

ФГБУ «Российский  
научный центр  
рентгенорадиологии»  
Министерства  
здравоохранения  
Российской Федерации,  
г. Москва

## СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ В ЛЕЧЕБНЫХ ПОДХОДАХ К РАКУ ЯИЧНИКОВ

Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек, О.И. Алешикова, И.Н.Кузнецов

*Сегодня мы не просто много знаем о том, какие молекулярно-клеточные события играют ключевую роль в развитии данной онкопатологии, но и хорошо представляем себе их последовательность, иерархическую значимость и регуляторные взаимосвязи*

Эпителиальный рак яичников (РЯ) является одним из самых агрессивных и тяжело поддающихся лечению онкологических заболеваний. Это четвертая-пятая в мировом рейтинге причина смерти от рака среди женской части населения и первая по показателю летальности онкогинекологическая патология (63). Ежегодно в мире регистрируется более 160 тыс. новых случаев РЯ и более 100 тыс. женщин умирают от этого заболевания. В Российской Федерации РЯ ежегодно выявляется более чем у 11 тыс. женщин, за последние 10 лет прирост заболеваемости составил 8,5%. В проблеме рака яичников до настоящего времени сохраняются основные тенденции, определяющие высокую смертность и невысокие показатели 5-летнего излечения:

- отсутствие возможностей раннего выявления;
- высокий уровень рецидивирования;
- ограниченные возможности радикального хирургического вмешательства и эффективной лекарственной терапии.

Эти факторы, переходя из статьи в статью, в некотором смысле стали своеобразными «маркерами» рака яичников. Действительно, анализируя динамику заболеваемости и смертности от рака яичников за последние 40 лет в РФ, можно однозначно отметить отсутствие какой-либо положительной динамики в отношении этих двух важных показателей в онкологии (рис. 1).

Важно подчеркнуть, что в 80% наблюдений больные с распространенными формами РЯ на начальном этапе достаточно успешно поддаются хирургическому и химиотерапевтическому (адьювантная полихимиотерапия платино- и таксаносодержащими препаратами) лечению. Однако у 60-80% таких пациентов спустя 6-24 мес. развивается рецидив заболевания, который, как правило, является химиорезистентным. Только у 15% больных образовавшиеся рецидивные опухоли сохраняют способность отвечать на стандартное химиотерапевтическое лечение. Это неминуемо приводит к быстрому прогрессированию заболевания, развитию тяжелых осложнений (кишечная непроходимость, асцит, кахексия) и

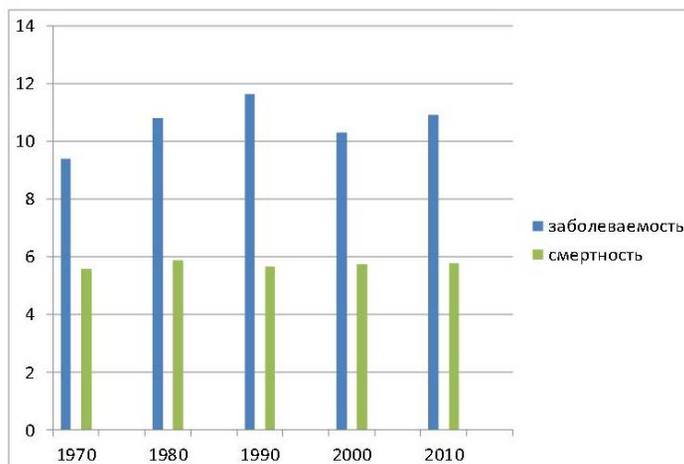


Рис. 1. Динамика заболеваемости и смертности от рака яичников в РФ за период 1970–2010 гг. (стандартизованный показатель)

летальному исходу. Рецидив РЯ рассматривается как неизлечимое заболевание, при котором медиана продолжительности жизни составляет 8-15 мес., а общая 5-летняя выживаемость не превышает 20-35%.

Таким образом, сегодня у клиницистов-онкологов сложилось ясное понимание того, что для достижения существенного прогресса в борьбе с таким грозным и коварным заболеванием, как РЯ, необходимо качественно продвинуться в направлении снижения уровня его рецидивов и метастазов, возникающих после проведенного начального лечения, а также преодоления развивающейся при этом опухолевой лекарственной резистентности. Становится очевидным, что решить эту проблему только с помощью постоянно совершенствующихся традиционных методов лечения (хирургия, химиотерапия, лучевая терапия), а также применяемых в комплексе со стандартной химиотерапией монотаргетных противоопухолевых препаратов не представляется возможным.

В то же время в последние 10-15 лет, благодаря выдающимся достижениям фундаментальной биомедицины и качественному технологическому прогрессу, молекулярная онкология совершила гигантский рывок в расширении научных представлений о базовых механизмах канцерогенеза. Можно сказать, что на наших глазах происходит смена парадигмы в данной области знаний. Обнаружены совершенно новые биологические мишени и внутриклеточные регуляторные системы, участвующие в процессах инициации роста опухоли и поддержания ее туморогенных свойств. К числу таких прорывов, прежде всего, следует отнести открытие универсальной категории агрессивных раковых клеток, устойчивых к стандартной лекарственной и лучевой терапии – т.н. опухолевых стволовых клеток (ОСК) – и формирование на их основе новой концепции, объясняющей закономерности развития первичной опухоли, а также, что особенно важно, ее рецидивов и метастазов.

Другим знаменательным событием последних десятилетий является стремительное развитие молодой научной дисциплины – эпигенетики и ее самостоятельного направления – эпигенетики рака. В настоящее время для подавляющего большинства злокачественных новообразований известен свой характерный набор специфических эпигенетических нарушений, не затрагивающих первичную структуру ДНК, но существенно влияющих на экспрессию генов, контролирующих канцерогенез: онкогенов и генов противоопухолевой защиты. Такие обратимые и, следовательно, потенциально регулируемые эпигенетические модификации возникают уже на самых ранних этапах канцерогенеза и рассматриваются сегодня не только как перспективные диагностические и прогностические маркеры злокачественного процесса, но и как факторы клинического мониторинга в процессе лечения.

Одновременно с обнаружением новых механизмов канцерогенеза происходит кардинальный пересмотр взглядов на участие в этиопатогенезе рака ранее извест-

ных и хорошо изученных биологических процессов, таких как хроническое воспаление, ангиогенез.

Все вышесказанное имеет первоочередное отношение к обсуждаемой нами опухолевой нозологии – раку яичников. Сегодня мы не просто много знаем о том, какие молекулярно-клеточные события играют ключевую роль в развитии данной онкопатологии, но и хорошо представляем себе их последовательность, иерархическую значимость и регуляторные взаимосвязи.

## Хирургическое лечение рака яичников

Основные принципы стандартного лечения РЯ и его рецидивов, состоящие в комбинированном использовании хирургического и лекарственного методов, а также, в ограниченных случаях, лучевой терапии, сформировались и были официально признаны европейско-американским и Российским медицинским сообществом в конце 90-х гг. [3, 5, 6, 7]. При этом хирургическому лечению придавалось и придается первостепенное значение. Накопленный мировой опыт хирургического лечения РЯ обобщен в Европейских (IGCS, 1999) и Американских (PDQ, пересмотр, 2013) рекомендациях. Однако индивидуальная тактика хирургического вмешательства может широко варьировать в зависимости от имеющихся прогностических факторов заболевания, биологических и молекулярно-генетических особенностей опухоли, а также желания пациентки сохранить репродуктивную функцию.

Лечение РЯ начинается с адекватного стадирования опухолевого процесса и правильной оценки прогностических факторов, характеризующих биологические свойства опухоли. Хирургическое стадирование при РЯ, выполняемое с помощью лапаротомии, позволяет произвести тщательную ревизию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, морфологически верифицировать диагноз, уточнить ряд прогностических параметров злокачественного процесса, а также, что немаловажно, максимально или частично удалить опухолевые ткани.

Стандартным объемом хирургического лечения при РЯ считается экстирпация матки с придатками и резекция большого сальника из срединного лапаротомного доступа. Однако в реальной клинической практике хирургу, как правило, приходится сталкиваться с распространенным опухолевым процессом и, следовательно, значительно расширять объем хирургического вмешательства (аппендэктомия, резекция пораженных отделов брюшины, забрюшинная лимфаденэктомия и пр.). Как правило, при этом операция имеет характер циторедуктивного вмешательства, при котором максимально удаляют первичную опухоль и ее метастазы в брюшной полости. Качество выполненного циторедуктивного вмешательства в значительной мере определяет последующий прогноз. Таким образом, начиная со стадии Ic, хирургическую операцию всегда следует считать условно радикальной.

Обсуждая тему хирургического вмешательства при РЯ, следует особо остановиться на операции регионарной лимфаденэктомии, значимость которой до сих пор остается дискуссионной (25). Еще в ранних работах Young RC et al. (1983) было показано, что даже ранние стадии РЯ, расцениваемые клиницистами как относительно благоприятные, при тщательном исследовании в 25-43% наблюдений сопровождаются образованием метастазов. Дальнейшие многочисленные исследования в этом направлении подтвердили вывод о возможном раннем метастазировании в лимфоузлы таза и парааортальные лимфоузлы (13-16% наблюдений), начиная уже с Ib стадии заболевания [4, 8, 9, 18, 24, 42, 45]. Еще более внушительным является данный показатель у больных РЯ при III стадии (70-74%) [4, 25, 49, 55]. Думается, что с учетом вышесказанного, а также растущим числом сторонников данной операции у больных РЯ есть все основания сделать тазовую и парааортальную лимфаденэктомию стандартным компонентом хирургического этапа лечения РЯ.

Значимыми с точки зрения тактики хирургического лечения РЯ являются также вопросы о допустимости органосберегающих операций и определении их объемов при ранних стадиях заболевания в зависимости от их гистологических вариантов у молодых больных, вопросы о целесообразности сверхрасширенных и комбинированных операций при распространенном опухолевом процессе, о месте лапароскопии в лечении РЯ, о необходимости и целесообразности операций по типу "second-look", а также обширных циторедуктивных вмешательствах.

### Стандартная химиотерапия при раке яичников

Назначение стандартных противоопухолевых препаратов в режиме адьювантной химиотерапии (АХТ) и/или лечебной полихимиотерапии (ПХТ) является основным этапом лечения больных РЯ, который, согласно общепринятым стандартам, должен следовать за хирургической операцией, за исключением случаев высокодифференцированных опухолей (кроме серозных) на стадии Ia у молодых больных низкого риска, при которых возможны только органосберегающие операции.

В течение последних 15 лет схемой выбора при химиотерапевтическом лечении РЯ является комбинация препаратов платины и таксанов. Однако эффективность такого химиотерапевтического лечения, даже при включении в схему современных монотаргетных препаратов, неизменно остается низкой, не превышая для III стадии заболевания 20-30%. На Школе Отечественных Онкологов прошлых лет многократно поднимались вопросы, касающиеся различных аспектов химиотерапии первичного и рецидивного рака яичников. Подчиняясь названию данного сообщения (Систематические ошибки в лечебных подходах РЯ), мы, прежде всего, видели нашу задачу не в обозначении тех ошибок, в рамках прикладной онкогинекологии, которые происходят в клиниче-

ской практике в силу отступления от существующих стандартов лечения.

Несмотря на высокую частоту полных ремиссий после максимальной хирургической циторедукции и первой линии химиотерапии, у большинства больных через непродолжительное время возникают рецидивы заболевания, которые, как правило, проявляют лекарственную устойчивость к последующим курсам химиотерапии. Таким образом, необходимость решения основных проблем клинической онкологии, таких как высокий уровень рецидивирования, метастатическая болезнь и развивающаяся опухолевая лекарственная резистентность, в применении к РЯ представляется особенно острой и актуальной.

### Математическая модель канцерогенеза: что из этого следует?

Как мы отмечали выше, прорывные открытия в современной фундаментальной онкологии последних 10-15 лет, проливающие свет на загадку рака и значительно расширяющие наши представления о молекулярно-генетических механизмах канцерогенеза, позволяют с оптимизмом смотреть в будущее.

Основания для того, чтобы искать причину неудовлетворительных результатов стандартного лечения солидных опухолей в их аномальной молекулярно-биологической природе, формирующейся на доклинической стадии заболевания, можно найти, если проанализировать описанную более полувека назад (на примере рака молочной железы) математическую модель канцерогенеза (Schwartz M., 1961) (рис. 2). Согласно этой модели, среднее фактическое время удвоения объема опухоли составляет 90-110 дней. Таким образом, для того чтобы опухоль достигла размеров  $1\text{ см}^3$  и ее масса составила  $10^9$  клеток (а именно такого объема опухоли в большинстве случаев диагностирует врач-онколог), составляющие ее клетки должны сделать более 30 удвоений. Это означает, что основная часть "естественной истории роста" эпителиального рака, т.н. "доклиническая фаза роста", когда размер опухоли составляет менее  $10\text{ мм}^3$ , протекает бессимптомно и скрыта как от его носителя, так и от врача. Возможности современной диагностики, как правило, не позволяют выявлять опухоли подобного объема. Однако на этом этапе клинически не диагностированная опухоль уже существует и функционирует как полноценный злокачественный процесс. То есть врач-онколог приступает к лечению опухоли, достигшей массы  $10^9$ - $10^{13}$  клеток, когда процесс фактически приобрел *хроническое течение* и *устойчивый системный характер*. Ведь известно, что сосудистая система опухоли, обеспечивающая интенсивный опухолевый рост и условия для развития метастатической болезни, начинает формироваться уже вокруг микроопухолей размером  $10^3$  клеток. Таким образом, злокачественный процесс, даже на самом начальном этапе развития, имеет все условия для распространения за пределами первичного опухолевого очага. Совокупность накопленной к настоящему моменту информации позволяет с уверенностью утверждать, что с помощью местно-

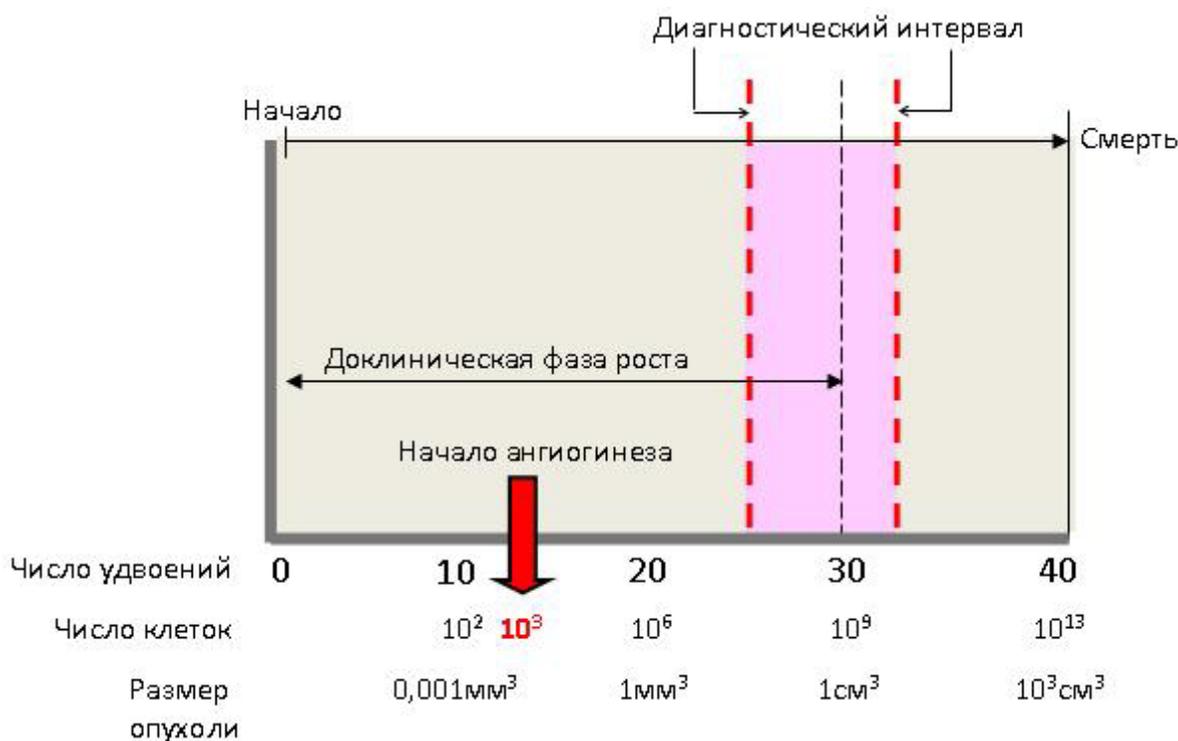


Рис. 2. Модель «естественной истории» роста эпителиального рака (Schwartz M., 1961)

го лечения посредством хирургической операции и лучевой терапии можно контролировать заболевание в зоне первичного опухолевого очага, но невозможно принципиально повлиять на показатель выживаемости больного. Образно говоря, “когда лошадь ускакала, поздно запереть двери конюшни” (англ. поговорка). Формирующиеся на ранних этапах канцерогенеза и присутствующие на момент постановки диагноза субклинические опухолевые микрометастазы диктуют необходимость использования дополнительной системной терапии, направленной на подавление этих скрытых, но потенциально активных очагов заболевания.

### Концепция опухолевых стволовых клеток: смена парадигмы канцерогенеза

Согласно общепринятой “стохастической” (вероятностной) модели канцерогенеза, опухолевая трансформация определяется комплексом случайных генетических нарушений (мутаций) в единичной клетке или небольшим количеством клеток с последующей селекцией клеточных клонов с неконтролируемой пролиферацией и сниженным уровнем апоптотической гибели. В соответствии с этой моделью, любая клетка организма может стать источником опухоли и все клетки в составе растущей опухоли имеют одинаковый опухолевый потенциал. Однако в последние годы все более популярной становится другая модель канцерогенеза, в основе которой лежит т.н. “концепция опухолевых стволовых клеток”. Данная концепция объясняет происхождение подавляющего большинства опухолей только из особой минорной (<1% всех клеток опухоли) субпопуляции не-

дифференцированных опухолевых клеток, обладающих свойствами стволовых, и/или их ближайших, более дифференцированных потомков – прогениторных клеток. Подобно нормальным стволовым клеткам, опухолевые стволовые клетки (ОСК), называемые также “опухолеинициаторными клетками”, способны к самообновлению и дальнейшей дифференцировке в обычные нетуморогенные опухолевые клетки, составляющие основную массу опухоли.

ОСК, впервые обнаруженные при остром миелолейкозе в середине 90-х гг, впоследствии были выявлены практически во всех солидных опухолях [53]. С момента открытия главным доказательством существования и золотым стандартом идентификации ОСК считается их способность индуцировать рост вторичных опухолей – фенокопий первичных очагов – при ксенотрансплантации малого количества (10-500) таких клеток иммунодефицитным животным. Полагают, что источником ОСК могут быть присутствующие в органах и тканях взрослого организма регионарные мультипотентные стволовые клетки, а также их более специализированные потомки – прогениторные клетки, претерпевшие ряд необратимых генетических (мутации) и/или обратимых эпигенетических (модификации) изменений.

В середине 2000-х гг. существование опухолевых клеток с фенотипом стволовых было доказано и для РЯ. Овариальные ОСК были обнаружены в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, а также у пациентов – больных РЯ – в первичных опухолях, асцитах и вторичных опухолевых очагах [12, 23, 59]. Были тщательно изучены их свойства и механизмы регуляции (в том числе эпигенетические), доказана их прогностическая клиническая значимость, а также под-

тверждена ключевая роль в развитии химиорезистентности и образовании рецидивов и метастазов при РЯ.

Ключевым фактором, определяющим судьбу как нормальных, так и ОСК, является их локальное микроокружение – “ниша”, в состав которой входят стромальные опухолевые и иммунные клетки, кровеносные сосуды и компоненты внеклеточного матрикса. При инициации канцерогенеза под влиянием аномального микроокружения, на фоне повышения общей генетической нестабильности, происходит разбалансировка программ пролиферации и дифференцировки стволовых клеток, в результате чего они приобретают способность к неконтролируемому росту, опухолеобразованию и “агрессивный” молекулярно-генетический фенотип. Эти же биологические процессы протекают в организме при хроническом воспалении и опосредуют его доказанную связь с канцерогенезом [16]. Общепризнанно, что в очаге хронического воспаления на фоне повышения общего уровня мутагенности (в том числе за счет эпигенетических нарушений) активно синтезируются провоспалительные молекулы (цитокины, хемокины, простагландины, факторы роста, ферменты, факторы транскрипции), активируются пролиферативные и ангиогенные процессы, повышается миграционная и инвазивная клеточная активность, нарушаются процессы тканевой репарации и дифференцировки, развивается аномальный иммунный ответ.

Отсюда следует, что преметастатическая ниша дормантных опухолевых клеток, или ниша ОСК, играющая определяющую роль в поддержании их фенотипа и опухолевой активности, – это, по сути, совокупность кле-

ток и генерируемых ими ростовых факторов, формирующих активную провоспалительную среду (рис. 3).

Характерным и клинически важным признаком ОСК является присущая им множественная лекарственная устойчивость. Установлено, что химиорезистентность ОСК обусловлена целым комплексом их биологических свойств, в частности повышенной активностью ДНК-репаративных систем, гиперэкспрессией АВС-мембранных транспортеров и антиапоптотических белков [58]. Становится все более очевидно, что неуспешность в большом проценте случаев традиционной противоопухолевой химиотерапии и возникновение на ее фоне опухолевых рецидивов и метастазов объясняется элиминацией в ходе такого лечения только массы дифференцированных опухолевых клеток и нечувствительностью к нему высокотуморогенных химиорезистентных ОСК [46]. Таким образом, препараты, действие которых направлено на избирательное подавление активности ОСК, имеют огромную потенциальную значимость для таргетной противоопухолевой терапии и профилактики. В соответствии с концепцией ОСК, такие препараты должны применяться в комбинации со стандартными химиотерапевтическими средствами с целью более эффективной элиминации опухоли и предотвращения рецидива заболевания.

### Этиопатогенетическая концепция рака яичников

К концу 90-х гг. накопилось большое количество прямых и косвенных доказательств важной роли в овариальном канцерогенезе воспалительной составляющей. В

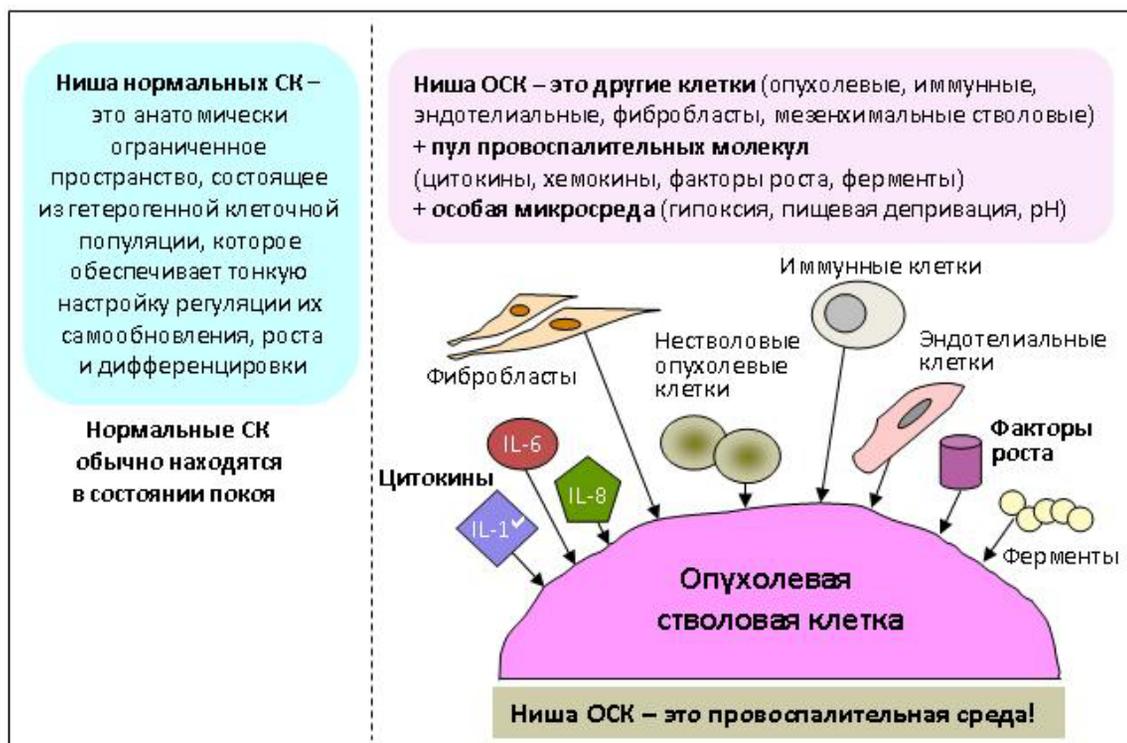


Рис. 3. Ниша опухолевых стволовых клеток

последующее десятилетие концепция воспалительного генеза РЯ получила дальнейшее развитие, подкрепленное серьезной доказательной базой. Стало понятно, что установленная ранее связь между воспалением и канцерогенезом, существующая на всех стадиях развития неопластического процесса, в полной мере распространяется и на данную опухолевую патологию. Во-первых, было пересмотрено отношение к овуляции как этиологическому фактору РЯ. Постулировалась зависимость риска РЯ от количества овуляторных циклов в течение репродуктивной жизни женщины. При этом РЯ возникает как закономерный итог процессов повреждения и репарации поверхностного овариального эпителия, повторяющихся в овуляторной стадии месячного цикла, накопления ошибок репликации ДНК, инактивации опухолю-супрессорных генов и общего мутагенеза. Кроме того, удалось показать, что овуляция – это и воспалительный по природе и потенциально мутагенный физиологический процесс с такими его характерными атрибутами, как активация пролиферации (рост и созревание фолликула), индукция раневого процесса и последующей тканевой репарации в месте повреждения поверхности яичника (разрыв фолликула и высвобождение яйцеклетки), образование массивного пула провоспалительных медиаторов (цитокинов, хемокинов, ростовых факторов, простагландинов, реактивных кислородных радикалов, матрикс-ремоделирующих ферментов). Дополнительные аргументы в пользу концепции воспалительного генеза РЯ были получены в популяционных клинических исследованиях при установлении обратной зависимости между риском возникновения РЯ и длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов [47], ранее обнаруженной для других видов рака.

В итоге стало понятно, что: 1) воспаление, несомненно, играет важную роль в этиопатогенезе РЯ; 2) формирование активной провоспалительной среды в тканях яичников, соседних репродуктивных органах и в примыкающем к ним перитонеальном пространстве в значительной степени обусловлено их физиологией и анатомией, а повышенная чувствительность овариального эпителия к провоспалительным стимулам объясняется особенностями его сложной биологии.

В онкологии, как нигде, результаты лечения напрямую связаны с тем, насколько принципы терапии отражают правильное понимание патогенеза заболевания. Мерилом правильно выстроенной патогенетической модели становятся результаты лечения. *Если факты (результаты лечения) не соответствуют модели, значит, неверна модель.* Этот принцип и стал основополагающим при формировании этиопатогенетической модели рака яичников и формировании новой парадигмы лечения.

В основе нашего подхода лежит концепция о двух патогенетических вариантах спорадического рака яичников (1), суть которой состоит в том, что индуцирующей составляющей в развитии спорадического рака яичников становится патологическая пролиферация в ходе повреждения покровного эпителия яичников во время

овуляции (Fathalla M.F., 1971). Источником этой пролиферации становится опухолевая стволовая клетка. При этом мы имеем два варианта развития событий. Если покровный эпителий представлен постнатальными разрастаниями и гетеротопиями (производные Мюллера эпителия), то изначально имеет место относительно локализованный опухолевый процесс в зоне яичников или малого таза, постепенно распространяющийся по брюшной полости (I вариант). Именно при локализованных или относительно локализованных вариантах рака яичников можно отметить такое многообразие гистологических типов (эндометриодный, муцинозный, серозный, светлоклеточный рак). Если же покровный эпителий представлен мезотелиальным компонентом, то пролиферативный импульс распространен на весь мезотелий. При этом изначально имеет место обширное опухолевое поле (весь мезотелий брюшной полости, а в ряде случаев и плевральной полости). Формируется II вариант рака яичников, где изначально заболевание имеет системный характер и невозможно зафиксировать начальный этап канцерогенеза в том смысле, который подразумевается для солидных опухолей. Заболевание изначально имеет системный характер. В клинической онкогинекологии чаще приходится наблюдать развитие II варианта спорадического рака яичников (рис. 4).

В качестве своеобразной провоспалительной ниши овариальных ОСК, играющей определяющую роль в интраперитонеальной диссеминации РЯ и, как следствие, в возникновении его распространенных и рецидивных форм, сегодня рассматривается опухолевый асцит [14]. Доказано, что асцит при РЯ является резервуаром огромного пула ОСК, количество и опухолевая активность которых драматически увеличивается после проведенного химиотерапевтического лечения. Овариальные ОСК существуют в асците преимущественно в виде многоклеточных конгломератов – опухолевых сфероидов, образование которых в условиях *in vitro* является одним из характерных признаков ОСК большинства других злокачественных опухолей. Помимо ОСК, а также нестволовых и других неопухолевых (стромальных, мезотелиальных и иммунных) клеток, опухолевый асцит при РЯ содержит огромное количество растворимых опухолевых факторов: цитокинов, хемокинов, факторов роста, фрагментов внеклеточного матрикса, пептидов, ферментов, которые индивидуально и в комплексе друг с другом стимулируют опухолевую прогрессию, воздействуя на ключевые проканцерогенные внутриклеточные механизмы: пролиферацию, ангиогенез, инвазию, метастазирование, воспаление, подавление иммунного противоопухолевого ответа. Для многих из этих молекул показана клиническая прогностическая значимость. Подобное же провоспалительное микроокружение создается в области первичных и вторичных опухолевых очагов РЯ в опухолевой ткани.

В асцитах у больных РЯ определяются в повышенных количествах многочисленные проангиогенные факторы, факторы роста, молекулы клеточной адгезии, цитокины,



Рис. 4. Патогенетические варианты рака яичников

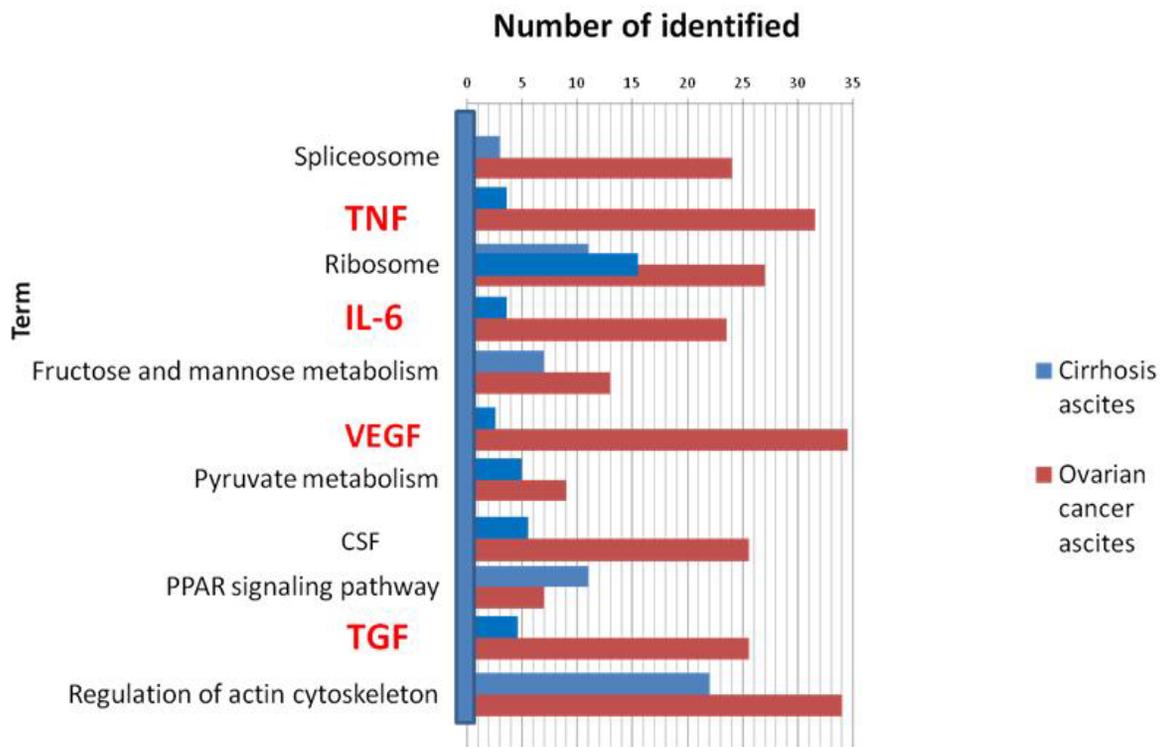


Рис. 5. Достоверные кластеры белков и цитокинов, дифференциально представленные в образцах цирротического и опухолевого асцита (рак яичников)

хемокины и другие провоспалительные сигнальные молекулы [41].

Этот тезис подкреплен исследованием, выполненным совместно с ФГБУ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, на сравнительной модели асцитической жидкости у больных с циррозом печени и раком яичников (рис. 5). Видно, что в группе больных раком яичников резко экспрессированы провоспалительные цитокины (IL-6, IL-8, TNF), а также сосудистый фактор роста (VEGF). Таким образом, асцитическая жидкость при раке яичников – это экссудат, выраженный провоспалительный «бульон», отражающий мощный воспалительный компонент злокачественного процесса.

Таким образом, несмотря на то, что овариальные ОСК были открыты позже ОСК других солидных опухолей, их биология и роль в патогенезе РЯ к настоящему моменту изучены достаточно хорошо. Более того, объем накопленной информации с очевидностью свидетельствует о приоритетном значении ОСК в развитии данного опухолевого заболевания и особенно его рецидивных и метастатических форм. В результате сегодня все чаще можно встретить в литературе определение рака яичников как “болезни опухолевых стволовых клеток” [13, 20, 21], которые следует рассматривать в качестве ключевой терапевтической мишени при разработке новых подходов к его лечению [12, 61].

### Ингибиторы овариальных опухолевых стволовых клеток

В течение последних нескольких лет было опубликовано около десятка работ, в которых для ряда новых синтетических соединений, а также для некоторых ранее известных лекарственных препаратов, применяемых для лечения заболеваний неопухолевого генеза, и веществ природного происхождения была продемонстрирована ингибирующая активность в отношении овариальных ОСК

в условиях *in vivo* [23, 28, 35]. Мишенями таких соединений были поверхностные гликопротеины, внутриклеточные белки – компоненты сигнальных каскадов, обеспечивающих самообновление, дифференцировку и выживаемость овариальных ОСК, а также растворимые факторы ниши. Однако все эти соединения пока находятся на стадии экспериментальных лабораторных исследований.

Способность ингибировать активность ОСК различных опухолей была ранее описана для целого ряда веществ природного происхождения [33, 38]. В основе такого ингибирования может находиться множественное блокирование молекулярных мишеней как самих ОСК (белки эмбриональных сигнальных каскадов Wnt, Notch, Hedgehog и каскадов ростовых факторов EGF, FGF, PDGF, TGF $\beta$ ; ферменты JNK, iNOS, COX-2; факторы транскрипции NF-kB, STAT3), так и их ниши (цитокины, хемокины, VEGF, HIF $\alpha$ , MMPs). Для группы веществ растительного происхождения показана ингибирующая активность при РЯ в отношении таких ключевых провоспалительных молекулярных мишеней, как NF-kB, TNF $\alpha$ , IL-6, COX-2, iNOS и др. [19, 32]. Таким образом, ингибиторы ОСК на основе веществ растительного происхождения обладают очевидными преимуществами перед синтетическими химическими веществами, поскольку, будучи полностью безопасными, могут одновременно блокировать широкий спектр молекулярных мишеней, находящихся как в самих ОСК (в том числе отвечающих за их ОСК-фенотип и туморогенность на эпигенетическом уровне), так и в окружающем их внешнем пространстве.

Таким образом, в проблеме рака яичников мы изначально попытались разработать набор логически выстроенных доказательств, совокупность которых способна была объяснить самый широкий спектр клинических вариантов заболевания, но которые, в то же время, учитывали бы самые передовые разработки и успехи на протяжении всей её истории, в особенности последних 20 лет.

### Список литературы

1. Ашрафян Л.А. Вероятные патогенетические варианты спорадического рака яичников // Опухоли женской репродуктивной системы (маммология/гинекология). – 2012, №3-4. – С.112–120.
2. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов // Демитрейд График Групп, Москва. – 2009.
3. Винокуров В.Л. Лучевая терапия у больных раком яичников // Практическая Онкология. – 2000. – №4. – С.38–41.
4. Жордания К.И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников // Практическая Онкология. – 2000. – №4. – С.19–22.
5. Орлова Р.В. Современное стандартное лечение больных раком яичников // Практическая Онкология. – 2000. – №4. – С.42–44.
6. Стенина М.Б. Химиотерапия первой линии при раке яичников: стандарты и нерешенные вопросы // Практическая Онкология. – 2000. – №4. – С.25–31.
7. Тюляндин С.А. Рак яичников: химиотерапия второй линии // Практическая Онкология. – 2000. – №4. – С.32–37.
8. Юркова Л.Е. Лимфогенное метастазирование злокачественных опухолей яичников // Вопросы онкологии. – 1981. – №8. – С.48–52.
9. Юркова Л.Е., Винокуров В.Л. Клиническая диагностика лимфогенных метастазов рака яичников // Вопросы онкологии. – 1984. – №3. – С.87–93.
10. Abubaker K., Latifi A., Luwor R. Short-term single treatment of chemotherapy results in the enrichment of ovarian cancer stem cell-like cells leading to an increased tumor burden // Mol. Cancer. – 2013. – Vol.12. – P.24.

11. Aguilar-Gallardo C., Rutledge E.C., Martinez-Arroyo A.M. et al. Overcoming challenges of ovarian cancer stem cells: novel therapeutic approaches // *Stem Cell Rev. and Rep.* – 2012. – Vol.8. – P.994–1010.
12. Ahmed N., Abubaker K., Findlay J., Quinn M. Cancerous ovarian stem cells: obscure targets for therapy but relevant to chemoresistance // *J. Cell Biochem.* – 2013. – Vol.114. – №1. – P.21–34.
13. 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.
14. Ahmed N., Stenvers K.L. Getting to know ovarian cancer ascites: opportunities for targeted therapy-based translational research // *Front Oncol.* – 2013. – Vol.3. – P.256.
15. Alvero A.B., Chen R., Fu H.H. et al. Molecular phenotyping of human ovarian cancer stem cells unravel the mechanisms for repair and chemo-resistance // *Cell Cycle.* – 2009. – Vol.8. – N1. – P.158–166.
16. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? // *Lancet.* – 2001. – Vol.357. – N9255. – P.539–545.
17. Banerjee S., Kong D., Wang Z. et al. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic // *Mutat. Res.* – 2011. – Vol.728. – P.47–66.
18. Benedetti-Panici P. et al. Anatomical and pathological study of retroperitoneal nodes in epithelial ovarian cancer // *Gyn. Oncol.* – 1995. – Vol.13. – P.2756.
19. Chen S.S., Michael A., Butler-Manuel S.A. Advances in the treatment of ovarian cancer – a potential role of antiinflammatory phytochemicals // *Discovery Medicine.* – 2012. – Vol.13. – N68. – P.7–17.
20. Curley M.D., Garrett L.A., Schorge J.O. et al. Evidence for cancer stem cells contributing to the pathogenesis of ovarian cancer // *Front. Biosci. (Landmark Ed.)* – 2011. – Vol.16. – P.368–392.
21. Djordjevic B., Stojanovic S., Conic I. et al. Current approach to epithelial ovarian cancer based on the concept of cancer stem cells // *J. BUON.* – 2011. – Vol.17. – N4. – P.627–636.
22. Fang M.Z., Wang Y., Ai N. et al. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines // *Cancer Res.* – 2003. – Vol.63. – N22. – P.7563–7570.
23. Foster R., Buckanovich R.J., Rueda B.R. Ovarian cancer stem cells: Working towards the root of stemness // *Cancer Lett.* – 2013. – Vol.338. – N1. – P.147–157.
24. Gutrie D., Davy M., Phillips P. A study of 656 patients with early ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* – 1984. – Vol.17. – P.363–369.
25. Hacker N. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer – therapeutic advance or surgical folly? // *Gynecol. Oncol.* – 1995. – Vol.4. – P.17–22.
26. Haefele A., Word B., Yongmei X. et al. Indole-3-carbinol (I3C) modulates expression of DNA methyltransferases 1, 3a, and 3b in pancreatic cancer cells: Effects of gender and a novel (C®T) polymorphism in the promoter region of DNMT 3b // *Int. J. Cancer Prevention.* – 2007. – Vol.2. – P.245–255.
27. Hosonuma S., Kobayashi Y., Kojo S. et al. Clinical significance of side population in ovarian cancer cells // *Hum. Cell.* – 2011. – Vol.24. – N1. – P.9–12.
28. Kakar S.S., Ratajczak M.Z., Powell K.S. et al. Withaferin A alone and in combination with Cisplatin suppresses growth and metastasis of ovarian cancer by targeting putative cancer stem cells // *PLoS One.* – 2014. – Vol.9. – N9. – P.e107596.
29. Kandala P.K., Srivastava S.K. Diindolylmethane suppresses ovarian cancer growth and potentiates the effect of cisplatin in tumor mouse model by targeting signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) // *BMC Med.* – 2012. – Vol.10. – P.9.
30. Kandala P.K., Srivastava S.K. DIMming ovarian cancer growth // *Curr. Drug Targets.* – 2012. – Vol.13. – P.1869–1875.
31. Khan N., Mukhtar H. Multitargeted therapy of cancer by green tea polyphenols // *Cancer Lett.* – 2008. – Vol.269. – N2. – P.269–280.
32. Kim M.K., Kim K., Han J.H. et al. Modulation of inflammatory signaling pathways by phytochemicals in ovarian cancer // *Genes Nutr.* – 2011. – Vol.6. – P.109–115.
33. Kim Y.S., Farrar W., Colburn N.H., Milner J.A. Cancer stem cells: potential target for bioactive food components // *J. Nutr. Biochem.* – 2012. – Vol.23. – No.7. – P.691–698.
34. Kleffel S., Schatton T. Tumor dormancy and cancer stem cells: two sides of the same coin? // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2013. – Vol.734. – P.145–179.
35. Kwon M.J., Shin Y.K. Regulation of ovarian cancer stem cells or tumor-initiating cells. *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – Vol.14. – P.6624–6648.
36. Li Y., Kong D., Wang Z., Sarkar F.H. Regulation of microRNAs by natural agents: an emerging field in chemoprevention and chemotherapy research // *Pharm. Res.* – 2010. – Vol.27. – P.1027–1041.
37. Li Y., Li X., Sarkar F.H. Gene expression profiles of I3C- and DIM-treated PC3 human prostate cancer cells determined by cDNA microarray analysis // *J. Nutr.* – 2003. – Vol.133. – P.1011–1019.
38. Li Y., Wichita M.S., Schwartz S.J., Sun D. Implications of cancer stem cell theory for cancer chemoprevention by natural dietary compounds // *J. Nutr. Biochem.* – 2011. – Vol.22. – N9. – P.799–806.

39. *Lim M.C., Song Y.J., Seo S.S. et al.* Residual cancer stem cells after interval cytoreductive surgery following neoadjuvant chemotherapy could result in poor treatment outcomes for ovarian cancer // *Onkol.* – 2011. – Vol.33. – P.324–330.
40. *Lin C.H., Shen YA., Hung P.H. et al.* Epigallocatechin gallate, polyphenol present in green tea, inhibits stem-like characteristics and epithelial-mesenchymal transition in nasopharyngeal cancer cell lines *BMC Complement // Altern. Med.* – 2012. – Vol.12. – P.201;
41. *Matte I., Lane D., Laplante C. et al.* Profiling of cytokines in human epithelial ovarian cancer ascites // *Am. J. Cancer Res.* – 2012. – Vol.2. – N5. – P.566–580.
42. *Mc Govan. L., Lester L., Norris H.* Mistaging of ovarian cancer // *Obstet. Gynecol.* – 1985. – Vol.65. – P.568–572.
43. *Nandakumar V., Vaid M., Katiyr S.K.* (-)Epigallocatechin-3-gallate reactivates silenced tumor suppressor genes, *Cip1/21* and *p16<sup>INK4a</sup>*, by reducing DNA methylation and increasing histones acetylation in human skin cancer cells // *Carcinogenesis.* – 2011. – Vol.32. – P.537–544.
44. *Patel P., Chen E.I.* Cancer stem cells, tumor dormancy, and metastasis // *Front Endocrinol.* – 2012. – Vol.3. – P.125.
45. *Piver M., Barlow J., Lele S.* Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma // *Obstet. Gynecol.* – 1978. – Vol.52. – P.100–104.
46. *Rasheed ZA., Kowalski J., Smith B.D., Matsui W.* Concise review: Emerging concepts in clinical targeting of cancer stem cells // *Stem Cells.* – 2011. – Vol.29. – N6. – P.883–887.
47. *Schildkraut J.M., Moorman P.G., Halabi S. et al.* Analgesic drug use and risk of ovarian cancer // *Epidemiology.* – 2006. – Vol.17. – N1. – P.104–107.
48. *Semov A., Iourtchenko L., Liu L.F. et al.* Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2012. – Vol.424. – P.45–51.
49. *Shen K.* Comprehensive staging laparotomy in stag epithelial ovarian cancer // *Chung Hau Fu Chun Ko Tsa Chin.* – 1996. – Vol.20. – P.1331.
50. *Sbigdar S., Li Y., Bhattacharya S. et al.* Inflammation and cancer stem cells // *Cancer Lett.* – 2014. – Vol.345. – N2. – P.271–278.
51. *Steffensen K.D., Alvero A.B., Yang Y. et al.* Prevalence of epithelial ovarian cancer stemcells correlates with recurrence in early-stage ovarian cancer // *J. Oncol.* – 2011. – doi: 10.1155/2011/620523.
52. *Tang C., Ang B.T., Pervaiz S.* Cancer stem cell: target for anti-cancer therapy // *FASEB J.* – 2007. – Vol.21. – N14. – P.3777–3785.
53. *Tang S.N., Fu J., Nall D. et al.* Inhibition of sonic hedgehog pathway and pluripotency maintaining factors regulate human pancreatic cancer stem cell characteristics // *Int. J. Cancer.* – 2012. – Vol.131. – N1. – P.30–40.
54. *Trudel D., Labbé D.P., Bairati I. et al.* Green tea for ovarian cancer prevention and treatment: a systematic review of the in vitro, in vivo and epidemiological studies // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol.126. – N3. – P.491–498.
55. *Tsumura N., Sakuragi N., Haeryama H.* Distribution pattern and risk factors of pelvic and para-aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian carcinoma // *Int. J. Cancer.* – 1998. – Vol.79. – P.526–530.
56. *Vergote I., Trope C.G., Amant F. et al.* EORTC-GCG/NCIC-CTG randomized trial comparing primarydebulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIc or IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer // 12th Biennial Meeting International Gynecologic Cancer Society – IGCS. – 2012.
57. *Wenga J.R., Tsaic C.H., Kulpc S.K. et al.* Indole-3-carbinol as a chemopreventive and anti-cancer agent // *Cancer Lett.* – 2008. – Vol.262. – N2. – P.153.
58. *Wicha M.S., Liu S., Dontu G.* Cancer stem cells: an old idea – a paradigm shift // *Cancer Res.* – 2006. – Vol.66. – N4. – P.1883–1890.
59. *Wintzell M., Hjerpe E., Avall Lundqvist E., Shoshan M.* Protein markers of cancer-associated fibroblasts and tumor-initiating cells reveal subpopulations in freshly isolated ovarian cancer ascites // *BMC Cancer.* – 2012. – Vol.12. – P.359.
60. *Wu T., Chen C., Li F. et al.* 3,3'-Diindolylmethane inhibits the invasion and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells in vitro and in vivo by regulation of epithelial mesenchymal transition // *Exp. Ther. Med.* – 2014. – Vol.7. – N6. – P.1635–1638.
61. *Zhan Q., Wang C., Ngai S.* Ovarian cancer stem cells: a new target for cancer therapy // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – doi: 2013/916819.
62. *Zhou C., Liu J., Tang Y., Liang X.* Inflammation linking EMT and cancer stem cells // *Oral Oncology.* – 2012. – Vol.48. – P.1068–1075.
63. *Yang C.S.* Ovarian // *Cancer.* – 2010. – P.234.