

Л.И. Воробьева*Институт онкологии
АМН Украины, Киев, Украина*

Ключевые слова: рак шейки матки, рак эндометрия, рак вульвы, хориокарцинома, рак яичника, органосохраняющие и щадящие методы лечения.

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ И ЩАДЯЩИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Резюме. Представлены данные о показаниях и противопоказаниях к применению органосохраняющих и щадящих методов лечения у больных с опухолями женских половых органов, о преимуществах и недостатках используемых в настоящее время органосохраняющих и щадящих методов и основных направлениях их дальнейшего совершенствования.

В последние годы одной из проблем онкологии является существенное повышение частоты новообразований органов половой сферы. Опухоли этой локализации составляют почти 20% от всех злокачественных опухолей, т.е. каждый пятый случай — это онкогинекологическое заболевание. Почти вдвое возросла заболеваемость женщин молодого возраста; онкогинекологические заболевания занимают первое место как причина смертности среди женщин репродуктивного возраста, что свидетельствует об актуальности проблемы. Большинство научных разработок в онкологии за последние десятилетия касаются усовершенствования хирургических вмешательств в целях максимального удаления опухоли и регионарных метастазов, использования нео- и адъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ). В месте с тем, большие по объему оперативные вмешательства, дополненные ХЛТ, вызывают серьезные осложнения со стороны смежных органов и тканей, что нередко приводит к инвалидизации больных. Следует также отметить, что необходимость пересмотра традиционных подходов к лечению больных онкогинекологического профиля обуславливает рост числа пациенток репродуктивного возраста с начальными формами злокачественных опухолей. Сегодня эффективность противоопухолевого лечения оценивается не только количеством прожитых после операции лет, но, в первую очередь, их качеством. Проведение органосохраняющего лечения призвано обеспечить излечение больной и сохранить функции женского организма: фертильную, генеративную, сексуальную [1].

Современные методы диагностики предопухолевых процессов и рака шейки матки (РШМ) — цитологическое исследование, кольпоскопия, биопсия, выскабливание цервикального канала — широко известны и достаточно эффективны. Тем не менее практика показывает, что информативность этих методов зависит от многих причин — правильности забора материала и технических средств его выполнения; понимания врачом сути процессов, происходящих в эпителии шейки матки, трактовки результатов исследований как морфологом, так и гинекологом, то есть высоким профессионализмом специалистов на всех этапах диагностики.

К начальным формам РШМ относят преинвазивный рак, когда опухолевый процесс ограничен лишь эпителием, и микроинвазивный рак, который характеризуется инвазией на глубину до 3 мм. Результаты клинических наблюдений свидетельствуют, что при преинвазивном РШМ метастазирование в регионарные лимфатические узлы отсутствует, а в стадии T1a1 не превышает 1–2% [1]. Наш многолетний клинический опыт выполнения широких оперативных вмешательств у больных с начальными формами РШМ, проводимых в минувшие годы с последующим долгосрочным наблюдением, дают основание подтвердить благоприятный прогноз и возможность выполнения менее травматичных органосохраняющих операций (ОО). Последние предполагают только иссечение шейки матки (ШМ). По данным литературы, известно более 100 модификаций ОО, разработанных для лечения больных не только с онко-, но и с гинекологической патологией. Ножевая ампутация (НА) ШМ впервые выполнена в 1815 г. J. Lisfrans, затем появились сообщения R. Schredera, A. Sturmdorf и десятки модификаций этих операций, выполняемых и в настоящее время. Главными преимуществами НА являются возможность максимального удаления цервикального канала, отсутствие некротических изменений по краю отсечения ШМ, возможность морфологического исследования, короткие сроки эпителизации (на 10–12-й день). Недостатком НА является необходимость проведения ее в условиях операционной с использованием внутривенной анестезии, возможность возникновения кровотечения во время операции. Этих недостатков лишен метод электроконизации ШМ, разработанный в 1877 г. O. Grunwald. Простота выполнения и дешевизна аппаратуры, возможность выполнения в амбулаторных условиях, хорошее (хотя и более длительное) заживление способствуют наиболее широкому применению метода в настоящее время. Недостаток метода — ограничение возможностей морфологического исследования края удаленной ШМ из-за термических повреждений. Лазерную ампутацию ШМ впервые применили в 80-х годах XX века J.H. Dorsey, T.S. Diggs. В литературе содержатся до-

статочны разноречивые оценки использования излучения CO₂-лазера в лечении как дисплазий, так и начальных форм РШМ. Недостатками использования CO₂-лазера являются повреждение удаленного препарата, что затрудняет морфологическое исследование; возможность развития кровотечения во время проведения операции и в ранний послеоперационный период; развитие стеноза цервикального канала. Высокая стоимость оборудования также является фактором, ограничивающим использование этого метода ОО. Криодеструкцию в онкологии используют довольно широко. Криовоздействие позволяет безболезненно разрушить патологический очаг ограниченного объема, расположенный как на поверхности, так и в глубине ткани, что определяет применение метода. Однако как метод ОО при начальных формах РШМ криовоздействие не может быть рекомендовано в силу невозможности морфологической оценки процесса. Перспективными методами ОО при лечении РШМ является ультразвуковой и радиохирургический.

Использование только хирургического метода для лечения больных с начальными стадиями РШМ сегодня нельзя считать достаточным, учитывая участие в патогенезе РШМ вирусов папиллом человека (ВПЧ), вирусов герпеса и, возможно, некоторых возбудителей (в первую очередь хламидий) инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Вопрос о тактике этиопатогенетического лечебного воздействия у пациенток с патологией ШМ должен решаться с учетом результатов обследования на вирусносительство (ВПЧ 16-го, 18-го типа, вирус герпеса) и наличие сопутствующих ИППП. Пересмотр объема хирургического лечения касается не только микроинвазивного РШМ, но и его инвазивных форм. В этом случае у женщин репродуктивного возраста при выполнении операции Вертгейма яичники сохраняют и производят их диспозицию в целях удаления из зоны возможного облучения. Это предотвращает развитие посткастрационного синдрома, способствует психологической и социальной реабилитации пациенток. Таким образом, на сегодняшний день онкологические центры, областные онкологические диспансеры располагают техническими возможностями для проведения ОО у больных с начальными формами РШМ.

Рак эндометрия (РЭ) — одна из самых распространенных злокачественных опухолей женских половых органов не только в Украине, но и в мире. За последние годы изменилось традиционное представление об этой патологии как о болезни, развивающейся у женщин пожилого возраста, со сравнительно благоприятным клиническим течением, редким метастазированием и хорошим прогнозом [2]. РЭ все чаще диагностируют у женщин молодого возраста. Количество женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, заболевших РЭ, составляет 42% от общего числа больных с этой онкопатологией [1]. Изменение возрастной структуры

заболеваемости РЭ требует разработки органосохраняющих методов лечения, позволяющих в одних случаях сохранить менструальную и детородную функции, а в других — отказать от послеоперационной ЛТ, которая чревата тяжелыми осложнениями. В настоящее время имеются достаточно убедительные данные, подтверждающие гормональную обусловленность и генетическую предрасположенность к развитию предрака и РЭ. Эффективность лечения при РЭ в большинстве случаев обеспечивается комбинированным воздействием с помощью разных методов на опухоль и зону лимфогенного метастазирования. Такие радикальные виды лечения, как простая и расширенная экстирпация матки с придатками, различные виды ЛТ, не могут рассматриваться как оптимальные в отношении качества жизни больного молодого возраста, поскольку они неизбежно ведут к утрате органа и развитию посткастрационного синдрома. С 70-х годов XX века возросла роль гормонотерапии (ГТ) как в комбинированном лечении больных РЭ, так и в качестве самостоятельного метода. Применение ГТ позволяет уменьшить объем оперативного вмешательства при ранних формах РЭ и исключить проведение ЛТ. Рядом авторов [1, 3] проведены исследования по применению самостоятельной антиэстрогенной ГТ у пациенток молодого возраста с начальными формами РЭ (высокодифференцированная аденокарцинома, опухоль не инфильтрировала миометрий и располагалась в виде одиночного очага в области дна матки либо ее боковых стенок). Получены обнадеживающие результаты о полной регрессии (ПР) опухоли и о наступлении беременности в 22% случаев. Разработка методов органосохраняющего лечения больных РЭ продолжается. Помимо применения ГТ как самостоятельного вида лечения, изучается возможность уменьшения объема хирургических вмешательств. В клинике МНИОИ им. П.А. Герцена (Москва, Россия) больным репродуктивного возраста с атипичной железистой гиперплазией эндометрия или начальными стадиями РЭ проводят операции в объеме экстирпации матки с трубами, но без удаления яичников. Цель таких операций — сохранить функцию яичников. Вопрос о целесообразности применения расширенной экстирпации матки с придатками должен решаться индивидуально. По сообщениям ряда авторов [4, 5], при отсутствии метастазов подвздошная лимфаденэктомия не приводит к увеличению выживаемости больных РЭ, однако повышает процент интра- и особенно послеоперационных осложнений (образование лимфокист). Актуальность изучения этого вопроса очевидна, поскольку речь идет об ухудшении качества жизни и временной утрате трудоспособности больных, подвергшихся расширенным пангистерэктомии. Однако работы подобного рода немногочисленны и исследования, посвященные сравнительной оценке эффективности хирургических вмешательств при РЭ, выполняемых

в различном объеме, не рандомизированы. В клинике онкогинекологии Института онкологии АМН Украины проводятся исследования по изучению эффективности двух разновидностей хирургического вмешательства (простой и расширенной экстирпации матки с придатками), применяемых в качестве компонента комбинированного лечения больных РЭ. Разрабатываются показания к снижению объема послеоперационной ЛТ с использованием в некоторых случаях только эндовагинального облучения.

До 1956 г. основным в лечении злокачественной трофобластической опухоли хориокарциномы (ХК) был комбинированный метод (сочетание гистерэктомии с наружным облучением малого таза). Эффективность такого лечения была очень низкой: 2-летняя выживаемость составляла 40% для больных с неметастатической ХК и 15% — для женщин с метастатической ХК. С 1956 г., когда М. Li и R. Hertz впервые использовали метотрексат, эффективность лечения больных ХК существенно повысилась. В настоящее время основным методом лечения при ХК является ХТ. Режим ХТ подбирают в зависимости от группы риска развития заболевания согласно прогностической балльной шкале FIGO/ВОЗ. Согласно этой шкале выделяют 2 группы риска: ≤ 6 баллов — лица с низким риском развития заболевания; ≥ 7 баллов — лица с высоким риском развития заболевания. Для больных 1-й группы используют следующие режимы ХТ: а) МТХ/ФА 1 мг/кг до 70 мг в/м или в/в — 14-дневный цикл; б) МХ 0,4 мг/кг в/м или в/в — 14-дневный цикл; в) МХ 30–50 мг/м² в/м однократно — 7-дневный цикл; г) Да 10 мкг/кг (до 0,5 мг) в/в — 14-дневный цикл; д) Да 1,25 мг/м² в/в однократно — 14-дневный цикл. Больным с высоким риском показаны режимы ЕМА-СО (предпочтительно), ЕНММАС [6, 7] и PDEV [8].

Прецизионные исследования фармакокинетики ряда химиопрепаратов (ХП), введенных селективно в опухоль, показали, что адресная доставка повышает их концентрацию более чем в 10 раз по сравнению с системной ХТ [9]. В связи с этим в нашем институте в лечении больных ХК активно используют селективную внутриартериальную полихимиотерапию (ВАПХТ). Полученные нами результаты свидетельствуют о целесообразности использования ВАПХТ не только в лечении химиорезистентных форм ХК, как рекомендуют X. Yang et al. [10], но и в лечении первичных больных. Положительные результаты достигнуты после введения ХП в легочную артерию больных с рецидивом ХК в легких. Вместе с тем, у больных с трофобластическими опухолями не всегда удается ограничиться ХТ. По данным отчета FIGO (1998), хирургический метод использовали в лечении больных с ХК в 43,2% случаев [11].

Из хирургических методов при лечении больных с ХК используют: выскабливание полости матки; гистерэктомию (при профузных кровотечениях, у женщин старше 40 лет, не желающих сохранения

детородной функции); резекцию легкого, кранио-томию при резистентных к ХТ опухолевых очагах; ангиографическую эмболизацию; резекцию стенки матки с восстановлением ее целостности при очаговом опухолевом поражении.

Органосохраняющие и щадящие методы получили развитие и в лечении такой редкой и в то же время агрессивной патологии, как рак вульвы (РВ). Разрабатываются и совершенствуются консервативные методы лечения внутриэпителиальных форм РВ (ИНВ111). Поскольку традиционное хирургическое лечение довольно травматично, для достижения косметического эффекта у женщин молодого возраста было рекомендовано использование лазера при локализации патологического процесса в неволосяной части вульвы [12]. При этом эффективностью лечения достигает 80%. Однако большинство специалистов считают наиболее оправданным хирургическое удаление патологического очага — иссечение [13]. Имеются сообщения о хороших косметических результатах после применения комбинации этих методов.

Гистологическое подтвержденное излечение наблюдали у 50% пациенток (по меньшей мере на протяжении одного года) при использовании местного медикаментозного лечения α -интерфероном, флуороурацилом, динитрохлорбензолом и блеомицином. Однако при применении указанных препаратов часто наблюдают такие побочные эффекты, как сильный зуд, боль, отек в области наружных половых органов, которые могут быть причиной прекращения лечения [14, 15].

Учитывая возможность развития инвазивного рака, следует проявлять особую осторожность при использовании нехирургических методов лечения ИНВ111. В терапии микроинвазивных форм (учитывая низкую вероятность регионарного метастазирования при инвазии в строму на глубину до 3 мм) получили развитие два направления органосохраняющего лечения: хирургический (иссечение опухоли) и криохирургический. Преимуществом хирургического метода является возможность морфологического исследования удаленного препарата в целях исключения наличия опухолевых эмболов в лимфокапиллярном пространстве как потенциального источника рецидива. Сторонники второго направления, среди которых и специалисты Института онкологии АМН Украины [16], считают, что при криовоздействии возникает криофиксация опухолевых эмболов вследствие отека тканей, капилляроспазма, стаза крови, «сладж-синдрома». Кроме высоких показателей 5-летней выживаемости, отсутствия рубца после криохирургического лечения, аргументом в пользу применения последнего многие исследователи считают развитие специфического противоопухолевого ответа (т.н. криоиммунизации) организма. Учитывая агрессивность течения инвазивного РВ, основным методом лечения при этой форме заболевания является хирургическое

вмешательство — радикальная вульвэктомия с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией. Объем и тяжесть операции, пожилой возраст больных являются фактором риска развития серьезных послеоперационных осложнений, частота которых достигает 85%, и высокой операционной летальности (до 5%). В связи с этим классическое хирургическое вмешательство претерпевает некоторые изменения в трех направлениях: уменьшение объема операции на вульве; раздельное удаление паховых лимфатических узлов с сохранением кожных лоскутов между ними; дифференцированное удаление групп лимфатических узлов в зоне регионарного метастазирования опухоли. Индивидуализированный выбор объема хирургического вмешательства с учетом этих принципов позволил значительно уменьшить количество послеоперационных осложнений и снизить процент ранней послеоперационной летальности и в конечном счете улучшить общие результаты лечения. Еще одним резервом улучшения результатов лечения инвазивного РВ является использование в минимально необходимом, индивидуализированном объеме средств терапевтического воздействия. Однако следует помнить, что стремление максимально использовать все имеющиеся методы неоадъювантной и адъювантной терапии в целях увеличения выживаемости зачастую приводит к прямо противоположному результату.

Рак яичника (РЯ) составляет 4–6% злокачественных опухолей у женщин и занимает 7-е место в структуре онкогинекологической заболеваемости. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируют более 165 тыс. новых случаев РЯ, более 100 тыс. женщин умирают от злокачественных опухолей яичника (Я) [17].

Установление диагноза РЯ в ранней стадии делает заманчивым сокращение объема лечения. А тот факт, что начальную форму РЯ часто выявляют у пациенток репродуктивного возраста, еще более способствует расширению показаний к щадящим видам лечения, поскольку последние дают возможность сохранить менструальную и детородную функции. Обосновывая возможность проведения органосохраняющего лечения, многие авторы приводят факт достаточно редкого поражения контралатеральной гонады при злокачественной опухоли Я I стадии. Так, при незрелой тератоме такое поражение наблюдается в 2,7% случаев, при опухолях стромы полового тяжа — в 4,7%, при опухолях эндодермального синуса либо при эмбриональном раке — в 9%, при смешанных герминогенных опухолях, дисгерминоме — в 15,8% случаев. Исключением являются эпителиальные опухоли, при которых поражение второго Я выявляют в 20–30% случаев, причем при серозном раке — наиболее часто [1, 18]. Обоснованиями возможности и отчасти необходимости органосохраняющего лечения являются репродуктивный возраст пациенток и морфологические особенности опухоли. В молодом возрас-

те преимущественно возникают герминогенные новообразования, прогноз развития которых в основном благоприятен. Среди эпителиальных опухолей у больных молодого возраста в 2 раза чаще, чем в старшей возрастной группе, выявляют высокодифференцированные формы РЯ и почти в 2,5 раза чаще — опухоли муцинозного типа (указанные новообразования также характеризуются относительно благоприятным прогнозом) [1, 19]. По данным большинства крупных клиник мира, у 20–30% больных с локализованными формами злокачественных опухолей Я в дальнейшем возникают рецидивы и заболевание прогрессирует. Поэтому все так же остра проблема оптимизации существующих методов лечения. Опираясь на клинические данные и результаты других методов диагностики, клиницист в каждом конкретном случае должен составить индивидуальный план лечебных мероприятий, которые соответствовали бы характеристикам неопластического процесса и общему состоянию пациентки. Необходимо учитывать морфологическую структуру и степень дифференцировки опухоли, подстадию процесса, потенциальную чувствительность данного гистотипа опухоли к ХТ или ЛТ, наличие или отсутствие факторов, отягощающих прогноз заболевания, а также возраст пациентки, ее иммунологический статус, наличие или отсутствие хронических заболеваний, являющихся противопоказанием к проведению того или иного метода противоопухолевого лечения. К ОО при РЯ в настоящее время относят одностороннее удаление придатков с резекцией второго Я и большого сальника. Помимо сокращения объема операции при РЯ Ia стадии в последние годы рекомендовано отказываться от адъювантной ХТ после радикальных и ОО при высоко- и умереннодифференцированных опухолях. Тем не менее, не все исследователи придерживаются подобных взглядов, продолжая считать адъювантную ПХТ необходимым звеном в лечении РЯ Ia и Ib стадий. Разработаны показания и противопоказания к органосохраняющему лечению больных с начальным РЯ [19]. Показаниями к органосохраняющему лечению являются: молодой возраст пациентки, желание сохранить детородную функцию, особенно при предшествовавшем РЯ бесплодии; уверенность в том, что РЯ у данной пациентки является начальным, что достигается при оптимальном или субоптимальном хирургическом стадировании; возможность мониторинга в течение не менее 5, а лучше 10 лет. Противопоказания к органосохраняющему лечению — отсутствие уверенности в том, что РЯ у данной пациентки является начальным (неполное хирургическое стадирование); разрыв капсулы опухоли во время операции и попадание ее содержимого в брюшную полость; неоднозначность проблемы щадящего лечения при РЯ, что определяет актуальность исследований в этой области и необходимость разработки новых подходов для ее решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новикова ЕГ, Чиссов ВИ, Чулкова ОВ и др. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. Москва: Видар, 2000.
2. Yamada S, McGonigle F. Cancer of the endometrium and corpus uteri. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; (1): 57–60.
3. Бохман ЯВ, Bonte J, Вишневский АС и др. Гормонотерапия рака эндометрия. Санкт-Петербург: Гиппократ, 1992.
4. Sorbe B, Stenson S. Prognosis of endometrial cancer in Swedish. *Acta Oncol* 1997; (29): 29–33.
5. Charkviani T, Charkviani L. Epidemiology and management of endometrial cancer in Georgia in the last 30 years. *Eur Gynecol Oncol* 1997; (4): 292–8.
6. Cancer in women. Ed. by Kavanagh JJ, Singletary SE, Einhorn N, Depetrito AD. Bladwell Science Inc, 1998: 328–42.
7. Carrent therapy in cancer. Ed. by Foley JF, Vose JM, Armitage JO. W.B. Saundies Co, 1998: 139–342.
8. Sivanesaratnam Gestational trophoblastic disease in Malaysia and the Pacific Basin. *Contemp Rev Obstet Gynaecol* 1995; 7: 179–84.
9. Югринов ОГ, Тарутинов ВИ, Скляр СЮ, Тельный ВВ. Современная технология катетерной внутриартериальной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы. В: Нові технології ендovasкулярної хірургії. Інтервенційна радіологія в онкології, гепатології та гематології. Київ, 1999: 221–5.
10. Yang X, Yang N, Song H. Selective arterial catheterization in the management of drug-resistant choriocarcinoma. *Chinese J Obstet Gynecol* 1996; 31 (4): 199–202.
11. Creasmen W, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Gestational trophoblastic disease. *J Epidemiol Biostatist* 1998; 3 (1): 129–35.
12. Jebakumar S, Woolley PD, Bhattacharyya MN. Vulval intraepithelial neoplasia. *Intern J STD AIDS* 1996; 7:10–3.
13. Wright VS, Chapman WB. *Obstet Gynecol Clin North America* 1993; 20: 231–55.
14. Heaps JM, Fu YS, Hacker NF, Berek LS. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrences in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 309–14.
15. DiSaia PJ, Cresman WT, Rich WM. An alternative approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 825–32.
16. Воробйова ЛІ. Шляхи підвищення ефективності лікування злоякісних новоутворень вульви. [Автореф дис ... д-ра мед наук]. Київ, 1993. 32 с.
17. Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: IARC Sci Publ, 1997; 7: 143.
18. Bonzzi C, Pekatori F, Colombo N, et al. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years' experience of prospectively treated patients. *Obstet Gynecol* 1994; 84 (4): 598–604.
19. Бахаидзе ЕВ, Максимов СЯ, Новикова ЕГ, Антипов ВА. Новые подходы к органосохраняющему лечению минимальных форм рака эндометрия и рака яичников. Санкт-Петербург, 1999. 32 с.

ORGAN-PRESERVING AND SPARING METHODS FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH TUMORS OF FEMALE GENITALS

L.I. Vorobiova

Summary. *The paper reviews information on indications and contraindications for application of organ-preserving and sparing methods in treatment of patients with tumors of female genitals; on advantages and disadvantages of the organ-preserving and sparing methods which are in use currently; and on the main directions of their future improvement.*

Key Words: uterine neck cancer, cancer of endometrium, cancer of vulva, choriocarcinoma, ovarian carcinoma, organ-preserving and sparing treatment methods.