

Российско-финская
медицинская компания
ООО «Ава-Петер»
клиника «Скандинавия»

ВАЖНЕЙШИЕ СОБЫТИЯ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ К 2010 ГОДУ И ПЕРСПЕКТИВЫ

А.Е.Чернобровкина

... Основные достижения и перспективы помощи онкогинекологическим больным на сегодняшний день связаны с молекулярно-генетическими исследованиями, внедрением таргетных препаратов и малоинвазивных высокотехнологических хирургических вмешательств.

Вступление

Ежегодный доклад Национального Института рака США представил как общую тенденцию снижения заболеваемости раком на 1,6% (с 2001 по 2006 год) в целом, так и снижение по отдельным нозологическим формам. В США в 2010 году впервые выявлено 1,5 миллиона онкологических больных. Онкогинекологическая патология, к сожалению, занимает лидирующее положение по заболеваемости и смертности. Данная группа включает опухоли тела матки, шейки матки, фаллопиевых труб и яичников.

РАК ЭНДОМЕТРИЯ

Важность проблемы рака эндометрия не только не снижается на протяжении многих лет, но и становится более острой по мере роста заболеваемости.

На основании обобщения и систематизации полученного в последние годы материала достигнуты значительные успехи в понимании гетерогенности рака эндометрия, расширены представления об этиологии и особенностях патогенеза этого заболевания.

Достижения фундаментальной онкологии позволили сформировать представление о том, что в основе злокачественных новообразований эндометрия лежат гормонально-метаболические нарушения, повреждения эстрогенами и эстроген-подобными соединениями генетического аппарата половой (герминальной) и соматической клетки, делающие эти клетки чувствительными к воздействию канцерогенных факторов внешней среды, способных запустить процесс малигнизации.

Однако, несмотря на достигнутые успехи, некоторые этиологические факторы и патогенетические механизмы этого заболевания остаются до сих пор не изученными.

Рак эндометрия (рак тела матки, РТМ) характеризуется гетерогенностью, что является следствием участия в патогенезе наряду с эндокринными механизмами, комплекса молекулярно-генетических и иных факторов [1, 6]. В течение многих десятилетий отстаивалось главное значение гиперэстрогении в сочетании с гиперинсулинемией / инсулинорезистентностью и избыточной продукцией андрогенов для развития РТМ.

В последнее время решение проблемы во многом связывают с медико-генетическими исследованиями, направленными на изучение роли наследственной предрасположенности к развитию рака эндометрия и выявление лиц с потенциально высоким риском заболевания. Все это подтверждает необходимость проведения дальнейшего изучения генетических основ рака эндометрия, которое позволит реально подойти к ранней диагностике, патогенетически обоснованной профилактике и лечебным мероприятиям [5, 31].

По морфологическому строению принято различать два варианта опухолей эндометрия [3, 4, 11]. Подавляющее большинство (70-80%) составляют эндометриоидные аденокарциномы (I вариант, endometrioid endometrial carcinomas, EECs) [13]. Второй вариант (II тип) – неэндометриоидные аденокарциномы (non-endometrioid endometrial carcinomas, NEECs), составляющие 20-30%. В эту группу опухолей матки включены серозные, серозно-папиллярные и светлоклеточные карциномы. Указанные морфологические варианты различаются также по механизмам патогенеза и молекулярно-генетическим признакам (табл.1).

Таблица 1.

Признаки двух патогенетических вариантов рака эндометрия и их связь с молекулярно-генетическими признаками

	Тип I (ЕЕС)	Тип II (NEEC)
Возраст		
Биологическое поведение опухоли	Более благоприятное длительное течение	Агрессивное течение
Стадия	Начальная	Более высокая
Гиперплазия эндометрия	Сопутствует	Отсутствует
Связь с эстрогенами	Сопутствует	Отсутствует
Инвазия в миометрий	Минимальная	Глубокая
Морфологический тип	Эндометриоидная аденокарцинома	In atropic endometrial
Преобладание	70-80 %	10-20 %
Факторы риска	Ожирение, ановуляция	
Молекулярно-генетические признаки		
HER-2/neu (гиперэкспрессия)	3%	18%
Экспрессия EGFR	46%	34%
Мутации p53	5-10%	80-90%
Плоидность	67% диплоидны	45% диплоидны
Потеря ф-ии PTEN	50-80%	10-11%
Инактивация p16	10%	40%
Мутации K-ras	13-26%	0-10%
Снижение или отсутствие экспрессии E-кадгерина	10-20%	62-87%
Бета-катенин	25-38%	редко

На примере рака эндометрия осуществляется попытка изучения ценности молекулярно-генетического тестирования для прогнозирования клинического течения [16, 17, 22].

Доминирующей тенденцией в хирургическом лечении рака тела матки является внедрение высокотехнологичных малоинвазивных лапароскопических операций. Сопоставление лапароскопических и классических лапаротомических вмешательств было осуществлено в рамках рандомизированных исследований GOG 2222 и LAP2, завершенных в 2009 году [10, 11, 14]. При этом были доказаны важные преимущества лапароскопического доступа: меньшая травматичность, снижение числа послеоперационных осложнений, укорочение длительности пребывания в стационаре и возможность адекватного хирургического стадирования.

Целесообразность выполнения расширенной лимфаденэктомии при РТМ продолжает обсуждаться. Согласно результатам рандомизированного исследования SEPAL study, включающего 671 пациентку, комбинированная парааортальная и тазовая лимфаденэктомия увеличивает продолжительность жизни больных группы высокого риска развития рецидива в тех случаях, когда в тазовых лимфатических узлах обнаруживаются метастазы [30].

Выполнение пангистерэктомии с тазовой лимфаденэктомией лапароскопическим доступом становится повседневным конкурентным хирургическим вмешательством при раке матки.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Онкологическая патология шейки матки является весьма актуальной проблемой охраны материнства и детства. Это заболевание в последнее время диагностируют у большого количества молодых женщин, которые еще не успели реализовать свою репродуктивную функцию, что вызывает настороженность врачей, особенно в услови-

ях демографического кризиса, когда смертность превышает рождаемость. Вирус папилломы человека (ВПЧ) на протяжении ряда лет является ключевой темой, широко обсуждаемой в онкогинекологии.

Этиологическая роль ВПЧ в развитии неопластических изменений эпителия шейки матки установлена давно, выявлены наиболее распространенные высокоонкогенные типы вируса (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типы). Определены факторы риска: курение, гормональная дисфункция, нерациональное питание, распространенность других инфекций половой сферы. Развитие рака шейки матки на фоне инфекции ВПЧ происходит далеко не у всех женщин. Как правило, предрасполагающим фактором является иммуносупрессия.

Тест на вирус папилломы человека (HPV test) намного чувствительнее, чем цитологический тест. Недавно проведенные рандомизированные исследования показали, что обследование женщин с помощью использования данного теста в совокупности с цитологическим методом позволило снизить заболеваемость высокодифференцированной внутриэпителиальной неоплазией шейки матки. Применение HPV теста является важным этапом в скрининге рака шейки матки [25, 26]. Использование данного теста для профилактики инвазивного и высокодифференцированного рака шейки матки также оказалось более эффективным по сравнению со стандартным цитологическим методом [23].

В настоящее время стала возможной эффективная профилактика неопластических мутаций эпителия шейки матки посредством вакцин против онкогенных типов ВПЧ, а также благодаря проведению генотипирования.

Широко используемые в современной иммунотерапии вакцины «Гардасил» и «Церварикс» имеют схожий антигенный состав, который индуцирует и пролонгирует иммунный ответ. Обе вакцины демонстрируют поло-

жительный терапевтический эффект и используются в рамках программы профилактики ВПЧ.

С помощью проведения регулярного скрининга и вакцинации женщин репродуктивного возраста стало возможным значительно снизить заболеваемость и смертность от рака шейки матки.

В последние два года активно развивается органосохраняющее лечение инвазивного рака шейки матки Ia1 стадии и опухолей небольших размеров (макроскопически 2-4 см). Абдоминальная расширенная трахелэктомия – операция, которая выполняется у молодых женщин с целью сохранения менструальной и детородной функции. Данная операция может быть лапароскопически ассистированной. Об отдаленных результатах еще судить рано; российский опыт применения составляет не более 5 лет.

РАК ЯИЧНИКОВ

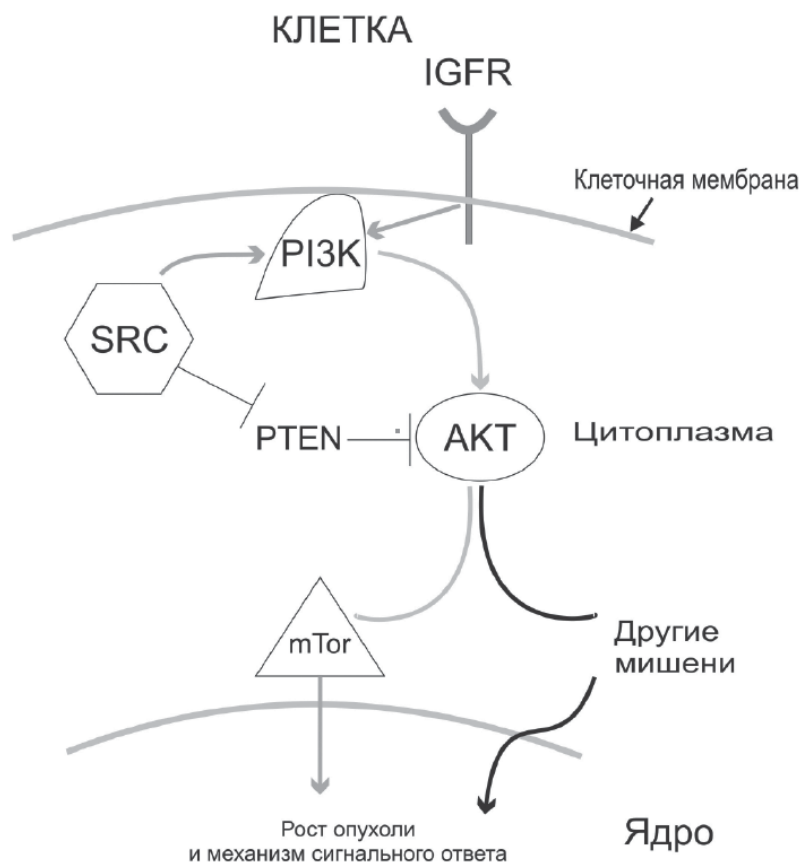
Хирургические методы, даже самые современные и высокотехнологичные, не способны решить проблемы диссеминированного рака яичников; поэтому лекарственная терапия (химиотерапия) остается важнейшей и неотъемлемой частью комбинированного лечения.

Два итоговых доклада ASCO 2010 года явились важной вехой в диагностике и лечении рака яичников – патологии, занимающей первое место по смертности среди онкогинекологических заболеваний [20]. В этих исследованиях было заявлено о высокоэффективном препарате таргетной терапии – бевацизумабе, используемом при запущенном раке яичников.

Таргетная терапия

Неоангиогенез в опухоли является комплексным многоэтапным процессом, которому принадлежит ключевая роль в развитии новообразований. Существенное звено этого процесса представляет сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [12]. Данный фактор является гормонозависимым (стероидные гормоны оказывают влияние на экспрессию и активность VEGF), что определяет его роль в возникновении гормонозависимых опухолей (рака молочной железы, рака яичников и, возможно, рака тела матки).

Бевацизумаб (авастин) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия (Vascular endothelial growth factor – VEGF) и



IGFR – инсулиноподобный фактор роста
 PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа
 mTor – mammalian target of rapamycin

Рис.1. Сигнальные пути передачи информации при химиорезистентном раке яичников

нейтрализует его. Бевацизумаб ингибирует связывание VEGF с его рецепторами (Flt-1, KDR) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли. Бевацизумаб явился первым коммерчески доступным ингибитором ангиогенеза. В настоящее время препарат зарегистрирован в США (FDA) для использования в сочетании со стандартной химиотерапией метастатических форм рака толстой кишки, немелкоклеточного рака легкого (с 2004 года) и распространенного рака молочной железы (с 2008 года). Бевацизумаб рекомендован к применению вместе с паклитакселом или доцетакселом в качестве первой линии лечения рака яичников. Сигнальные пути передачи информации внутри клетки у больных раком яичников представлены на рисунке 1.

В последние 20 лет стандартной схемой лечения запущенного рака яичников было применение карбоплатина в сочетании с паклитакселом [7]. Применение схемы карбоплатин+паклитаксел в комбинации с бевацизумабом продемонстрировало увеличение безрецидивного периода. В настоящее время получены результаты международного рандомизированного исследования ICON7/GOG218 по подключению бевацизумаба (авастина) к стандартной химиотерапии первой линии с последующими поддерживающими 15 курсами бевацизумаба.

Применение бевацизумаба при раке яичников увеличивает сроки до прогрессирования [9]. Это заключение базируется на исследовании 1900 больных, страдающих раком яичников 3 или 4 стадии и распределенных на 3 группы:

1 Группа: Стандартная схема химиотерапии (паклитаксел + карбоплатин) и плацебо;

2 Группа: Стандартная схема химиотерапии + бевацизумаб с последующим нахождением пациенток на постоянном пролонгированном лечении плацебо;

3 Группа: Стандартная схема химиотерапии с бевацизумабом с последующим нахождением пациенток на постоянном пролонгированном (поддерживающем) лечении бевацизумабом.

В третьей группе средняя продолжительность периода без прогрессирования заболевания составила 14,1 месяцев. В группе, в которой пациентки получали только стандартную схему химиотерапии (1 группа), период до прогрессирования составил 10,3 месяца.

Пациентки, которые получали химиотерапию + бевацизумаб с последующим поддерживающим лечением плацебо (2 группа), не показали значимого увеличения продолжительности безрецидивного интервала по сравнению с первой группой (стандартная схема химиотерапии).

Эффективность различных режимов лечения первичного распространенного рака яичников и рецидивов представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты рандомизированного исследования по изучению различных режимов химиотерапии первичного распространенного рака яичников и рецидивов

Протокол	Первичный рецидив	Схема лечения	Исход	Токсичность
GOG170D37	Рецидив	Bevacizumab 15 mg/kg	Общий ответ 21% Полная ремиссия 3% Частичная ремиссия 18% Стабилизация 21% Медиана общей выживаемости 16,9 мес. Медиана без прогрессии 4,7 мес.	Grade 3/4 Гастроинтестинальная токсичность 6,5% Grade 3 гипертензия 9,7% Grade 4 протеинурия (1)
AVF2949g38	Рецидив	Bevacizumab 15 mg/kg	Общий ответ 15,9% Стабилизация 61,4% Медиана общей выживаемости 10,7 мес. Медиана без прогрессии 4,4 мес.	Гастроинтестинальная токсичность 11% Тромбоз 6,8% Grade 3 гипертензия 9,1%
NCI 57894	Рецидив	Bevacizumab 10 mg/kg + cyclophosphamid 50 mg/kg	Общий ответ 24% Стабилизация 63% Медиана общей выживаемости 16,9 мес. Медиана без прогрессии 7,2 мес.	Grade 3 гемотоксичность 23% Grade 3 гипертензия 16% Гастроинтестинальная токсичность 4%
TEACO45	Первичный опухолевый процесс	Bevacizumab 15 mg/kg + docetaxel 75 mg/m + oxaliplatin 85 mg/m	Общий ответ 75% Полная ремиссия 34,6% Частичная ремиссия 40% Стабилизация 14% Медиана без прогрессии 69,1 нед.	Grade 3/4 нейтропения 39% Grade 3/4 гипертензия 8,2% Grade 3/4 астения 7,3 % Гастроинтестинальная токсичность 1,1%
Micha et al. 46	Первичный опухолевый процесс	Bevacizumab 15 mg/kg + paclitaxel 175mg/m ² + carboplatin AUC 5	Общий ответ 80% Полная ремиссия 30% Частичная ремиссия 50%	Grade 3/4 нейтропения 48,3% Grade 3 гипертензия 11% Тромбоз глубоких вен 11%

Новая стратегия в диагностике рака яичников

Более 70% всех случаев рака яичников диагностируется в запущенных стадиях. В настоящее время исследователей интересует идентификация достоверного скрининг-теста для диагностики на ранних стадиях заболевания. В течение последних лет получило широкое распространение определение уровня маркера СА-125. Однако скрининг на основе СА-125 не является абсолютно достоверным. В настоящее время представляется перспективной возможность использования нового многообещающего подхода для диагностики рака яичников у женщин в постменопаузальном периоде. Новый подход базируется на использовании математической модели, именуемой «Алгоритм Риска Рака Яичников» (Risk of Ovarian Cancer Algorithm-ROCA). Эта модель включает определение уровня маркера СА-125 в крови, учитывает

возраст, результаты трансвагинального УЗИ и, в конечном итоге, указывает на необходимость направления пациентки к онкогинекологу. Для проверки модели обследованы 3238 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте 50-74 лет с неотягощенным анамнезом (отсутствие рака молочной железы или рака яичников); обследуемые находились под наблюдением в течение 8 лет. В результате, на основании данных ROCA восемь женщин перенесли хирургическое вмешательство: трое из них имели инвазивный рак яичников на ранней стадии, две женщины имели пограничный рак и три пациентки имели легкую степень (I) рака яичников. Специфичность (достоверность) результатов ROCA + УЗИ для основания направления на хирургическое лечение составила 99,7%.

В настоящий момент в Англии по алгоритму ROCA находятся под наблюдением около 200,000 женщин; результаты предполагается получить к 2015 году.

Список литературы

1. Берштейн ЛМ, Чернобровкина АЕ, Гамаюнова ВБ. и др. Активность ароматазы, тканевое содержание эстрогенов и особенности течения рака тела матки // Вопр. онкол. – 2003. – Т.49(1). – С.55-59.
2. Abaid LN, Lopez KL, Micha JP, Rettenmaier MA, Brown J.V. 3rd, Goldstein BH. Bevacizumab, paclitaxel and carboplatin for advanced ovarian cancer: low risk of gastrointestinal and cardiovascular toxicity // Europ. J. Gynaecol. Oncol. – 2010. – Vol.31(3). – P. 308-311.
3. Akbay EA, Contreras CM, Perera SA. et al. Differential roles of telomere attrition in type I and II endometrial carcinogenesis // American Journal of Pathology. – 2008. – Vol.173. – №2. – P.536-544.
4. An H.-J, Logani S, Isacson C, Ellenson LH. Molecular characterization of uterine clear cell carcinoma // Modern Pathology. – 2004. – Vol.17. – №5. – P.530-537.
5. Bansal N, Yendluri V, Wenham RM. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies // Cancer Control. – 2009. – Vol. 16. – №1. – P.8-13.
6. Berstein LM, Imianitov E.N., Gamaiunova VB., Kovalevskii Alu, Kuligina E.Sh., Belogubova EV., Chernobrovkina AE. Genetic polymorphism of steroid 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase (CYP 17) and hyperinsulinemia in endometrial carcinoma // Vopr Oncol. – 2002. – Vol.48(6). – P.673-678.
7. Bookman MA, Brady MF, McGuire W. et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) // L. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27. – P.1419-1425.
8. Burger RA, Brady MF, Bookman MA. et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol.28:5s (suppl; abstr. LBA1).
9. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson R.T. et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer // L.Clin.Oncol. – 2007. – Vol.25. – P.5180-5186.
10. Childers JM, Spirtos NM, Brainard P, Surwit EA. Laparoscopic staging of the patient with incompletely staged early adenocarcinoma of the endometrium // Obstet Gynecol. – 1994. – Vol.83. – P. 597-600.
11. Dargent D. Laparoscopic surgery and gynecologic cancer // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 5. – P.294-300.
12. Delli Carpini J, Karam AK, Montgomery L. Vascular endothelial growth factor and its relationship to the prognosis and treatment of breast, ovarian, and cervical cancer // Angiogenesis. – 2010. – Vol.13(1). – P. 43-58.
13. Kaku T, Kamura T, Hirakawa T. et al. Endometrial carcinoma associated with hyperplasia—immunohistochemical study of angiogenesis and p53 overexpression // Gynecologic Oncology. – 1999. – Vol.72. – №1. – P.51-55.
14. Kornblith AB, Huang H.Q., Walker JL, Spirtos NM, Rotmensch J, Cella D. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study // Lancet Oncol. – 2009. – Vol.27. – P. 5337-5342.
15. Koul R, Willén, Bendahl P.-O., Nilbert M., Borg A. Distinct sets of gene alterations in endometrial carcinoma implicate alternate modes of tumorigenesis // Cancer. – 2002. – Vol. 94. – №9. – P. 2369-2379.
16. Kumaran G.C., Jayson G.C., Clamp AR. Antiangiogenic drugs in ovarian cancer // Brit. J. Cancer. – 2009. – Vol.100. – P.1-7.
17. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos R.J.C., Ellenson LH. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in endometrial and serous carcinoma: evidence of distinct and molecular genetic pathways // Cancer. – 2000. – Vol.88. – №4. – P.814-824.

18. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression // *Human Pathology*. – 1998. – Vol.29 – №6. – P. 551-558.
19. Ledermann JA, Kristeleit RS. Optimal treatment for relapsing ovarian cancer // *Annals of Oncology*. – 2010. – Vol.21, Suppl. 7. – P. 218-222.
20. Lu KH, Skates KA, Bevers TB, et al. A prospective U.S. ovarian cancer screening study using the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28: 390 s suppl; abstr. – P.5003.
21. Mark G. Kris, Steven I. Benowitz, Sylvia Adams et al. Clinical Cancer Advances 2010: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28. – №36. – P.5327-5347.
22. Nei H, Saito T, Yamasaki H, Mizumoto H, Ito E, and Kudo R. Nuclear localization of β -catenin in normal and carcinogenic endometrium // *Molecular Carcinogenesis*. – 1999. – Vol.25. – №3. – P.207-218.
23. Okuda T, Otsuka J, Sekizawa A, et al. p53 mutations and overexpression affect prognosis of ovarian endometrioid cancer but not clear cell cancer // *Gynecologic Oncology*. – 2003. – Vol. 88. – №3. – P.318-325.
24. Palefsky J. Human papillomavirus-related disease in people with HIV // *Curr Opin HIV AIDS*. – 2009. – Vol.4(1). – P.52-56.
25. Rasila KK, Burger RA, Smith H, Lee F.C., Verschraegen C. Angiogenesis in gynecological oncology-mechanism of tumor progression and therapeutic targets // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 2005. – Vol.15(5). – P.710-726.
26. Rodriguez A.C., Schiffman M, Herrero R, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2008. – Vol.100(7). – P.513-517.
27. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage J.C., Castle P.E. Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer // *JNCI*. – 2011. – Vol.103(3). – P.1-16.
28. Sharma R, Graham J, Mitchell H, et al. Extended weekly dose-dense paclitaxel/ carboplatin is feasible and active in heavily pre-treated platinum-resistant recurrent ovarian cancer // *Brit. J. Cancer*. – 2009. – Vol.100. – P.707-712.
29. Sorbe B, Risberg B, Frankendal B. DNA ploidy, morphometry, and nuclear grade as prognostic factors in endometrial carcinoma // *Gynecologic Oncology*. – 1990. – Vol. 38. – №1. – P.22-27.
30. Teoh D.G., Secord AA. Antiangiogenic therapies in epithelial ovarian cancer // *Cancer Control*. – 2011. – Vol.18(1). – P.31-43.
31. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis // *Lancet*. – 2010. – Vol.375. – P.1165-1172.
32. Zorn KK, Bonome T, Gangi L, et al. Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer // *Clinical Cancer Research*. – 2005. – Vol.11. – №18. – P.6422-6430.