



С.Г. Бугайцов, А.И. Марченко, А.И. Рыбин

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАКА ЯИЧНИКОВ, РЕЗИСТЕНТНОГО К ХИМИОТЕРАПИИ,  
НО ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО К ИММУНОТЕРАПИИ**

*Одесский государственный медицинский университет*

*Одесский областной онкологический диспансер*

**Ключові слова:** рак яєчників, хіміотерапія, резистентність, імунотерапія.

**Ключевые слова:** рак яичников, химиотерапия, резистентность, иммунотерапия.

**Key words:** ovarian cancer, chemical therapy, resistance, immune therapy.

У статті наведений аналіз історії хвороби пацієнтки із раком яєчників, який був резистентним до проведення традиційної післяопераційної хіміотерапії, однак був чутливим до проведення імунотерапії. Автори роблять припущення, що контроль чутливості злоякісних пухлин до різних варіантів хіміотерапії знаходиться на генному рівні і даний факт повинен бути більш глибоко вивчений. Безсумнівним є той факт, що для пацієток, хворих на рак яєчників тактика післяопераційної хіміотерапії повинна бути більш індивідуалізованою та враховувати ширший спектр факторів ніж тільки гістологічний варіант пухлини.

В статті приведено аналіз історії болізни пацієнтки с раком яичников, который оказался резистентным к проведению традиционной послеоперационной полихимиотерапии, однако чувствительным к проведению иммунотерапии. Авторы высказывают предположение, что контроль чувствительности злокачественных опухолей к различным вариантам лекарственной терапии осуществляется на генном уровне и данный факт подлежит дальнейшему более углубленному исследованию. Несомненным является тот факт, что для пациенток с раком яичников тактика послеоперационной лекарственной терапии должна быть более индивидуализированной и учитывать более обширный спектр факторов, чем просто гистологический вариант опухоли.

The analysis of case history of the patient with ovarian cancer that that has been resistant to traditional adjuvant chemical therapy but has been sensitive to immune therapy is considered in the article. The authors thinks that control of malignant tumors sensitivity to the various types of chemical therapy is carried out on the genetic level and the given data should be investigated deeper. It's proposed that the tactics of adjuvant chemical therapy for the patients with ovarian cancer should be more individual and should take into consideration more wide spectrum of factors than just histological type of tumor.

На сегодняшний день проблема эффективного лечения рака яичников (РЯ) является одной из самых актуальных в онкогинекологии. По данным Международного агентства по изучению рака ежегодно в мире регистрируется более 165 000 новых случаев РЯ, и более 100 тыс. женщин погибают от злокачественных новообразований яичников. По показателям смертности РЯ опережает рак тела и шейки матки, занимая 5-е место среди причин смерти от всех опухолей у женщин. В большинстве индустриальных стран мира РЯ имеет самые высокие показатели смертности среди всех гинекологических опухолей, что связано с поздней диагностикой заболевания. Летальность больных РЯ на первом году после установления диагноза составляет 35%. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, однолетняя выживаемость больных раком яичников составляет 63%, трехлетняя — 41%, пятилетняя — 35%. За последнее десятилетие отмеченное в Европе увеличение пятилетней выживаемости больных злокачественными опухолями яичников на 3% (с 32% до 35%), а в США — на 4% (с 36% до 39%) объясняется не столько улучшением диагностики, сколько эффективным применением платиновой химиотерапии в лечении диссеминированных форм рака яичников и герминогенных опухолей. Риск заболеть РЯ на протяжении жизни составляет 1,5%, и 1 из 100 женщин может умереть от этого заболевания [1; 5; 6; 8; 10-13].

Эти обстоятельства обусловлены рядом причин, среди которых, несомненно, основной является поздняя диагностика заболевания, выявляемого в более чем 75% случаев на поздних (III-IV) стадиях. Кроме того, несмотря на пристальное внимание отечественных и зарубежных ученых, прикованное к проблемам этиологии и патогенеза

РЯ, эффективность применяемых схем лечения остается относительно низкой. Большой процент резистентности опухолей к применяемым химиопрепаратам диктует необходимость поиска новых дополнительных методов комплексного лечения данной патологии. В последние годы внимание большинства исследователей приковано к иммунотерапии злокачественных опухолей. В отечественной и зарубежной литературе имеется множество данных о позитивном влиянии различных вариантов иммунотерапии, применяемой в комплексе с традиционной терапией, на злокачественные новообразования различной локализации. Однако, до настоящего времени не существует единого мнения о месте иммунотерапии в лечении онкологических процессов, равно как и патогенетически обоснованных показаний и методик применения иммунотерапии при той или иной локализации злокачественных опухолей.

В данной статье приводится случай РЯ, рецидив которого после проведенного лечения оказался резистентен к лекарственной терапии, но чувствителен к иммунотерапии.

Пациентка Б., 1955 г.р., впервые обратилась в поликлиническое отделение Одесского областного онкологического диспансера в мае 2005г. с жалобами на сильные постоянные боли тянущего характера по всему животу, дискомфорт в животе, увеличение объема живота, слабость, повышенную утомляемость в течение последних четырех месяцев. При изучении генеалогического анамнеза больной было выяснено, что бабушка пациентки болела раком яичников и умерла от данного заболевания. Анализ репродуктивного, гинекологического анамнеза и анамнеза жизни пациентки не выявил каких-либо существенных особенностей либо закономерностей. При этом, за две недели до обращения, пациентке в одной из



больниц города был выполнен лапароцентез с эвакуацией до 8 литров асцитической жидкости. Цитологическое исследование асцитической жидкости № 8596: цитограмма метастаза злокачественной опухоли (умереннодифференцированной аденокарциномы) папиллярно-солидного строения в брюшную полость. При бимануальном гинекологическом исследовании в области правых придатков у больной на фоне умеренно выраженного асцита была выявлена опухоль бугристой консистенции, размерами 8x10x7 см, выполняющая правый боковой свод и несколько Дугласово пространство, ограниченно подвижная. Других особенностей выявлено не было (матка и левые придатки матки – в пределах нормы). Данные дополнительных методов исследования подтвердили предварительный диагноз (по данным УЗИ от 5 мая 2005г. – размеры опухоли 116x96x112 мм). По данным ирригоскопии от 05.05.2008г. – внетолстокишечное образование, оттесняющее толстый кишечник. Данные рентгеноскопии желудка и рентгеноскопии органов грудной клетки – без особенностей.

На основании клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных данных, а также результата цитологического исследования асцитической жидкости больной был установлен следующий клинический диагноз: Рак яичников. Стадия IIIС. Т3сNхMo. Кл. гр. II. Согласно выработанной тактике, пациентка с 10.05.2005г. по 01.08.2005г. получила 4 курса полихимиотерапии по схеме: PE (цисплатин – 85 мг, этопозид – 400мг на курс) с эффектом в виде стабилизации процесса. В августе 2005г. больной в гинекологическом отделении ООД было выполнено оперативное вмешательство в объеме: лапаротомия, экстирпация матки с придатками, оментэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. Послеоперационное гистологическое исследование № 20808-19: атрофический эндометрий, кистозная трансформация желез цервикального канала, лейкоплакия шейки матки, диффузный миоматоз миометрия, в маточных трубах – хронический сальпингит, в сальнике – метастазы папиллярной цистаденокарциномы, в левом яичнике – рубцовые белые тела, правом яичнике – серозная папиллярная цистаденокарцинома с некрозом.

В послеоперационном периоде, с учетом полученного результата гистологического исследования, пациентка прошла 2 курса адьювантной полихимиотерапии по схеме, идентичной неoadьювантной. И в течение 6 месяцев динамического мониторинга признаков прогрессирующего заболевания выявлено не было.

Однако, в июне 2006года, после падения, у больной появились боли в нижних отделах живота, слабость, утомляемость, увеличение объема живота. При бимануальном гинекологическом исследовании, а также по результатам УЗИ органов малого таза и брюшной полости у пациентки был предположительно диагностирован рецидив заболевания. Проведенная компьютерная томография органов малого таза и брюшной полости подтвердила установленный диагноз. По данным КТ-исследования органов малого таза от 28.06.2006г.: рецидивная опухоль

малого таза и брюшной полости размерами 188x213x155 мм (Рис. 1-3).

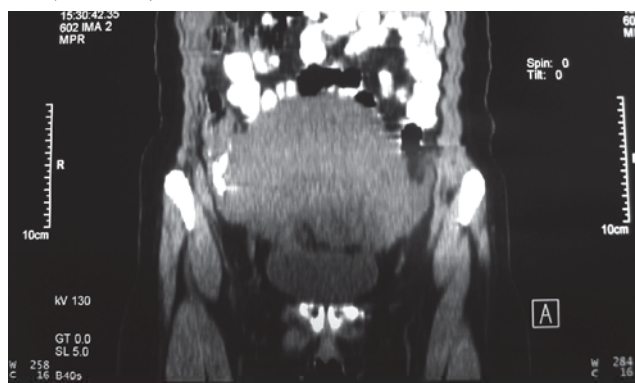


Рисунок 1. КТ-картина рецидива рака яичников у пациентки Б., 1955 г.р.

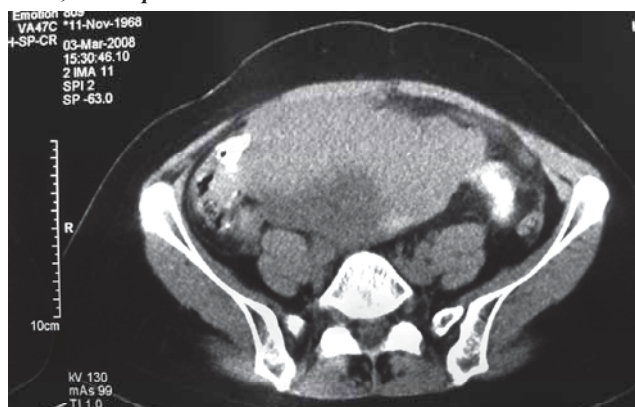


Рисунок 2. КТ-картина рецидива рака яичников у пациентки Б., 1955 г.р.



Рисунок 3. КТ-картина рецидива рака яичников у пациентки Б., 1955 г.р.

Пациентка вновь получила два курса полихимиотерапии по схеме PE (цисплатин – 85 мг, этопозид – 400мг на курс), - без эффекта. В этой связи было принято решение о смене схемы полихимиотерапии на препараты второй линии: AIF (ифосфамид (5000 мг) в сочетании липосомальным доксорубицином – 70 мг), – после двух курсов полихимиотерапии у больной также не наблюдалось положительного эффекта. При этом отмечался рост онкомаркера СА-125 до 655 Мед/мл.

В июле 2006 года пациентке была выполнена эксплора-



тивная лапаротомия, во время которой в малом тазу и брюшной полости была выявлена рецидивная опухоль размерами 18x20x15 см, находящаяся в едином конгломерате с петлями тонкого и толстого кишечника, канцероматоз париетальной и висцеральной брюшины, увеличение забрюшинных лимфатических узлов. По результатам ревизии органов малого таза и брюшной полости, произведенной совместно с онкохирургами, рецидивная опухоль признана неоперабельной. С большими техническими сложностями больной была выполнена биопсия опухоли, установлен дренаж в брюшную полость. Послеоперационное гистологическое исследование № 16940-45: в биоптате опухоли определяются участки с инвазивным инфильтрирующим ростом умереннодифференцированной аденокарциномы с наличием отдельных гиперхромных клеток и очагов миксоматоза. Признаков патоморфоза опухоли не выявлено.

Послеоперационный период протекал без осложнений. С учетом вторичной анемии средней тяжести было принято решение не проводить введение монокимиотерапии в брюшную полость. В этой связи пациентке на VI-е сутки послеоперационного периода была введена ударная доза (0,0018г) иммуномодулятора «Бластомунил» (производитель «Энзимфарм», Украина) в брюшную полость.

На 14-е сутки послеоперационного периода больной был начат курс полихимиотерапии по схеме второй линии (AIF). На фоне проведения полихимиотерапии пациентке был продолжен курс иммунотерапии препаратом «Бластомунил»: по 0,0006г внутримышечно x 1 раз в неделю в течение 7 недель. При контрольном осмотре у онкогинеколога в декабре 2006г. и на контрольной компьютерной томографии органов малого таза и брюшной полости рецидивной опухоли у больной выявлено не было. При этом уровень онкомаркера СА-125 был равен 17,1 МЕд/мл. Следует отметить, что больной было проведено еще два курса иммуномодулирующей терапии под контролем компьютерной томографии и уровней онкомаркера СА-125. На сегодняшний день пациентка находится под динамическим мониторингом и диспансерным наблюдением в Одесском областном онкологическом диспансере. Признаков рецидива заболевания в настоящее время не выявлено.

Таким образом, учитывая все вышесказанное, хотелось бы расставить некоторые акценты во взглядах на данную проблему. Несмотря на сформировавшееся у большинства исследователей четкое убеждение о зависимости чувствительности злокачественных новообразований к химиотерапии либо иммунотерапии лишь от морфологического варианта опухоли, приведенный клинический случай подтверждает высказываемые в последнее время предположения о более глубоких причинах феномена резистентности опухолей. Возможно, контроль чувстви-

тельности злокачественных опухолей к различным вариантам лекарственной терапии находится на генном уровне и данный факт подлежит дальнейшему более углубленному исследованию. Несомненным является лишь то обстоятельство, что для пациенток с раком яичников тактика послеоперационной лекарственной терапии должна быть более индивидуализированной и учитывать более обширный спектр факторов, чем просто гистологический вариант опухоли.



Рисунок 4. КТ-картина после иммунотерапии рецидива рака яичников у пациентки Б., 1955 г.р.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: «ООО Издательство Фолиант», 2002. – 542 с.: ил.
2. Бугайцов С.Г., Рыбин А.И. Застосування імуномодулюючої терапії в комплексному лікуванні хворих на рак яєчника // Вісник морської медицини. – 2006. - №4 (24). – С. 36-39.
3. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. – 336 с.: ил.
4. Запорожан В.Н. Акушерство и гинекология. В двух книгах. – К.: Здоров'я, 2001. – 820 с., ил.
5. Запорожан В.М., Цегельський М.Р. Гінекологічна патологія: Атлас. Навч. Посібник. – Одеса: Одес. Держ. Мед. ун-т, 2002. – 308с.
6. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / Под ред. В.П. Козаченко. – М.: Медицина, 2005. – 376с.: ил.
7. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Молекулярная генетика рака яичников // Практическая онкология. – 2000. - №4. – С. 3-6.
8. Bewtra C., Watson P., Conwas T. Hereditary ovarian cancer: a clinicopathological study // International Journal of Gynecological Pathology. – 1998. – Vol. 11. – P.180-187.
9. Boyd J. Hereditary ovarian cancer: Molecular genetics and clinical implication / ASCO Educational book, 2000. – P.531-540.
10. Takahashi H., Chiv H.C., Bandero C.A. Mutations of the BRCA2 gene in ovarian carcinoma // Cancer Research. – 2000. – Vol. 56. – P.2738-2741.

**Сведения об авторах:** Бугайцов Сергей Георгиевич, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Одесского государственного медицинского университета, 65055, г. Одесса, ул. Неждановой 32, Одесский областной онкологический диспансер. Тел. 720-26-17.

Марченко Александр Иванович, врач-онкогинеколог, заведующий отделением онкогинекологии Одесского областного онкологического диспансера. 65055, г. Одесса, ул. Неждановой 32, Одесский областной онкологический диспансер. Тел. 720-26-17.

Рыбин Андрей Игоревич, врач-онкогинеколог, к.мед.н., ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики, терапии и радиационной медицины ОГМУ, врач-ординатор отделения онкогинекологии Одесского областного онкологического диспансера. 65055, г. Одесса, ул. Неждановой 32, Одесский областной онкологический диспансер. Тел. 720-26-17.

© С.Г. Бугайцов, А.И. Марченко, А.И. Рыбин, 2008