный анамнез, наличие жалоб, данные физикального обследования, гинекологический осмотр и пальцевое исследование прямой кишки. Данные инструментальных методов исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и области малого таза, эндоскопический метод исследования, рентгенологическое исследование, результаты исследования на наличие в сыворотке крови опухолевых маркеров СА 19–9, СА 125, РЭА.

Дополнительно исследовались: локализация первичной опухоли в толстой кишке (протяженность поражения, наличие осложнений), размер опухоли, гистологический вариант опухоли, степень злокачественности, распространение на соседние органы, сосудистая инвазия, количество пораженных лимфатических узлов, наличие некроза, степень лечебного патоморфоза после проведенного неoadьювантного лечения, развитие послеоперационных осложнений.

Обследование пациенток проводилось по стандартам оказания медицинской помощи онкологическим больным, утвержденным Минздравом России. Полученные данные оформлялись в виде протоколов в системе Microsoft Excel 2010. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета Statistica 8 фирмы StatSoft Inc. Используются статистические методы: ранговая корреляция Спирмана с использованием t-теста – критерия Стьюдента, для малых выборок рассчитывался критерий Фишера (достоверным считались различия с вероятностью не менее 95 % или  $p < 0,05$ ).

### Результаты

В ретроспективном исследовании проанализирована 141 история болезни пациенток с установленным диагнозом РТК, из них 91 с метастатическим поражением яичников (1-я группа) и 50 пациенток с первично-множественным поражением яичников при РТК (2-я группа). Во 2-й группе у 33 пациенток установлен метакронный РТК и РЯ, у 17 пациенток – синхронный РТК и РЯ. Больные наблюдались в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 1989 по 2013 г. Средний возраст 1-й группы больных составил 52,4 года, 2-й группы – 55,6 года.

По времени выявления метастазов в яичниках больные 1-й группы распределились следующим образом (табл. 1).

Синхронные опухоли установлены у 17 (34 %) пациенток, метакронные у 33 (66 %). При изучении времени обнаружения второй опухоли в группе пациенток с ПМЗН РЯ и РТК получены следующие данные. Так, из 17 пациенток с синхронными опухолями в 7 (41,2 ± 11,9 %) случаях РТК и РЯ были диагностированы одновременно, в течение первых 6 мес – у 10 (58,8 ± 11,9 %) пациенток, при этом первой выявленной опухолью у 5 (29,4 ± 11,0 %) из них был РЯ, у 5 (29,4 ± 11,0 %) пациенток – РТК.

У 18 (54,5 ± 8,6 %) из 33 пациенток 2-й группы с метакронными ПМЗН РЯ и РТК первой выявленной опухолью был РЯ, у 15 (45,5 ± 8,6 %) – РТК. При этом диагноз ПМЗН установлен в течение первого года после лечения первой опухоли у 6 (18,2 + 6,7 %) паци-

Таблица 1. Распределение исследуемых групп по времени выявления метастазов в яичники

№ п/п	Время обнаружения опухоли в яичниках	Число больных с метастазами в яичники	
		абс.	%
1	Одновременно	58	63,7 ± 5,0
2	В течение 6 мес	11	12,1 ± 3,4
3	В течение 6–12 мес	5	5,5 ± 2,3
4	Через 12–24 мес	9	9,9 ± 3,1
5	Через 24–36 мес	6	6,6 ± 2,6
6	Через 3 года	2	2,2 ± 1,5

**Таблица 2.** Основные различия в клиническом течении заболевания у больных РТК с метастазами в яичники и первично-множественным РТК и РЯ

Клинические проявления заболевания	1-я группа – больные РТК с метастазами в яичниках (n = 91)	2-я группа – больные с первично-множественным РЯ и РТК (n = 50)	p
Гинекологический анамнез:			
– средний возраст прекращения менструальной функции	50 лет	53,9 лет	0,05
– отсутствие родов	5 (5,5 ± 2,3 %)	9 (18,0 ± 5,4 %)	
В анамнезе наследственный РТК (родственники I–II степени)	16 (17,6 ± 3,9 %)	3 (6,0 ± 3,3 %)	0,05
Сопутствующие заболевания в анамнезе:			
– печени	20 (22,0 ± 4,3 %)	3 (6,0 ± 3,3 %)	0,01
– щитовидной железы	9 (9,9 ± 3,1 %)	1 (2,0 ± 1,9 %)	0,05
– полипы кишечника	12 (13,2 ± 3,5 %)	1 (2,0 ± 1,9 %)	0,01
Симптомы заболевания:			
Жалобы на боли внизу живота, связанные с метастазами РЯ	38 (41,8 ± 5,1 %)	31 (62,0 ± 6,8 %)	0,05
Кровянистые выделения из половых путей	1 (1,1 ± 1,0 %)	9 (18,0 ± 5,4 %)	0,01
Симптомы общего характера	63 (69,2 ± 4,8 %)	42 (84,0 ± 5,1 %)	0,05
Нарушение мочеиспускания (учащенное мочеиспускание)	5 (5,5 ± 2,3 %)	9 (18,0 ± 5,4 %)	0,05
Пальпируемая опухоль через брюшную стенку	31 (34,1 ± 4,9 %)	41 (82,0 ± 5,4 %)	0,01

енток, в течение второго года – у 7 (21,2 ± 6,7 %), в течение третьего года наблюдения – у 2 (6,0 ± 4,1 %) и через 3 года и более – у 18 (54,5 ± 8,6 %) пациенток.

Как видно из представленных данных, наибольший удельный вес среди больных с метастатическим поражением яичников составляют больные, у которых метастазы в яичник установлены одновременно с установлением диагноза и хирургическим лечением РТК. Таких больных в 1-й группе было 58 (63,7 ± 5,0 %). У 11 (12,1 ± 3,4 %) пациенток этой группы имели место синхронные метастатические опухоли в яичниках, которые были установлены в течение 6 мес после лечения РТК и еще у 5 (5,5 ± 2,3 %) пациенток выявлены метастазы в период от 6 до 12 мес. Таким образом, одновременно и в течение первого года в наших наблюдениях метастатические опухоли в яичниках при РТК установлены у 74 (81,3 ± 4,1 %) пациенток. Значительно реже, только в 23 (46,0 ± 7,0 %) случаях, диагностировано первичное поражение яичников одновременно и в течение первого года во 2-й группе пациенток с ПМЗН. Различие статистически достоверно ( $p < 0,001$ ).

Основные различия в клиническом течении заболевания у больных РТК с метастазами в яичники и первично-множественным РТК и яичников представлены в табл. 2.

Пациентки во 2-й группе достоверно чаще были нерожавшими (9 (18,0 %) против 5 (5,5 ± 2,3 %),  $p < 0,05$ ), реже имели семейный анамнез (3 (6 %) против 16 (17,6 %),  $p < 0,05$ ) и сопутствующие заболевания. При определении опухолевых маркеров у пациенток, включенных в наше исследование, получены следующие данные (табл. 3).

Отмечены выраженные различия в показателях маркера СА 125 между исследуемыми группами.

Применение ультразвукового метода диагностики при исследовании органов брюшной полости и мало-

**Таблица 3.** Информативность опухолевых маркеров в диагностике, оценке эффективности лечения и прогрессирования у больных РТК с метастазами в яичниках и первично-множественного РТК и РЯ

Периоды определения уровня опухолевых маркеров	1-я группа – больные РТК с метастазами в яичниках	2-я группа – больные с первично-множественным РЯ и РТК
Концентрация РЭА:	медиана	медиана
– перед лечением РТК	38,91	32,29
– после операции	46,31	55,55
– после полихимиотерапии (ПХТ)	11,38	–
– момент прогрессирования	89,71	–
Концентрация СА 19–9:	медиана	медиана
– перед лечением РТК	92,83	–
– после операции	21,90	147,33
– после ПХТ	13,63	17,53
– момент прогрессирования	80,59	–
Концентрация СА 125:	медиана	медиана
– перед лечением РТК	64,96	180,00
– после операции	27,14	26,79
– после ПХТ	11,67	–
– момент прогрессирования	63,30	–

го таза позволяет диагностировать наличие опухолевого процесса, его локализацию, степень распространенности, определить структуру опухолевого образования. Однако при использовании ультразвукового метода исследования в дифференциальной диагностике первичного и метастатического поражения яичников при РТК возникают некоторые затруднения. Нами проведен анализ результатов УЗИ в сравниваемых группах пациенток (табл. 4).

### Обсуждение

При объективном обследовании можно отметить, что по клиническому течению пациентки с РТК и одновременно метастатическими опухолями в яичниках, а также с синхронными ПМЗН были наиболее

**Таблица 4.** Информативность ультразвукового метода исследования в диагностике РТК с метастазами в яичники и первично-множественного РЯ и РТК

Результаты применения УЗИ при опухолевом поражении яичников	1-я группа – больные РТК с метастазами в яичниках (n = 91)	2-я группа – больные с первично-множественным РЯ и РТК (n = 50)	p
По данным УЗИ:			
– образования в яичниках	90 (98,9 ± 1,1 %)	50 (100 %)	
– двустороннее поражение	56 (61,5 ± 5,1 %)	24 (48,0 ± 7,0 %)	
– солидная структура	24 (26,7 ± 4,6 %)	31 (62,0 ± 6,8 %)	0,001
– солидно-кистозная структура	66 (73,3 ± 4,6 %)	19 (38,0 ± 6,8 %)	0,001
– асцит	10 (11,0 ± 3,2 %)	24 (48,0 ± 7,0 %)	0,01
– метастазы в печень	33 (36,3 ± 5,0 %)	5 (10,0 ± 4,2 %)	0,001
– образования по брюшине	21 (23,1 ± 4,4 %)	11 (22,0 ± 5,8 %)	
– метастазы в большой сальник	1 (1,1 ± 1,0 %)	7 (14,0 ± 4,9 %)	0,05

тяжелым контингентом в связи с запущенностью процесса и тяжестью общего состояния у пациенток 1-й группы и наличием одновременно злокачественных новообразований 2 локализаций у пациенток с синхронными ПМЗН РТК и РЯ. Жалобы пациенток часто сопровождаются проявлениями общего характера, достоверно чаще это отмечалось у пациенток 2-й группы. Такие объективные симптомы, как увеличение живота, обусловленное как скоплением свободной жидкости (асцит), так и опухолевыми массами, и пальпируемая опухоль через брюшную стенку, достоверно чаще наблюдались у пациенток с синхронными и метастатическими ПМЗН.

Одним из критериев дифференциальной диагностики ПМЗН яичников и РТК с метастатическими опухолями яичников при РТК может являться интервал более одного года после лечения первой выявленной опухоли и лечения по поводу РТК. Метастатические опухоли в яичниках при РТК в большинстве случаев (в наших наблюдениях в 81,3 ± 4,1 %) возникают одновременно и в течение первого года, тогда как первично-множественный РЯ и РТК в течение этого периода диагностирован менее чем в половине случаев (в наших наблюдениях 46,0 ± 7,0 %). Наиболее сложной для дифференциальной диагностики метастатического поражения яичников при РТК и ПМЗН РЯ и РТК является подгруппа пациенток, у которых поражение яичников выявлено в первые 6 мес после лечения по поводу РТК.

При анализе полученных данных оказалось, что опухолевые маркеры раковый эмбриональный антиген (РЭА), СА 19–9 наиболее чувствительны при РТК и при метастазах РТК, а опухолевый маркер СА 125 при серозном РЯ и РЯ, сопровождающемся асцитом.

Из представленных данных видно, что УЗИ можно считать одним из основных методов диагностики метастатических и первичных поражений яичников. Этот

метод позволяет определить наличие новообразования в яичниках, размеры и структуру новообразований, обнаружить метастазы в органах брюшной полости (печень, большой сальник), выявить асцит. При дифференциальной диагностике метастатических и первичных новообразований необходимо учитывать структуру определяемого по УЗИ новообразования в яичниках. В нашем исследовании для метастатического поражения яичников характерно наличие солидно-кистозных образований, для первичного поражения яичников характерно наличие образований солидной структуры. Также в группах сравнения отмечается различие еще по трем признакам, выявляемых при УЗИ. Так, в 1-й группе больных при РТК с метастазами в яичниках чаще выявлялись метастазы в печень, во 2-й группе ПМЗН РТК и РЯ чаще выявлялся асцит и метастазы в большом сальнике.

### Заключение

Клиническая картина РТК с метастазами в яичники и первично-множественным РТК и РЯ в начальном периоде существования синхронных метастатических опухолей яичников и первичного РЯ отличается малой выраженностью. При распространенном процессе отмечается нарушение функции яичников, болевые ощущения внизу живота и увеличение его объема, расстройства функции смежных органов (нарушение мочеиспускания), общие нарушения. Для ранней диагностики поражения яичников в диагностический алгоритм необходимо включение определение уровня опухолевых маркеров РЭА, СА 19–9, СА 125, УЗИ органов малого таза и брюшной полости. У женщин в пременопаузальном и менопаузальном возрасте при выявлении любой патологии в яичниках и/или повышения уровня СА 125 целесообразно обсудить вопрос о двусторонней тубовариэктомии или экстирпации матки с придатками в ходе оперативного вмешательства по поводу опухоли кишки.

1. Казакевич В.И., Митина Л.А., Востров А.Н., Гуц О.В. Ультразвуковая диагностика метастатического поражения яичников при раке желудка-кишечного тракта. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2009;5:14. [Kazakevitch V.I., Mitina L.A., Vostrov A.N. Guts O.V. Ultrasound diagnosis of metastatic disorder of ovarian in cancer of the gastrointestinal tract. Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika = Ultrasound and functional diagnostics 2009;5:14 (In Russ.)].
2. Казаков М.П., Поддубная И.В., Любченко Л.Н., Харитоновна Т.В. Наследственный рак яичника (литературный обзор). Современная онкология 2012;1(14):47–54. [Kazakov M.P., Poddubnaya I.V., Lubchenco L.N., Kharitonova T.V. Hereditary ovarian cancer (literature review). Sovremennaya onkologiya = Modern oncology 2012;1(14):47–54 (In Russ.)].
3. Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю., Жордания К.И. и др. Полинеоплазии женского генитального тракта: первично-множественные новообразования или метастазы? Архив патологии 2006;4:16–20. [Payanidi Y.G., Selchuk V.Y., Jordania K.I. et al. Polyneoplasia of female genital tract: multiple primary tumors or metastases? Arkhiv patologii = Archives of pathology 2006;4:16–20 (In Russ.)].
4. Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю., Жордания К.И. и др. Первично-множественные злокачественные новообразования половых органов у женщин: пути профилактики. Опухоли женской репродуктивной системы 2010;1:51–4. [Payanidi Y.G., Selchuk V.Y., Jordania K.I. et al. Multiple primary malignant neoplasms of genital organs in women: the way of prevention. Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of the female reproductive system 2010;1:51–4 (In Russ.)].
5. Попова Т.Н. Диагностика и лечебная тактика у больных с первично-множественными синхронными злокачественными опухолями. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. [Popova T.N. Diagnosis and treatment strategy in patients with multiple primary synchronous malignant tumors. Thesis ... Dr. sci. med. M., 2002 (In Russ.)].
6. Kim D.D., Park I.J., Kim H.C. et al. Ovarian metastases from colorectal cancer: a clinicopathological analysis of 103 patients. Colorectal Dis 2009 Jan;11(1):32–8.
7. Omranipour R., Abasahl A. Ovarian metastases in colorectal cancer. Int J Gynecol Cancer 2009 Dec;19(9):1524–8.
8. Simon M.S., Petrucelli N. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome: the impact of race on uptake of genetic counseling and testing. Methods Mol Biol 2009;471:487–500.
9. La Vecchia C. Epidemiology of ovarian cancer: a summary review. Eur J Cancer Prev 2001;10:125–9.