

12. DeMaeyer EM. et al. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care, WHO, Geneva, 1989.
13. Conrad M.E., Umbreit J.N., Moore E.G., Heiman D. Mobilferrin is an intermediate in iron transport between transferrin and hemoglobin in K562 cells. *J Clin Invest* 1996; 98: 1449-54.
14. Conrad M.E., Umbreit J.N., Peterson R.D., et al. Function of integrin in duodenal mucosal uptake of iron. *Blood* 1993; 81: 517-21.
15. Umbreit J.N., Conrad M.E., Moore E.G., et al. Paraferitina protein complex with ferrioreductase activity is associated with iron absorption in rats. *Biochemistry* 1996; 35: 6460-9.
16. Yu J., Wessling-Resnick M. Structural and functional analysis of SFT, a stimulator of Fe transport. *J Biol Chem* 1998; 273: 21380-5.
17. Gutierrez J.A., Yu J., Rivera S., Wessling-Resnick M. Functional expression cloning and characterization of SFT, a stimulator of Fe transport. *J Cell Biol* 1997; 139: 895-905.
18. Bothwell T.H., Charlton R.W., Cook J.D., Finch C.A. Iron metabolism in man. Oxford: Blackwell Scientific, 1979. p. 576.
19. Бураев В. А., Жоноводова Е. Н., Мурашко А. Е. И др. Объемный транспорт кислорода на фоне лечения эритропоезином и препаратами железа у беременных с анемией. *Проблемы Репродукции*. - Т. 5, № 1. - 1999.
20. Гайдукова С. М., Видиборець С. В., Колесник І. В. Залізодефіцитна анемія. Київ: Науковий світ (2001).
21. Vulpe C.D., Kuo Y.M., Murphy T.L., et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet* 1999; 21: 195-9.
22. Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 7: Пер. с англ. /Под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа. – М.: Медицина. – 1996. – С. 579-590.
23. E.Cadet, M. Gadenne, D. Capront, J. Rochette / Donnes recentes sur metabolisme du fer: un etat de transition / *La revue de medecine interne* 26 (2005) 315-324.
24. Kawabata H., Yang R., Hiramata T., et al. Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem* 1999; 274: 20826-832.
25. Kawabata H., Germain R.S., Ikezoe T., et al. Regulation of expression of murine transferrin receptor 2. *Blood* 2001; 98: 1949-54.
26. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994; 84: 1697-702.
27. Руководство Дьюрхеста по акушерству и гинекологии для последипломного обучения: Пер. с англ. /Под ред. Ч.Р. Уитфилда. – М.: Медицина, 2003. – С. 234-257; 595-613.
28. Борян Р. Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов. - Мед. Инф. Агентство, Москва. - 1999.

УДК 618.11-006.6:575.113

А.І. Рибін[©]

СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТАНУ ПРОБЛЕМИ РАКУ ЯЄЧНИКІВ

Одеський державний медичний університет
Одеський обласний онкологічний диспансер

РЕФЕРАТ. Рыбин А. И. **Рак яичников - современные аспекты проблемы.** В статье представлены результаты анализа отечественной и

© А.І. Рибін

зарубежної літератури касательно сучасних поглядів на проблему виникнення і розвитку раку яєчників. Автором описані основні підходи до діагностики і лікування даної патології, а також проаналізовані можливі перспективи застосування нових методик лікування пацієнток со столь складної патологією.

Ключевые слова: рак яєчників, етіологія, патогенез, діагностика, лікування.

РЕФЕРАТ. Аналіз даних доступної літератури дозволяє зробити висновок про те, що сьогодні серед новоутворень жіночих статевих органів РЯ є найбільш складною формою онкопатології, етіологія та патогенез якої остаточно не вивчені. Відсутність патогномонічних симптомів на початкових стадіях захворювання, діагностика на пізніх стадіях, агресивний клінічний перебіг, висока смертність, незважаючи на оптимізацію методів лікування та застосування нових хіміопрепаратів, диктують необхідність розробки та вивчення даної проблеми в подальшому.

Ключові слова: рак яєчників, лікування, етіопатогенез, діагностика.

SUMMARY. Rybin A.I. **Ovarian Cancer- State of Art.** In the article presented reviews of recent works by a number of foreign and domestic investigators. They describe main diagnostic and curative techniques, including several new.

Key words: ovarian cancer, treatment, diagnosis, ethiology.

На сучасному етапі розвитку медичної науки в цілому, та гінекології зокрема, без перебільшення можна говорити про те, що найтяжчим і найпідступнішим захворюванням у жінок залишається рак яєчників (РЯ). Проблема цієї онкологічної патології дуже складна та важлива, тому нині ця тема широко обговорюється не лише онкогінекологами, але й спеціалістами інших галузей медицини [2-4].

За останніми даними, серед злоякісних захворювань у гінекології новоутворення придатків стабільно посідають третє місце після раку тіла та шийки матки. За даними різних авторів, вони становлять від 20 до 30% усіх злоякісних пухлин жіночих статевих органів. Останніми роками відмічається збільшення рівня захворюваності на злоякісні пухлини яєчників (ЗПЯ) і смертності від них. У деяких економічно розвинених країнах летальність від цієї патології випереджає за своїм зростанням смертність від раку молочних залоз. Епідеміологічні дослідження свідчать, що за останнє десятиліття в Україні, як і в усьому світі, відмічається чітка тенденція зростання захворюваності на пухлини яєчників. Захворюваність на ЗПЯ в Україні досягає 15,8, а летальність — 9,5 на 100 000 осіб жіночого населення. Щорічно кількість хворих на новоутворення гонад зростає на 1,5 %. Смертність же від цього захворювання продовжує залишатися на першому місці. П'ятирічна виживаність становить усього 28,3 %, що обумовлено пізнім виявленням даного захворювання. Від 65 до 80 % хворих на ЗПЯ потрапляють в онкологічні заклади з III або IV стадією захворювання. Крім того, характерні особливості РЯ такі: раннє розповсюджене метастазування, велика різноманітність гістологічних варіантів і варіабельність клінічного перебігу. Безумовно, ці показники відображають виявлюваність хворих на новоутворення гонад, але аж ніяк не справжню захворюваність [5; 6; 10; 12].

До головних причин такого зростання захворюваності на РЯ належать як загальні фактори (вплив навколишнього середовища, харчування, соціально-економічні умови, генетична схильність), так і зміни репродуктивного статусу

(підвищення віку жінок з першою вагітністю, зниження кількості вагітностей, зниження термінів лактації, що приводить до збільшення періоду активності яєчника).

Таким чином, нині в структурі причин смертності жінок ЗПЯ посідають провідне місце серед новоутворень статевих органів.

Етіологія РЯ донині залишається малозрозумілою. Фактори ризику, що відмічаються у численних дослідженнях, пов'язують з трьома головними теоріями: безперервної овуляції, гонадотропною та теорією впливу факторів навколишнього середовища (зокрема, тальку). Теорія безперервної овуляції припускає, що кожна овуляція в житті жінки травмує епітелій яєчників, а процес загоювання збільшує клітинний поділ і ймовірність потрапляння епітеліальних клітин у строму яєчника, багату на фактори росту. Відповідно до другої теорії, високий рівень гонадотропнів збільшує ризик розвитку пухлини шляхом прямої стимуляції росту епітелію. Відповідно до відносно нових теорій, статеві гормони спричинюють прямий вплив на яєчниковий епітелій та на видалення передпухлинних клітин, естрогени збільшують, а прогестерон зменшує проліферацію епітелію в тканині яєчників, канцерогени потрапляють у яєчники шляхом занесення в результаті менструацій, які повторюються [1; 2; 4; 9; 12].

У недавніх дослідженнях було виявлене деяке збільшення ризику виникнення РЯ у випадку раннього початку менархе, а також пізнього настання менопаузи. Сагд Р.Р. і співавтори вивчали ризик розвитку ЗПЯ з використанням мета-аналізу при застосуванні замісної гормональної терапії (ЗГТ), при цьому встановили, що використання ЗГТ підвищує ризик розвитку даної патології приблизно на 30 %. У літературі є дані, що демонструють збільшення ризику розвитку інвазивного РЯ на 70-80 % внаслідок десятирічного прийому естрогенів Крім того, показано збільшення ризику РЯ на фоні прийому кломіфену для індукції овуляції при лікуванні безплідності у жінок, особливо, якщо воно в подальшому не закінчувалося настанням вагітності та пологів. Останнім часом широко обговорюється питання про вплив запліднення *in vitro* на розвиток злоякісних новоутворень яєчників, однак, у зв'язку з відсутністю переконливих результатів, поки ще не можна зробити остаточних висновків з приводу цього твердження [5; 7; 13].

Розглядаючи фактори, що зменшують ризик розвитку РЯ, передусім треба сказати про превентивний вплив пологів і тривалої лактації. Встановлено, що для жінок, які народжували, ризик зменшений на 30-70 % порівняно з тими, що не народжували. В деяких працях повідомлялося, що пізній вік народження першої дитини спричинює захисну дію, але в інших дослідженнях цей факт не підтвердився. Відповідно до низки даних, такі операції, як перев'язування маткових труб і гістеректомія, можуть запобігати виникненню РЯ. Відомо, що застосування комбінованих оральних контрацептивів (КОК) спричинює істотне і стійке зменшення ризику розвитку злоякісних новоутворень яєчників. Огляд літературних джерел показує, що прийом КОК протягом п'яти років зменшує ризик захворювання на 50 %, і цей ефект зберігається протягом близько десяти років після припинення застосування препаратів, але донині не оцінений ефект використання сучасних КОК з низьким вмістом гормонів [2; 4].

Одним із факторів ризику, що відіграє суттєву роль у виникненні РЯ, є спадковість. Сьогодні активно досліджуються молекулярно-генетичні особливості пухлин яєчників. За даними деяких авторів, у пацієток із сімейним РЯ відмічається тенденція до більш раннього початку менархе. Так, у хворих із сімейним раком менархе до 12 років відмічалось у 21 %, а у хворих на спорадичний РЯ — у 11,7 %; менархе після 14 років було у 17,2 % першої групи та в 41,6 % другої групи.

Отже, якщо гіпотеза про роль гіперестрогени в генезі РЯ є правомірною, то цей фактор у носіїв гена схильності до виникнення пухлини проявляється рано у вигляді більш раннього статевого дозрівання. Середній вік хворих на сімейний РЯ становить 48,5 років, а при спорадичному раку — 58,3. Виживаність хворих на сімейний РЯ значно вища порівняно з такою у хворих на спорадичні форми. Про це переконливо свідчать дані дво-, три- і п'ятирічної виживаності: 70,4% і 30,5%; 54,0% і 22,7%; 43,6% і 15,9% відповідно. Виживаність хворих на сімейний і спорадичний РЯ III та IV стадії захворювання вельми різна. Дво-, три-та п'ятирічна виживаність становить відповідно 68,2 і 22,2; 49,2 і 12,3; 36,4 і 4,9 %. Слід відмітити, що виживаність хворих на сімейний РЯ III та IV стадій відповідає такій у хворих на спорадичний РЯ I та II стадій.

Онкогени та гени-супресори відіграють вирішальну роль у процесі канцерогенезу. Ушкодження генів-супресорів служить основою спадкової схильності до виникнення злоякісної пухлини. Так, при РЯ наявні делеції хромосомних локусів на ділянках 7p31, 17p11-21 і 18p21. Виявляється 10% делецій на ділянці 17p31 у зоні локалізації онкогена c-tei. Максимальна частота делецій (65%) спостерігається у хворих як на сімейний, так і на спорадичний РЯ на 17-й хромосомі в зоні локалізації гена-супресора BRCA-1 [9; 13].

Успіхи генної інженерії дозволили виявити низку онкогенів, експресія яких асоційована з сімейними формами РЯ і раку молочної залози. До них належать онкогени BRCA-1 і BRCA-2. У носительок таких генів до 60 років частота виникнення РЯ може досягати 70%. Не без підстави деякі автори пропонують, враховуючи таку високу ймовірність розвитку даної онкологічної патології, проводити у цієї групи жінок профілактичне видалення придатків після завершення репродуктивного віку [4; 9].

Відсутність патогномічних симптомів при ранніх стадіях захворювання, широта вікової групи жінок, які захворіли, - все це створює значні труднощі в діагностиці РЯ, тому хворі найчастіше потрапляють у стаціонар для лікування з розповсюдженими стадіями процесу. Саме тому особливе значення має виділення так званих груп ризику розвитку РЯ. Всі ці пацієнтки 1-2 рази на рік повинні підлягати обстеженню за скринінг-програмою: ректовагінальне обстеження, ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза, черевної порожнини, визначення пухлинних маркерів, за необхідності - пункція заднього склепіння [].

Для точнішої оцінки ступеня розповсюженості пухлини та контролю ефективності різних методів лікування використовується комплекс діагностичних методик. Поряд з аналізом клінічних даних застосовуються: ультразвукове сканування, рентгівівська й комп'ютерна томографія, магніто-резонансна томографія, лапароскопія, біохімічне й імунологічне дослідження [3; 5; 6].

УЗД посідає важливе місце в розпізнаванні пухлин яєчників. Його застосування дозволяє уточнити розповсюженість пухлинного процесу, визначити розміри та локалізацію пухлини. Важливе діагностичне значення має застосування УЗД для оцінки особливостей будови пухлини: наявність солідного та рідинного компонентів», сосочкових структур та внутрішній та зовнішній поверхній капсули. Рентгівівська й комп'ютерна гомографія дозволяє отримати важливу в діагностичному відношенні інформацію. При її використанні виявляється точна картина локалізації та розповсюженості ракового процесу, створюється уявлення про розміри пухлини. Але є й негативний бік рентгівівської та комп'ютерної томографії, який полягає в більшому променевому навантаженні на організм хворої, а також у дорожчій діагностичного обладнання.

Одним із сучасних інформативних діагностичних методів при обстеженні хворих із новоутвореннями яєчників є магніторезонансна томографія. Вона ґрунтується на ефекті ядерно-магнітного резонансу (вибіркового поглинання електромагнітного випромінювання різними тканинами). Найбільш доказові результати отримують придослідженні стану м'яких тканин. При цьому метод має мінімальний шкідливий вплив на організм жінки у зв'язку з низькою енергією випромінювання. Обмеження для широкого використання магніторезонансної томографії пов'язане з високою вартістю апаратури.

Лапароскопія по праву зарекомендувала себе як важливий діагностичний метод при розпізнаванні новоутворень яєчників. Вона з успіхом використовується як до початку лікування хворої, так і для оцінки його ефективності. За допомогою лапароскопії вдається візуально розглянути вісцероальну та парієтальну очеревину. При цьому оцінюється стан нижньої поверхні діафрагми, великого і малого сальника, печінки й інших органів черевної порожнини, вдається чітко оцінити розміри яєчників та інші особливості. Надзвичайно важлива можливість отримання матеріалу для цитологічного й гістологічного досліджень [3-6].

Сьогодні велику увагу у діагностиці злоякісних пухлин яєчників приділяють пошуку та визначенню специфічних для цих пухлин біологічних речовин, які можна було б виявити біохімічними та імунологічними методами. Найбільший інтерес являють пухлинні маркери, до яких належать онкофетальні й онкоплацентарні антигени (PEA — раковий ембріональний антиген, ХГЛ — хоріонічний гонадотропін людини та ін.); пухлино-асоційовані антигени (CA-125, CA-19-9, CA-72-4); ферменти (ПЛ — плацентарна лужна фосфатаза, HCE — нейрон-специфічна енолаза); гормони (кальцитонін, естрадіол, пролактин); продукти онкогенів (BRCA-1, 2). Відомо, що мутації цих генів у 1-й і 13-й хромосомах у 90 % випадків призводять до розвитку РЯ і молочної залози. Цей факт багато авторів пропонують використовувати як генетичний скринінг. Ген P53 є супресором пухлини, його мутація призводить до невпинного росту новоутворення [9; 13].

Найбільше вивченими та широко використовуваними в клінічній практиці сьогодні є антигени CA-125 і CA-19-9, визнані одними з кращих маркерів епітеліальних пухлин яєчників. Певний рівень концентрації цих антигенів у крові дозволяє зробити висновок про характер процесу в яєчниках. Виявляється CA-125 у 78-100% хворих на РЯ, особливо при серозних пухлинах, Рівень його, що перевищує норму (35 мЕ/мл), відмічається тільки в 1 % жінок без пухлинної патології яєчників і в 6% хворих із доброякісними пухлинами. При раку яєчників підвищення концентрації CA-125 відмічається в 82 % і при епі-теліальних пухлинах непнеко-логічної локалізації - в 23%, чутливість - 73% (при II - IV стадіях — 96%), специфічність - 94%. Використання моноклональних антитіл, мічених радіоактивним йодом, дозволяє уточнити стадію пухлинного процесу, ступінь розповсюдження пухлини та зробити висновок про її гістологічний тип. Таким чином, накопичені донині дані дозволяють рекомендувати використання цих пухлинних маркерів у динамічному спостереженні за хворими на злоякісні пухлини яєчників у процесі лікування та після його закінчення. Це обумовлено встановленою кореляцією зі стадією, гістотипом, розвитком процесу (первинна пухлина, залишкова пухлина, рецидивування, метастазування). Особливості клінічного перебігу та труднощі у визначенні прогнозу потребують пошуку об'єктивних біологічних критеріїв, які дозволяють виробити індивідуальну тактику ведення пацієнтки. Донині немає чіткого уявлення про механізм виникнення лікарської резистентності ракової пухлини яєчника. З метою вивчення глутатіону та глутатіон-залежних ферментів було проведено дослідження 20 хворих, встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем загального глутатіону й

ефективністю лікарського протипухлинного лікування. Активність глутатіон-5-трансферази, яка є основним детоксикаційним ферментом, виявилася вищою в клітинах пухлини хворих, у яких хіміотерапія була більш ефективною. Таким чином, виявлена залежність між рівнем глутатіону й підвищеною активністю глутатіон-5-трансферази у тканині яєчникових пухлин і чутливістю пухлини до хіміотерапії з використанням препаратів платини [2; 3; 11].

При лікуванні хворих із злоякісними новоутвореннями яєчників застосовують три повних способи: хірургічний, лікарський і променевої. Спроби проведення гормональної та імунної терапії досі не виправдали надій, що на них поклалися. Можливо, в майбутньому ці методи ще знайдуть своє застосування.

Лікування хворих на РЯ слід, як правило, починати з хірургічного втручання з метою максимального видалення пухлинних мас. При цьому, визначається стадія пухлинного процесу. Операція полягає у видаленні матки з придатками та великого сальника. Обов'язково ретельно обстежується черевна порожнина, за показаннями проводиться біопсія змінених ділянок на очеревині, цитологічне дослідження аспірату та змивів. Виживаність хворих покращується при максимальному видаленні пухлинних мас під час операції. П'ятирічна безрецидивна виживаність хворих при РЯ IA й IB стадій при суто хірургічному лікуванні становить 80-90 %, не відрізняючись від результатів комбінованого лікування, при якому додатково використовувалася хіміотерапія. Для підвищення виживаності хворих при інших стадіях РЯ доцільне використання ад'ювантної хіміотерапії [2; 3; 7].

Вибір хіміопрепаратів залежить від гістологічного типу пухлини, ступеня її розповсюдженості, загального стану пацієнтки та функцій окремих органів, а також від осоливостей побічної дії ліків. Останніми роками в лікуванні хворих на злоякісні пухлини яєчників набули широкого застосування похідні платини й таксонів.

Роль променевої терапії в різні періоди формування комбінованих і комплексних методів лікування хворих на РЯ неодноразово змінювалася: від широкого застосування в період малої ефективності монохіміотерапії препаратами до майже повної відмови від її використання на фоні хіміотерапевтичного лікування, що швидко розвивається в останні роки. Останнім часом з'являються повідомлення про сприятливу роль променевої терапії в комплексному лікуванні хворих на злоякісні новоутворення яєчників. Як показали результати досліджень, застосування променевого лікування як одного з компонентів комплексної терапії дозволило вірогідно збільшити показники тривалості життя пацієнток зі злоякісними новоутвореннями яєчників [7].

Таким чином, аналіз даних доступної літератури дозволяє зробити висновок про те, що сьогодні серед новоутворень жіночих статевих органів РЯ є найбільш складною формою онкопатології, етіологія та патогенез якої остаточно не вивчені. Відсутність патогномонічних симптомів на початкових стадіях захворювання, діагностика на пізніх стадіях, агресивний клінічний перебіг, висока смертність, незважаючи на оптимізацію методів лікування та застосування нових хіміопрепаратів, диктують необхідність розробки та вивчення даної проблеми в подальшому.

Література.

1. Альтштейн А. Д. Общая характеристика онкогенных вирусов // Канцерогенез. – М.: Научный мир, 2000. – Гл. IV. – С.153-171.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: «ООО Издательство Фолиант», 2002. – 542 с.: ил.
3. Вишневецкая Е.Е. Справочник по онкогинекологии. – Мн.: Беларусь, 1994. – 432 с.

4. Запорожан В.Н. Акушерство и гинекология. В двух книгах. – К.: Здоров'я, 2001. – 820 с., ил.
5. Запорожан В.М., Цегельський М.Р. Акушерство та гінекологія. - К.: Здоров'я, 1996. - 240 с.
6. Запорожан В.М., Цегельський М.Р. Гінекологічна патологія: Атлас: Навч. Посібник. – Одеса: Одес. Держ. Мед. ун-т, 2002. – 308с.
7. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / Под ред. В.П. Козаченко. – М.: Медицина, 2005. – 376с.: ил.
8. Трапезников Н.Н., Шайн А.А. Онкология. – М.: Медицина, 1992. – 400 с.
9. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Молекулярная генетика рака яичников // Практическая онкология. – 2000. - №4. – С. 3-6.
10. Bewtra S., Watson P., Conwas T. Hereditary ovarian cancer: a clinicopathological study // International Journal of Gynecological Pathology. – 1998. – Vol. 11. – P.180-187.
11. Черенков В.Г. Клиническая онкология. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. - 384 с.
12. Boyd J. Hereditary ovarian cancer: Molecular genetics and clinical implication / ASCO Educational book, 2000. – P.531-540.
13. Takahashi H., Chiw H.C., Bandero C.A. Mutations of the BRCA2 gene in ovarian carcinoma // Cancer Research. – 2000. – Vol. 56. – P.2738-2741.