



КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СВЕТЛОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

М.Д. Ахмедова, В.В. Баринов, М.А. Шабанов, К.И. Жордания,
Л.И. Бокина, В.И. Пескова, И.В. Паниченко

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

CLINICAL CHARACTERISTICS OF OVARIAN CLEAR CELL CANCER

M.D. Akhmedova, V.V. Barinov, M.A. Shabanov, K.I. Zhordania, L.I. Bokina, V.I. Peskova, I.V. Panichenko
N.N. Blokhin Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The research has enrolled 96 patients with rare ovarian clear cell cancer treated at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center from 1978 to 2000. A necessity to divide patients into two groups has emerged after histopathological slide review. The first group included 71 patients with ovarian clear cell carcinoma (OCCC). Twenty five patients with mixed malignant epithelial ovarian tumor (ММЕОТ) with mandatory presence of clear cell component were included into the second group. Clinical particularities of clear cell ovarian cancer were studied. We performed a comparative study of clinical course of OCCC and ММЕОТ. Our data suggest that clear cell ovarian cancer has a number of typical clinical and biological particularities both in OCCC and ММЕОТ.

Введение

Рак яичников (РЯ) — одно из наиболее распространенных и неблагоприятно протекающих опухолевых заболеваний у женщин, лидирующих по числу смертных случаев среди новообразований женских половых органов. Злокачественные опухоли яичников составляют 35% в структуре онкологической заболеваемости женщин и стабильно занимают 3-е место после рака тела и шейки матки. Смертность от этого заболевания продолжает оставаться на 1-м месте [1, 2]. Среди смешанных злокачественных эпителиальных опухолей яичников (СЗЭОЯ) главенствующая роль принадлежит серозному раку. Одним из гистологических типов эпителиальных опухолей яичников является светлоклеточная аденокарцинома яичников (САЯ). Светлоклеточная аденокарцинома (синонимы: мезонефрома, мезонефроидный, мезонефральный, мезонефрогенный рак) — достаточно редкая опухоль, составляющая, по данным разных авторов, 2—6% всех новообразований яичников и 5—6% всех злокачественных эпителиальных опухолей яичников [3—5], характеризующаяся крайне агрессивным клиническим и биологическим течением. До настоящего времени злокачественные светлоклеточные опухоли яичников остаются одной из самых малоизученных морфологических форм РЯ.

Клиническая характеристика

Средний возраст больных в 1-й группе составил $52,2 \pm 1,2$ года, во 2-й — $54,4 \pm 1,8$ года. При анализе больных САЯ и СЗЭОЯ с учетом возраста выявлено, что наиболее часто эти заболевания встречаются в возрасте от 51 до 60 лет (данные, полученные в 1-й группе, достовер-

ны — $p < 0,005$). В результате проведенного исследования установлено, что онкологический наследственный анамнез более всего отягощен у больных со СЗЭОЯ (32% против 18,3%). У кровных родственников больных 1-й группы чаще всего возникали опухоли желудочно-кишечного тракта (8,4%). Однако у кровных родственников 2-й группы в одинаковом числе наблюдений диагностированы как рак генитального тракта (4,2%), так и рак молочной железы (4,2%).

При анализе распределения больных в зависимости от возраста наступления менархе оказалось, что среди больных с чистыми формами светлоклеточного РЯ преобладали женщины, у которых возраст наступления менархе составил 11—14 лет (66,2%). Во 2-й группе не было выявлено принципиальных отличий в этом аспекте. На момент диагностирования заболевания большинство больных в обеих группах находились в периоде менопаузы: 61,9% пациенток — в 1-й группе и 64% — во 2-й. Нарушения менструальной функции встречались достоверно чаще у больных СЗЭОЯ, чем среди больных САЯ (20 и 2,8% соответственно). При оценке генеративной функции больных САЯ и СЗЭОЯ оказалось, что у больных как 1-й, так и 2-й группы чаще всего наблюдалось 2—4 беременности (42,3 и 52% соответственно). Первичное и вторичное бесплодие с одинаковой частотой отмечали в обеих группах. Первичное бесплодие зафиксировано у 26,8% пациенток с САЯ и у 20% — со СЗЭОЯ, вторичное — у 25,4 и 20% соответственно.

Предполагается, что эндометриоз играет важную роль в патогенезе злокачественных

светлоклеточных новообразований яичников. Эта гипотеза основана на частом (до 54% случаев) выявлении сопутствующего эндометриоза у больных САЯ [4]. В нашем исследовании эндометриоз у пациенток с чистыми САЯ диагностирован так же часто, как и при смешанных опухолях (30,9 и 36% соответственно), что превышает частоту этой патологии при других гистологических типах злокачественных новообразований яичников (табл. 1).

Аналогичная тенденция выявлена нами при анализе частоты обнаружения миомы матки: 16 (22,5%) пациенток в 1-й группе и 13 (52%) — во 2-й. Аденомиоз выявлен у 5 (7,04%) больных

САЯ и у 3 (12%) пациенток с диагнозом СЗЭОЯ. Высокая частота патологии матки при злокачественных светлоклеточных новообразованиях яичников свидетельствует в пользу теории гормонозависимой природы происхождения этого типа опухолей. Заболевания молочной железы наблюдали в группе смешанных опухолей у 9 (36%) пациенток, среди больных чистыми формами САЯ — у 7 (9,9%). Заболевания щитовидной железы диагностировали в 4 раза чаще у больных смешанными опухолями яичников: у 3 (4,2%) пациенток в 1-й группе и у 4 (16%) — во 2-й.

Различные хирургические вмешательства по поводу указанных гинекологических заболеваний до лечения в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН были выполнены 21 (29,6%) пациентке в 1-й группе и 8 (32%) — во 2-й (табл. 2).

Одним из наиболее важных факторов прогноза является стадия заболевания. Согласно данным мировой литературы светлоклеточные опухоли яичников выявляют преимущественно на ранних стадиях болезни — в 59–66% случаев [7–11].

В нашем исследовании у большинства больных злокачественными светлоклеточными новообразованиями яичников из-за позднего обращения в лечебные учреждения были диагностированы III и IV стадии, согласно классификации FIGO: в 69,9% случаев в группе больных САЯ и в 68% — больных СЗЭОЯ (табл. 3).

В табл. 4 отражены данные, полученные при оценке распространенности процесса до проведения лечения. Оказалось, что чаще всего имели место регионарные метастазы.

Так, регионарные метастазы в подвздошные и парааортальные лимфатические узлы обнаружены у 36 (50,7%) больных в 1-й группе и у 15 (60%) — во 2-й.

При анализе оперативного лечения было выявлено, что и в 1-й и во 2-й группах опухолевый процесс чаще распространялся на оба яичника: 40 (56,3%) больных в 1-й группе

Таблица 1. *Распределение больных в зависимости от наличия в анамнезе сопутствующего эндометриоза*

Наличие эндометриоза	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Да	22	30,9	9	36
Нет	49	69,1	16	64
Всего ...	71	100	25	100

Таблица 2. *Распределение больных в зависимости от перенесенных гинекологических операций в анамнезе*

Объем перенесенных операций	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Консервативная миомэктомия	1	1,4	1	4
НАМ + одностороннее удаление придатков матки	0	—	1	4
НАМ с придатками	1	1,4	—	—
Одностороннее удаление придатков матки	6	8,5	—	—
Электрокоагуляция шейки матки	13	18,3	6	24
Не проводилось	50	70,4	17	68
Всего ...	71	100	25	100

Примечание. НАМ — надвлагалищная ампутация матки.

Таблица 3. *Распределение больных в зависимости от стадии заболевания*

Стадия	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
I	16	22,6	5	20
II	5	7,1	3	12
III	39	54,9	10	40
IV	11	15	7	28
Всего ...	71	100	25	100

и 18 (72%) — во 2-й. Опухолевый маркер СА-125 определялся у 44 (61,9%) пациенток группы с САЯ и у 20 (80%) — группы со СЗЭОЯ (табл. 5).

У больных злокачественными светлоклеточными новообразованиями яичников чаще всего наблюдали повышение СА-125 от 200 до 700 МЕ/мл: 43,2% пациенток в 1-й и 50% — во 2-й группе. Максимальный уровень СА-125 в нашем исследовании составил 1150 МЕ/мл.

У больных САЯ односторонний и двусторонний плевриты встречались с одинаковой частотой (4,2 и 4,2% соответственно). Для смешанных форм оказалось характерным наличие одностороннего плеврита (16%), двусторонний плеврит отсутствовал. Асцит был диагностирован у 45 (63,3%) больных 1-й группы: у 4 (8,8%) пациенток — геморрагический и у 41 (91,4%) — серозный. Во 2-й группе асцит отмечен у 20 (80%) пациенток: у 6 (24%) больных — геморрагический и у 14 (76%) — серозный.

При анализе лечения, проведенного в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, установлено, что подавляющему числу больных была выполнена операция с последующей полихимиотерапией (ПХТ): 53 (76,4%) пациенткам в 1-й группе и 21 (84%) — во 2-й. В связи с сомнительной операбельностью больных на первом этапе предоперационная ПХТ от 2 до 4 курсов препаратами платины и без платины проведена 16 (22,5%) больным САЯ и 4 (16%) пациенткам с диагнозом СЗЭОЯ (табл. 6).

У больных САЯ преобладало использование режимов ПХТ, не включающих препараты платины (18,7%), по схеме СМФ, САФ. Во 2-й же группе с одинаковой частотой использовали схемы ПХТ как с препаратами платины, так и без них (50 и 50% соответственно). В табл. 7 отражены эффекты, полученные в результате проведения предоперационной неoadъювантной ПХТ (НПХТ).

Частичный лечебный эффект отмечен у 37,7% больных 1-й группы и у 50% — 2-й, стабилизация процесса — у 37,5% и 50% больных пациенток соответственно. Оперативное лечение на первом этапе в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН было проведено 70 (98,6%) больным САЯ и всем пациенткам с диагнозом СЗЭОЯ.

Больным 1-й группы преимущественно выполняли экстирпацию матки с придатками и удалением большого сальника (35,2%) и НАМ с придатками и удалением большого сальника (36,6%). Во 2-й группе прослежива-

Таблица 4. *Распределение больных до лечения в зависимости от наличия метастазов*

Наличие метастазов	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Регионарные лимфоузлы	36	50,7	15	60
Отдаленные	9	12,7	4	16
Нет	26	36,6	6	24
Всего ...	71	100	25	100

Таблица 5. *Распределение больных в зависимости от уровня опухолевого маркера СА-125*

Уровень СА-125, МЕ/мл	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
До 35	6	13,6	—	—
35—100	11	25	4	20
100—200	8	18,2	6	30
Более 200	19	43,2	10	50
Всего ...	44	100	20	100

Таблица 6. *Распределение больных в зависимости от методов лечения в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*

Метод лечения	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Операция	1	1,4	—	—
Операция + ПХТ	53	76,4	21	84
Операция + ПХТ + ЛТ*	1	1,4	—	—
ПХТ	1	1,4	1	4
ПХТ + операция + ПХТ	13	18,2	2	8
ПХТ + операция + ПХТ + ЛТ	2	2,7	1	4
Всего ...	71	100	25	100

*ЛТ — лучевая терапия.

лась та же тенденция. Экстирпации матки с придатками и удалению большого сальника подверглись 36% пациенток, а НАМ с придатками и удалением большого сальника — 44% (табл. 8).

Таблица 7. *Распределение больных в зависимости от эффекта неoadъювантной ПХТ*

Эффект НПХТ	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Полный	1	6,3	—	—
Частичный	6	37,5	2	50
Стабилизация	6	37,5	2	50
Прогрессирование	3	18,7	—	—
Всего ...	16	100	4	100

Таблица 8. *Распределение больных в зависимости от объема хирургического вмешательства в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*

Объем хирургического вмешательства	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
ЭМП. УБС	25	35,2	9	36
ЭМ, РБС. Одностороннее удаление придатков	1	1,4	—	—
ЭМП	5	7,04	1	4
Двустороннее удаление придатков. УБС	2	2,8	1	4
НАМ с придатками. УБС	26	36,6	11	44
Удаление опухоли. Резекция яичника с другой стороны	1	1,4	—	—
Пробная лапаротомия. Биопсия опухоли	1	1,4	1	4
НАМ. Одностороннее удаление придатков. УБС	7	9,9	2	8
Нет данных	2	2,8	—	—
УБС	1	1,4	—	—
Всего ...	71	100	25	100

Примечание. ЭМП — экстирпация матки с придатками, УБС — удаление большого сальника, ЭМ — экстирпация матки, РБС — резекция большого сальника.

Таблица 9. *Распределение больных в зависимости от характера хирургического вмешательства в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*

Характер хирургического вмешательства	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Радикальное	22	30,9	7	28
Оптимальное	22	30,9	5	20
Нерадикальное	26	36,6	13	52
Не проводилось	1	1,4	—	—
Всего ...	71	100	25	100

Хирургическое вмешательство носило неадекватный характер у 26 (36,6%) больных САЯ и у 13 (52%) пациенток с диагнозом СЗЭОЯ (табл. 9).

Причиной нерадикального характера оперативного лечения послужило распространение опухолевого процесса, при котором размеры остаточной опухоли превосходили 2 см.

В большинстве случаев опухоль имела кистозно-солидное строение. Такая тенденция наблюдалась в обеих группах: 40 (56,3%) пациенток — в 1-й и 13 (52%) — во 2-й группе. При этом обнаруженные опухоли, как правило, имели разрастания по поверхности капсулы: в 63,4 и в 72% соответственно.

При удалении опухоли разрыв ее капсулы произошел у 39 (54,9%) больных САЯ и у 17 (68%) пациенток со СЗЭОЯ.

Как правило, преобладала остаточная опухоль размером до 2 см: у 30 (42,3%) женщин в 1-й группе и у 11 (44%) — во 2-й.

Послеоперационная ПХТ была проведена 65 (91,5%) больным СРЯ и 24 (96%) пациенткам, у которых была диагностирована СЗЭОЯ. Больным 1-й группы чаще всего (61,9%) проводили послеоперационную ПХТ без использования препаратов платины (САФ, СМФ, 5-фторурацил + циклофосфан). Во 2-й же группе равное количество больных получали ПХТ как с препаратами платины, так и без них (48 и 48% соответственно).

В 1-й группе наблюдали преимущественно частичный эффект (33,8%), во 2-й — с той же частотой отмечалась стабилизация процесса (32%). В группе с САЯ 8,5% пациенток и в группе со СЗЭОЯ 4% больных ПХТ не проводили из-за тяжелых осложнений, возникших в послеоперационном периоде, — тромбоземболии ле-

точной артерии, почечной и полиорганной недостаточности (табл. 10).

Таким образом, злокачественные светлоклеточные новообразования яичников имеют некоторые особенности клинического течения. Это заболевание чаще всего встречается в старших возрастных группах — от 51 до 60 лет. Для светлоклеточных новообразований яичников не характерен семейный наследственный анамнез. В отличие от опухолей других гистотипов, больные злокачественными светлоклеточными новообразованиями имеют в анамнезе большее количество беременностей — от 2 до 4. Однако около 20% пациенток страдали первичным или вторичным бесплодием. Практически в половине наблюдений заболеванию предшествовали воспаление придатков матки, патологические процессы в эндометрии, миома матки, а в 1/3 случаев светлоклеточным новообразованиям сопутствовал эндо-

Таблица 10. Распределение больных в зависимости от эффекта ПХТ

Эффект ПХТ	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Полный	8	11,3	3	12
Частичный	24	33,8	6	24
Стабилизация	16	22,5	8	32
Прогрессирование	14	19,7	6	24
Осложнения	3	4,2	1	4
Не проводилась	6	8,5	1	4
Всего ...	71	100	25	100

метриоз. По нашим данным, опухоль чаще диагностировалась при III стадии заболевания, из-за чего больным, как правило, выполняли нерадикальное хирургическое вмешательство. Опухоль характеризовалась кистозно-солидным строением с разрастаниями по поверхности капсулы. При проведении ПХТ в большинстве случаев отмечены или частичный эффект, или стабилизация процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жордания К.И. Злокачественные новообразования яичников. Энциклопедия клинической онкологии. М.; 2004.
2. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). М.; 2001. с. 95—6.
3. Fine G., Clarke H., Horn R. Mesonephroma of the ovary. Cancer 1973;31:398—410.
4. Kennedy A.W., Biscotti C.V., Hart W.R., Tuason L.J. Histologic correlates of progression-free interval and survival in ovarian clear cell adenocarcinoma. Gynecol Oncol 1993;50(3): 334—8.
5. Pettersson F. Annual report of the results of treatment in gynecological cancer. Stockholm, International Federation of Gynecology and Obstetrics; 1991.
6. Fukunaga M., Nomura K., Ishikawa E., Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. Histopathology 1998;32(2):182.
7. O'Brien M.E., Schofield J.B., Tan S. et al. Clear cell epithelial ovarian carcinoma (mesonephroid) bad prognosis only in early stages. Gynecol Oncol 1993;49:250—4.
8. Parther S., Quinn M.A. Clear cell cancer of the ovary-is it chemosensitive. Dyagn Cytopathol 2005;32(6):336—40.
9. Sugiyama T., Kamura T., Kigawa J. et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. Cancer 2000;88:2584—9.
10. Skirmisdottir I., Seidal T., Karlsson M.G. et al. Clinical and biological characteristics of clear cell carcinomas of the ovary in FIGO stages I-II. Int J Oncol 2005;26:177—83.
11. Yoonessi M., Weldon D., Satchidand S.K. et al. Clear cell ovarian adenocarcinoma. J. Sureg Oncol 1984;27:289—97.