

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-06>

Реабилитация больных пограничными опухолями яичников: современное видение проблемы

А. Солопова, доктор медицинских наук, профессор,

А. Власина,

И. Розанов,

В. Москвичева

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Рассмотрены эпидемиология, факторы риска, патогенез пограничных опухолей яичников. Описаны методы медицинской реабилитации пациенток с заболеваниями этой группы.

Ключевые слова: гинекология, пограничные опухоли яичников, реабилитация.

Для цитирования: Солопова А., Власина А., Розанов И. и др. Реабилитация больных пограничными опухолями яичников: современное видение проблемы // Врач. – 2018; 29 (8): 21–25. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-06>

Актуальность исследования обусловлена недостаточной изученностью вопросов ведения и реабилитации пациенток с пограничными опухолями яичников (ПОЯ).

Задачи исследования:

- описать ПОЯ как заболевание;
- оценить перспективы медицинской реабилитации пациенток с ПОЯ после противоопухолевой терапии.

Статья основана на системном анализе современной научной медицинской литературы — как отечественной, так и зарубежной.

ПОЯ впервые были описаны Taylog в 1929 г. и назывались «полузлокачественными», однако и сегодня продолжают споры о тактике ведения пациенток с этим заболеванием, поскольку патогенез и биология данной группы новообразований остаются не вполне понятными [1]. В литературе можно встретить и другие названия ПОЯ — «опухоли низкого потенциала злокачественности», «карцинома низкой степени злокачественности» или «атипически пролиферирующие опухоли».

Эпидемиология. ПОЯ — относительно редкая патология, на долю которой приходится 15–20% всех опухолей яичников эпителиального происхождения [2, 3]. Заболеваемость варьирует в различных странах от 1,8 до 4,8‰, но в среднем составляет 1,5–2,0 на 100 тыс. населения в год [4]. Средний возраст больных ПОЯ на 10 лет меньше, чем пациенток с эпителиальными

опухолью яичников [5]. Около 30% заболевших — женщины до 40 лет. На момент постановки диагноза средний возраст также составляет 40 лет, при этом более чем в 30% наблюдений ПОЯ выявляют в возрасте 15–29 лет [6].

Известна тенденция к увеличению числа вновь выявленных случаев ПОЯ, что связано в первую очередь с развитием уточняющих методов диагностики.

К факторам риска (ФР) развития ПОЯ обычно относят: 1) раннее менархе; 2) нарушения менструального цикла; 3) прием оральных контрацептивов; 4) позднюю первую беременность и роды; 5) синдром поликистозных яичников [7]; 6) отягощенный наследственный анамнез по раку яичников [3, 8]; 7) курение.

По мнению ряда авторов, к значимым ФР можно отнести и бесплодие. Наличие беременностей и лактации в анамнезе, напротив, предотвращает развитие ПОЯ.

Патогенез ПОЯ до сих пор не до конца изучен [9]. Некоторые исследователи связывают риск развития этой группы заболеваний с мутациями в генах *KRAS*, *BRAF* и *PTEN* [10]. Характерная особенность данной патологии — пролиферация эпителиальных структур без деструктивной стромальной инвазии [2]. При этом на гистологическом уровне наблюдаются и некоторые признаки злокачественности процесса: пролиферация эпителия, формирование многослойных солидных структур, увеличение числа митозов и ядерная атипия.

За рубежом много внимания уделяют исследованию мутации важного регуляторного гена *Trp53* и изучению микросателлитной нестабильности [11]. Активно исследуется экспрессия белка p53, существенно влияющего на развитие различных видов опухолей, поскольку имеются данные о его воздействии на ингибирование и (или) предотвращение опухолевого роста. Наряду с этим, по данным российских ученых, влияние белка p53 на разные опухоли неэквивалентно [12]. Изучается прогностическая ценность экспрессии других белков — p21 и p27 (ингибиторы циклинзависимых киназ), которые считаются значимыми медиаторами ингибирующего воздействия p53 на клеточный цикл.

Исследуется экспрессия белков, принимающих участие в регуляции пролиферации (Ki67, циклины и др.) и апоптоза (bcl-2, bcl-x, bak, bax, сурвивин), для определения их прогностической роли. Существует мнение, что на прогноз ПОЯ, по всей видимости, могут влиять некоторые металлопротеиназы (группа протеолитических ферментов, принимающих участие в ремоделировании внеклеточного матрикса и определяющих инвазивный и метастатический потенциал неопластических клеток) и их тканевые ингибиторы. Следует продолжать изучать и анализировать мутации гена бета-катенина (*CTNNB1*), выполняющего важную роль в особом Wnt-пути сигнальной трансдукции, а также в ядерной экспрессии белка бета-катенина, связанного с биологической агрессивностью различных опухолей [13].

Стоит и дальше исследовать молекулярно-биологические характеристики ПОЯ на большом количестве материала с доскональным сравнением патоморфологических данных и результатов инструментального исследования с клинической картиной.

Классификация. Принято выделять серозные, муцинозные, эндометриодные и прочие ПОЯ.

В гистологической классификации ВОЗ (2013) раздел «Эпителиальные опухоли» был значительно изменен по сравнению с предыдущими версиями. Впервые серозные карциномы подразделены на *low* и *highgrade* (низкой и высокой степени злокачественности). Для пограничных опухолей принято двойное обозначение «пограничная/атипично пролиферирующая».

Серозные пограничные опухоли яичников (С-ПОЯ) составляют до 90% всех ПОЯ и 9,8% опухолей яичников эпителиального происхождения. С-ПОЯ не представляют собой четко выделенной нозологической единицы, а являются этапом в процессе постепенного озлокачествления эпителия. Был описан двойной онкогенный путь, в ходе которого эти опухоли подвергаются ступенчатой трансформации в низко- и высодифференцированные серозные карциномы, которые также, возможно, возникают *de novo* из поверхностного эпителия вследствие мутаций в генах *Trp53* и *BRCA* [10].

Развитие С-ПОЯ характеризуется активацией специфического гена-супрессора *SERPINA5* и двойной специфической фосфатазы-4 (*DUSP4*), которые ингибируют деградацию экстрацеллюлярного матрикса, основного компонента инвазивного роста опухоли [14]. Таким образом, ПОЯ протекают относительно благоприятно, так как генетические изменения приводят к пролиферативным процессам, но они не являются метастазами.

Вовлеченность лимфатических узлов в патологический процесс наблюдается примерно в 27% случаев [15].

Выживаемость при I стадии С-ПОЯ — 100%. Тем не менее на распространенных стадиях она уменьшается — с неинвазивными имплантатами выживаемость составляет 95,3%, тогда как с инвазивными резко снижается до 66%, что соответствует высокодифференцированной аденокарциноме яичников. Однако существует вероятность того, что экстраовариальные инвазивные имплантаты в действительности могут оказаться метастазами рака яичников, который был ошибочно пропущен. В определении высоко- и низкодифференцированных серозных опухолей решающее значение может иметь иммуногистохимическое исследование с определением Ki67 и p53 [15].

Диагностика. Для установления диагноза С-ПОЯ изучение первичного очага и поиск первых признаков озлокачествления представляется недостаточным. Необходимо микроскопическое изучение сальника и других участков, наиболее типичных для диссемина-

ции процесса (париетальная брюшина, область пупка, диафрагмы, малого таза и др.). Диагностическое исследование, проведенное в описанном выше объеме, позволяет установить степень распространения процесса. Характер диссеминации и вид стромальной реакции вокруг опухолевых клеток являются важными прогностическими факторами.

Лечение. Для больных репродуктивного возраста минимальным объемом хирургического вмешательства является резекция поврежденного яичника с последующей мультифокальной биопсией контралатерального. Обязательно проводят экстирпацию большого сальника. У возрастных пациенток выполняют пангистерэктомию, оментэктомию, проводят множественную биопсию брюшины [16]. Применение лучевой, химио- и гормональной терапии при С-ПОЯ не влияет на прогноз заболевания. В качестве средств лечения больных с прогрессированием С-ПОЯ в настоящее время рассматриваются такие препараты, как ингибиторы KRAS-BRAF, которые могут улучшить выживаемость [17].

Муцинозные пограничные опухоли (М-ПОЯ) составляют от 30 до 50% всех ПОЯ и 14% всех муцинозных опухолей. Их патогенез связывают с гормональным дисбалансом: у больных с М-ПОЯ часто встречаются заболевания щитовидной железы, в том числе рак. М-ПОЯ содержат высокодифференцированные структуры, представленные своеобразными «переходами» с доброкачественными фоновыми процессами, фрагменты выраженной дисплазии эпителия, являющиеся своеобразными аналогами преинвазивного рака, а также мелкие очаги инвазивного рака. Чаще всего наблюдается односторонняя локализация процесса (двусторонняя – лишь в 7% случаев) [18].

Показатель выживаемости при М-ПОЯ I стадии – 92%, на III стадии он снижается до 51%. Лечение – хирургическое. Смертность достигает 50% в зависимости от стадии заболевания. Причиной летального исхода может стать осложнение псевдомиксомой или генерализация процесса, источником которой являются мелкие очаги инвазивного рака, не выявленные в ходе первичной диагностики.

Пограничные эндометриодные опухоли встречаются очень редко и являются составной частью эндометриодного рака, с которым связаны переходными ступенями, представленными в очагах эндометриоза. Процесс, как правило, односторонний. Важно отметить, что частота перехода эндометриоза в рак наблюдается в 1,0–11,4% случаев. Продолжают активно изучаться патогенетические и морфогенетические механизмы возникновения злокачественных опухолей в очагах эндометриоза [10].

На долю прочих подтипов ПОЯ приходится 3–4% всех ПОЯ. К ним относят опухоли из прозрачных клеток (*clear-cell tumors*), переходные (опухоли Бреннера) или смешанные эпителиальные опухоли.

ПОЯ из прозрачных клеток характеризуются атипичными или гистологически злокачественными железами или кистами, состоящими из прозрачных клеток, расположенных в плотной волокнистой строме. Стромальная инвазия при этом отсутствует.

Пограничные опухоли Бреннера состоят из атипичных или злокачественных клеток эпителия, но не имеют стромальной инвазии.

Смешанные эпителиальные пограничные опухоли состоят из смеси ≥ 2 основных типов клеток – серозных, муцинозных, эндометриодных, прозрачных и переходных.

Более чем в 50% случаев смешанных эпителиальных пограничных опухолей наблюдается эндометриоз, иногда – с атипией [5, 19].

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОК С ПОЯ

Медицинская реабилитация – активно развивающаяся отрасль современной медицины [20, 21]. Характеризуясь наличием разнообразных методов, она опирается прежде всего на личность пациента, активно пытаясь восстановить нарушенные болезнью функции человека, а также его социальные связи. Конечная цель медицинской реабилитации – повышение качества жизни (КЖ) [22], так как сейчас в онкологии под излечением стали понимать не только клиническое выздоровление, но и возвращение больного в трудовой коллектив, семью, к прежнему социальному положению.

Как сами ПОЯ, так и их лечение (инвазивное, даже если оно органосохраняющее) приводят к существенному снижению КЖ. Сам факт наличия патологического процесса является для больной существенным стрессом, негативно влияющим на здоровье и прежде всего – психическое. Бесспорно, что все пациентки с диагнозом ПОЯ нуждаются в медицинской пререабилитации и реабилитации – комплексной и патогенетически обоснованной [23].

Связь различных методов медицинской реабилитации со звеньями патогенеза ПОЯ представлена в табл. 1.

Как заболевание, так и его лечение может приводить к существенному снижению КЖ (табл. 2).

Необходимо отметить, что пациентки после противоопухолевой терапии по поводу ПОЯ всегда нуждаются в длительной медицинской реабилитации с постоянным медицинским мониторингом, целью которого является раннее выявление рецидивов заболевания.

Реабилитация больной ПОЯ представляет собой процесс, который должен начинаться с пререабилитации (с момента постановки диагноза) и продолжаться всю оставшуюся жизнь. Пререабилитацию целесообразно начать с психотерапии и аутотренинга, направленного на коррекцию психического состояния пациентки, а также на формирование ее отношения

Таблица 1

**Связь между звеньями патогенеза и причинами снижения КЖ;
патогенетически обоснованные меры медицинской реабилитации, позволяющие минимизировать снижение КЖ**

Звено патогенеза	Причина снижения КЖ	Меры медицинской реабилитации
Стресс и психологические проблемы, вызванные заболеванием и его лечением	Стресс негативно влияет на саногенез и непосредственно приводит к снижению КЖ [24]	Составление индивидуальной программы пререабилитации и реабилитации пациентки; природные факторы (как естественные, так и преформированные); индивидуальная и групповая психотерапия [24]; аутотренинг; профессиональная реабилитация; использование лекарственных средств: седативные препараты (в том числе растительного происхождения), ноотропы
Опухоль (пограничная) в яичнике	Хотя при ПОЯ не наблюдается выраженной кахексии, происходит нарушение гомеостаза	Лечебное питание; лечебная физкультура [25]; низкодозированная витаминотерапия
	Гормональные нарушения, вызванные повреждением яичника	Восстановление гормонального статуса [26, 27]
	Профилактика рецидивов	Онкопротекторы

Таблица 2

**Связь между видами лечения и причинами снижения КЖ;
патогенетически обоснованные меры медицинской реабилитации, позволяющие минимизировать снижение КЖ**

Вид лечения	Причина снижения КЖ	Меры медицинской реабилитации
Хирургическое лечение	Стресс, вызванный оперативным вмешательством и страхом перед ним, снижает способность организма к саногенезу и непосредственно – КЖ	Составление индивидуальной программы пререабилитации и реабилитации пациентки; природные факторы (как естественные, так и преформированные); индивидуальная и групповая психотерапия; аутотренинг; использование лекарственных средств: седативные препараты (в том числе растительного происхождения), ноотропы
	Удаление 1 яичника приводит к снижению яичниковой функции, гормональному дисбалансу, удаление обоих яичников – к посткастрационному синдрому [28]	Заместительная гормональная терапия [26, 27]
Химиотерапия	Токсическое воздействие на организм Снижение иммунитета	Лечебное питание; дезинтоксикационная терапия; восстановление гомеостаза Иммуномодуляторы; низкодозированная витаминотерапия

к лечению, врачебным рекомендациям, выполнению реабилитационных мероприятий. Вместе с тем реабилитация предполагает этапность.

ПОЯ встречаются относительно редко, но представляют клинический интерес как малопредставленная в современной медицинской научной литературе совокупность нозологических единиц.

Поскольку удельный вес женщин репродуктивного возраста в структуре заболеваемости ПОЯ достаточно высок (>30%), вопросы сохранения фертильности занимают центральное место в лечении таких больных. Благоприятный прогноз, низкая частота рецидивирования и впечатляющие показатели выживаемости, безусловно, создают предпосылки для более широкого применения органосохраняющих и репродуктивных технологий при ПОЯ в отличие от рака яичников [29].

ПОЯ и лечение этой группы заболеваний приводит к существенному снижению КЖ пациенток, что вызывает необходимость проведения длительной и комплексной медицинской реабилитации, включающей в себя психотерапию, лечебное питание и физическую

культуру, применение седативных препаратов и заместительной гормональной терапии.

Мультидисциплинарный и в то же время индивидуальный подход к ведению больных с данной патологией позволяет минимизировать негативное влияние ПОЯ на организм, восстановить после лечения адаптационные возможности пациенток как в физической, так и психосоциальной сфере. Поэтому медицинская реабилитация онкогинекологических больных должна проводиться в специализированных учреждениях, где квалифицированные специалисты поставят правильный диагноз и определят тактику ведения.

Результатом адекватного ведения и реабилитации пациенток с ПОЯ является активная жизненная позиция женщины по отношению к своему здоровью и самореализации в жизни при оптимальном использовании внутренних резервов и условий окружающей среды.

* * *

Конфликт интересов и финансирование.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Silverberg S. Borderline ovarian tumors: consensus, controversy, and continuing challenges // *Pathol. Case Rev.* – 2006; 11: 9–17.
2. Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Карселадзе А.И. и др. Пограничные опухоли яичников: современный взгляд на проблему // *Опухоли женской репродуктивной системы.* – 2014; 2: 53–5.
3. Hacker K., Uppal S., Johnston C. Principles of Treatment for Borderline, Micropapillary Serous, and Low-Grade Ovarian Cancer // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2016; 14 (9): 1175–82.
4. Gershenson D. Clinical management potential tumours of low malignancy // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2002; 16: 513–27.
5. Ushijima K., Kawano K., Tsuda N. et al. Epithelial borderline ovarian tumor: Diagnosis and treatment strategy // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2015; 58 (3): 183–7.
6. Scully R. International histological classification oftumors: histological typing of ovarian tumors / Geneva: WHO, 1999.
7. Солопова А.Г., Макацария А.Д., Солопова А.Е. и др. Склерокистозные яичники: современный взгляд на проблему // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2017; 11 (2): 57–68.
8. Bagade P., Edmondson R., Nayar A. Management of borderline ovarian tumours // *Obstet. Gynaecol.* – 2012; 14 (2): 115–20.
9. du Bois A., Trillsch F., Mahner S. et al. Management of borderline ovarian tumor // *Ann. Oncol.* – 2016; 27 (1): 20–2.
10. Koensgen D., Weiss M., Assmann K. et al. Characterization and Management of Borderline Ovarian Tumors - Results of a Retrospective, Single-center Study of Patients Treated at the Department of Gynecology and Obstetrics of the University Medicine Greifswald // *Anticancer Res.* – 2018; 38 (3): 1539–45.
11. Bonome T., Lee J., Park D. et al. Expression profiling of serous low malignant potential, low-grade, and high-grade tumors of the ovary // *Cancer Res.* – 2005; 65 (22): 10602–12.
12. Копнин Б.П., Копнин П.Б., Хромова Н.В. и др. Многоликий p53: разнообразие форм, функций, опухольсупрессирующих и онкогенных активностей // *Клин. онкогематология.* – 2008; 1: 2–9.
13. Oliva E., Sarrió D., Brachtel E. et al. High frequency of beta-catenin mutations in borderline endometrioidtumours of the ovary // *J. Pathol.* – 2006; 208 (5): 708–13.
14. Sieben N., Oosting J., Flanagan A. et al. Differential gene expression in ovarian tumors reveals Dusp 4 and Serpina 5 as key regulators for benign behavior of serous borderline tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2005; 23: 7257–64.
15. Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Карселадзе А.И. и др. Серозные пограничные опухоли яичников: современная классификация и биология // *Рос. онкол. журн.* – 2016; 21 (5): 228–32.
16. Seong S., Kim D., Kim M. et al. Controversies in borderline ovarian tumors // *J. Gynecol. Oncol.* – 2015; 26 (4): 343–9.
17. Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Карселадзе А.И. и др. Пограничные опухоли яичников: вопросы химиотерапии и прогноза // *Опухоли женской репродуктивной системы.* – 2015; 3: 72–5.
18. Mimura R., Kato F., Tha K. et al. Comparison between borderline ovarian tumors and carcinomas using semi-automated histogram analysis of diffusion-weighted imaging: focusing on solid components // *Jpn. J. Radiol.* – 2016; 34 (3): 229–37.
19. Albu D., Albu C., Văduva C. et al. Diagnosis problems in a case of ovarian tumor – case presentation // *Rom J. Morphol. Embryol.* – 2016; 57 (4): 1437–42.
20. Nechaev V., Magomedova Z. The Medical Rehabilitation: History and Definitions // *Probl. Sotsialnoi Gig. Zdravookhranneniia i Istor. Med.* – 2017; 25 (4): 221–5.
21. Salakari M., Surakka T., Nurminen R. et al. Effects of rehabilitation among patients with advances cancer: a systematic review // *Acta Oncol.* – 2015; 54: 618.
22. Карицкий А.П., Чулкова В.А., Пестерова Е.В. и др. Реабилитация онкологического больного как основа повышения качества его жизни // *Вопр. онкологии.* – 2015; 51 (2): 180–4.
23. Солопова А.Г., Табакман Ю.Ю., Воробьев А.В. и др. Перспективы и реалии реабилитации онкологических больных // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2015; 9 (2): 80–8.
24. Идрисова Л.Э., Солопова А.Г., Табакман Ю.Ю. и др. Основные направления психологической реабилитации онкогинекологических больных // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2016; 4: 94–105.
25. Быков А.Т., Шапошников А.В., Маларенко Т.Н. и др. Эффективность безлекарственных методов в профилактике рака, лечении и реабилитации онкологических больных // *Мед. вестн. Юга России.* – 2014; 1: 5–14.
26. Hodis H., Mack W., Henderson V. et al. Vascular effects of early vs late postmenopausal treatment with estradiol // *N. Engl. J. Med.* – 2016; 374: 1221–31.
27. Sullivan S., Sarrel P., Nelson L. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause // *Fertil. Steril.* – 2016; 106 (7): 1588–99.
28. Солопова А.Г., Идрисова Л.И., Чуканова Е.М. Контент-анализ: вопросы реабилитации пациенток репродуктивного возраста с посткастрационным синдромом // *Врач.* – 2017; 5: 11–3.
29. Trillsch F., Mahner S., Ruetzel J. et al. Clinical management of borderline ovarian tumors // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2010; 10 (7): 1115–24.

REHABILITATION OF PATIENTS WITH BORDERLINE OVARIAN TUMORS

*Professor A. Solopova, MD; A. Vlasina; I. Rozanov, V. Moskvicheva
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*

The paper deals with the epidemiology, risk factors, and pathogenesis of borderline ovarian tumors. It describes medical rehabilitation methods in patients with this group of diseases.

Key words: *gynecology, borderline ovarian tumors, rehabilitation.*

For citation: *Solopova A., Vlasina A., Rozanov I. et al. Management and rehabilitation of patients with borderline ovarian tumors // *Vrach.* – 2018; 29 (8): 21–25. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-06>*