

Российский
онкологический научный
центр РАМН им. Н.Н.
Блохина, Москва

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

Проф. К.И. Жордания

*Оперативному
вмешательству в
настоящее время
придается первостепенное
значение как самостоятельному
методу и как важнейшему этапу
в комплексе лечебных
мероприятий.*

*...к настоящему
времени методы оперативного
лечения больных раком
яичников практически не
изменились, в то время как
лекарственное лечение
стало более эффективным
и продолжает совершенствоваться.
Появились новые перспективные
методы консервативной
терапии на стыке генетики,
иммунологии, химиотерапии
и лучевого лечения. Есть
основания надеяться, что в
скором будущем рак яичников
будет являться в основном
прерогативой консервативной
медицины.*

Проблема рака яичников является одной из самых сложных в онкологии. Усилия ученых всего мира в течение ряда десятилетий направлены на разработку этой проблемы. К настоящему времени накоплен большой научный и клинический материал, однако, несмотря на это выживаемость больных с этой патологией остается еще на весьма низком уровне, что вызывает естественный пессимизм у исследователей.

Основные причины низкой выживаемости больных злокачественными опухолями яичников кроются в бессимптомном течении заболевания на ранних его стадиях, отсутствии полноценных диагностических методик, низкой эффективности терапии и особенностях этиопатогенеза опухолей данного органа. Сложность проблемы рака яичников заключается в уникальности самой природы яичника и его роли в жизнедеятельности женского организма. Многокомпонентное строение гонад и сочетание структур самых разных функциональных направлений обуславливают широчайший спектр гистологических форм новообразований этого органа. Если принять во внимание еще и переходные формы, а также опухоли, в которых сочетаются два и более гистотипа, то количество вариантов опухолей яичников возрастает в геометрической прогрессии. Необычность этиопатогенеза новообразований яичников подтверждается случаями мультицентрического роста, когда первичные опухоли обнаруживаются в забрюшинном пространстве при выраженной диссеминации процесса по брюшной полости, но при абсолютно неизменных яичниках.

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости неординарного подхода к изучению и терапии злокачественных опухолей яичников.

Как известно, основные роли в терапии рака яичников принадлежат трем методам лечения: хирургическому, лекарственному и лучевому.

Оперативному вмешательству в настоящее время придается первостепенное значение как самостоятельному методу и как важнейшему этапу в комплексе лечебных мероприятий. Лапаротомия позволяет произвести тщательную ревизию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, способствует морфологической верификации диагноза и уточнению степени дифференцировки опухоли и, что самое главное, позволяет удалить целиком или частично опухолевые ткани.

При злокачественных опухолях яичников операцией выбора считается экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника. В последние два десятилетия объем оперативного вмешательства несколько расширился. Некоторые исследователи призывают дополнительно производить аппендэктомия, спленэктомию, резекцию пораженных отделов кишки, а также забрюшинную лимфаденэктомию.

На последней хотелось бы остановиться несколько подробнее в связи с важностью обнаружения метастазов этой локализации для правильного определения стадии процесса, а, следовательно, и адекватного выбора терапии и оценки прогноза заболевания.

Данные литературы свидетельствуют о том, что даже у больных раком яичников I-II стадий, которые расцениваются клиницистами как "ранние", при целенаправленном исследовании диагностируются метастазы в забрюшинные лимфоузлы различных локализаций. По данным большого кооперативного исследования, лапаротомия оказалась наиболее точным методом определения стадии рака яичников [2]. При этом из 100 больных раком яичников I-II стадии у 28% с предполагаемой I стадией и у 43% с предполагаемой II стадией заболевания были установлены более поздние стадии процесса. Примерно такие же результаты были получены и другими исследователями [1,2,13].

Исходя из этого, разработанные и неоднократно модифицированные классификации FIGO и TNM не полностью удовлетворяют онкологов, т.к. даже, несмотря на многочисленные поправки, они остаются достаточно условными [1,2]. Реалистически подходя к пониманию данного вопроса, можно прийти к заключению, что, вероятно, существует, по крайней мере, две стадии при раке яичников – истинно первая, при которой процесс ограничен яичником, и вторая, при которой процесс приобрел уже системный характер. Правда, клинически определить эту грань между стадиями в настоящее время практически невозмож-

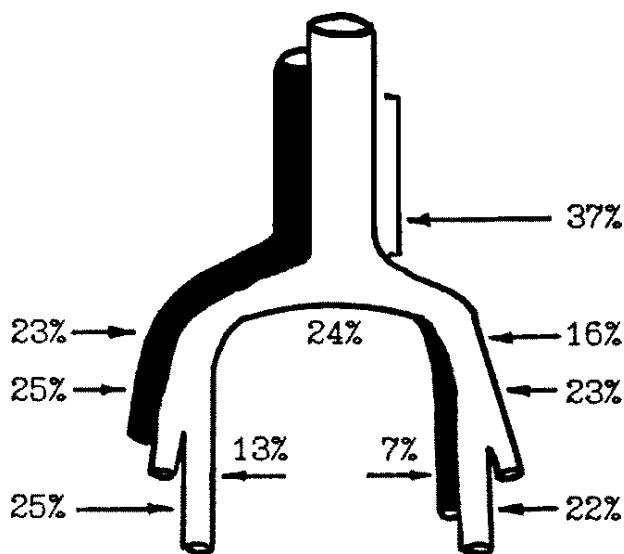


Рис. 1. Частота поражения забрюшинных лимфоузлов при ранних стадиях рака яичника.

но. А если учесть еще и возможность редко, но все же встречаемого эктопического возникновения эпителиальных злокачественных опухолей яичников, то определение стадии процесса вообще теряет свой смысл. Сложность пальпаторной и визуальной диагностики метастазов в забрюшинные лимфоузлы объясняется тем, что даже пораженные опухолью лимфоузлы бывают не увеличенными, плотноэластической консистенции, свободно или относительно смещаемыми. Кроме того, забрюшинно только в парааортальной зоне насчитывается от 80 до 120 лимфоузлов, и практически каждый из них может быть поражен метастазами [3,4,5,6].

Ярко проявляется вышесказанное и клинически. Большинство исследователей отмечают достаточно высокий процент рецидивов: от 23% у больных с «ранними стадиями» заболевания, которым была проведена операция в полном объеме.

Анализ проспективного рандомизированного исследования, в котором приняли участие 656 больных с I-II стадиями заболевания, был проведен D. Gutrie [14]. Ниже приведены данные частоты рецидивирования в данной группе больных.

По программе Европейской Группы по изучению рака яичников 50 больным ранними стадиями заболевания были произведены повторные лапаротомии в сроки от 2 до 6 месяцев. При этом у 24% пациенток было выявлено метастатическое поражение различных органов [15].

Mc Govan [16] опубликовал данные по рестадированию

Таблица 1. Частота рецидивирования при ранних формах рака яичников

Стадия	Число больных	Количество рецидивов
Iai	82	3 (4%)
Iaii	225	29 (11%)
IB	66	10 (13%)
IC	63	12 (12%)
IIA	33	9 (21%)
IIB	42	22 (34%)
IIC	30	4 (12%)

Таблица 2. Количество случаев рестадирования при ранних формах рака яичников

Стадия (число больных)	Рестадирование (число больных)	Число больных с измененной стадией
IA (37)	IA (31) IIB (3) III (3)	6/37 (16%)
IB (10)	IB (7) IC (1) IIB (1)	3/10 (30%)
IC (2)	IC (2)	0/2
IIA (4)	IIA (0) III (4)	4/4 (100%)
IIB (38)	IIB (23) IIC (3) III (12)	15/38 (39%)
IIC (9)	IIC (6) III (3)	3/9 (31%)

нию у 100 больных и получил весьма красноречивые результаты, свидетельствующие о больших трудностях оценки распространенности процесса при первичном хирургическом вмешательстве.

В наших исследованиях были получены практически идентичные результаты, которые проявились в дальнейшем худшей выживаемостью больных этой категории.

Учитывая столь высокую частоту рецидивов заболевания при ранних стадиях процесса, большинство онкогинекологов, не будучи полностью уверенными в правильном стадировании заболевания, склонны на втором этапе проводить дополнительную (лечебнопрофилактическую) терапию. К сожалению, в настоящее время используемые немногочисленные прогностические параметры не дают в полной мере информации, по которой можно было бы объективно судить о течении заболевания. Доказательством могут служить пациентки с пограничными опухолями яичников – состоянием, при котором и морфологическая структура и степень дифференцировки благоприятны с прогностической точки зрения, но рецидивы и метастазы возникают нередко. Высокая дифференцировка опухоли полностью не исключает плохой прогноз течения заболевания с учетом выраженного полиморфизма опухолей яичников.

Метод проточной цитометрии является наиболее

Таблица 3. Выживаемость больных I-II стадиями рака яичников

Стадии	Число больных	Умерло (%)
IA	32	5 (16)
IB	2	0 (0)
IC	12	3 (25)
IIA	3	2 (66)
IIB	6	3 (50)
IIC	6	4 (66)
Всего	61	13 (21)

Таблица 4. Влияние гистологической формы на частоту рецидивирования рака яичников I-II стадий [14]

Гистологическая форма	Количество больных	Количество рецидивов
Серозная	128	33 (21%)
Муцинозная	111	12 (10%)
Эндометриоидная	103	20 (16%)
Мезонефроидная	32	17 (53%)

объективным в настоящее время, но и он также может дать разные результаты при исследовании тканей из различных мест одной и той же опухоли.

При изучении влияния гистологических форм на частоту рецидивирования при ранних стадиях, были получены следующие результаты [14].

Учитывая вышеизложенное, становится понятным, насколько сложна правильная диагностика степени поражения опухолью при раке яичников и насколько важную роль она играет в выработке адекватной тактики лечения и в определении прогноза заболевания. Теоретически тотальная забрюшинная лимфаденэктомия должна приводить к лучшим результатам выживаемости, однако те многочисленные авторы, которые имеют достаточный опыт в проведении подобных операций, отмечают целый ряд осложнений, вплоть до летальных исходов.

Касаясь вопроса лечебной тактики при так называемых «ранних стадиях» заболевания, необходимо подчеркнуть, что в настоящее время и, вероятно, в обозримом будущем, терапия должна начинаться с операции независимо от возраста женщины и ее желания иметь детей, потому что только после лапаротомии можно получить максимальный объем информации о состоянии опухолевого процесса. И при этом хирурги должны стремиться к максимальному радикализму, памятуя частоту рецидивов и метастазов при так называемых «ранних» стадиях заболевания. Конечно же, реалистически подходить к вопросу лечебной тактики при ранних стадиях заболевания, приходится признать, что не все больные оперируются радикально. В ряде случаев, явно рискуя, хирурги вынуждены идти навстречу пожеланиям молодых женщин, которые, по тем или иным мотивам, не соглашаются на радикальное оперативное лечение. В подобных случаях необходим строгий индивидуальный подход. Органосохраняющие операции возможны, но лишь при самом тщательном исследовании контралатерального яичника, лимфатических узлов, цитологическом и гистологическом исследовании операционного материала с определением степени дифференцировки опухоли, в том числе с использованием методов проточной цитометрии и определением биологических параметров опухоли.

Значительно больше проблем возникает при лечении больных с далеко зашедшими стадиями заболевания. Поэтому подавляющее число публикаций как отечественных, так и зарубежных авторов посвящены больным именно этой категории. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений необходимость применения комбинированных или комплексных методов при первичном лечении этих больных. В то же время отдельные стороны и детали комбинированного лечения продолжают носить противоречивый характер в связи с большим количеством мнений различных исследова-

телей, касающихся тактики, схем химиотерапии, этапности, длительности лечения и т.д.

Изучая значение последовательности лечебных воздействий при раке яичников III-IV стадий, исследователи уже давно пришли к выводу о том, что использование варианта «операция + химиотерапия» значительно улучшает выживаемость пациенток по сравнению с теми больными, которым на первом этапе было проведено лекарственное лечение [7,8,9]. Данное утверждение можно обосновать и чисто теоретически.

Целесообразность циторедуктивных операций при раке яичников:

1) эффективность применения фармакологических препаратов повышается с удалением основной массы опухоли со слабым кровотоком;

2) эффективность химиопрепаратов коррелирует с высокой митотической активностью малых опухолей;

3) наименьшие остаточные опухоли требуют меньшего количества курсов химиотерапии, в то время как при больших массивах повышается вероятность появления резистентных форм;

4) удаление основных опухолевых масс приводит к относительной нормализации иммунной системы пациентки;

5) удаляются по возможности фенотипически резистентные опухолевые клетки.

Ниже мы постараемся коротко расшифровать перечисленные критерии возможной эффективности циторедуктивных операций. Для солидных новообразований характерен достаточно бедный кровоток, что снижает концентрацию фармпрепарата в опухолевых тканях и, соответственно, эффективность проводимого лечения. Особенно это проявляется в центральных областях опухоли, где часты обширные некрозы, связанные с нарушением трофики тканей. К некротическим участкам прилегают кровоснабжающиеся из мелких сосудов многочисленные особо жизнеспособные участки злокачественных тканей. Такое представление подтверждается, правда косвенно, низким содержанием свободной глюкозы и высокими уровнями молочной кислоты во внутритканевой жидкости солидных опухолей. Все это приводит к временному снижению митотической активности злокачественных клеток и в результате к снижению эффективности проводимой химиотерапии, тропной к ДНК клетки только в определенную фазу.

Для достижения максимального эффекта большинства фармакологических агентов необходима фракция клеток с быстрым ростом, поэтому при удалении основной массы малочувствительных к химиотерапии клеток остаются более чувствительные небольшие очаги (диссеминаты), обладающие способностью высокого митотического пула.

Кроме того, удаление большой массы опухоли приводит к восстановлению относительной иммунокомпетентности организма-опухоленосителя, в первую очередь за счет снижения иммуносупрессии, индуцированной неоплазией, и, как следствие, отмечается повышение активности клеточного иммунитета.

Как известно, целью циторедуктивной операции является удаление по возможности максимального объема первичной опухоли и ее метастазов. Если полное удаление опухоли невозможно, удаляют большую ее часть. Уже давно известно, что выживаемость больных в зна-

чительной степени коррелирует с диаметром оставшихся после операции метастазов. Так, например, при размерах остаточной опухоли, не превышающих 5 мм, средняя продолжительность жизни больных достигает 40 месяцев, при размерах до 1,5 см – 18 мес, а в группе больных с метастазами более 1,5 см – всего 6 мес.

В связи с этим в настоящее время рекомендуются следующие стандартные положения для оперативных вмешательств:

1. Первичная циторедуктивная операция: удаление возможно большего объема опухоли и метастазов перед началом последующей терапии. Первичная циторедуктивная операция является стандартом помощи при распространенном раке яичников, особенно при III стадии заболевания. Целью циторедуктивной операции должно быть полное или максимально возможное удаление опухоли.

Роль циторедуктивной операции при IV стадии по FIGO противоречива, но больные только с плевральным выпотом, метастазами в надключичные лимфоузлы или единичными кожными метастазами могут лечиться, как при III стадии заболевания. Данный объем операции не показан больным с метастазами в печень и легкие. С другой стороны, индукционная химиотерапия является приемлемой альтернативой циторедуктивной операции при IV стадии заболевания или у больных, у которых заболевание не может быть оптимально уменьшено в связи с техническими трудностями.

2. Промежуточная циторедуктивная операция выполняется у больных после короткого курса индукционной химиотерапии (обычно 2–3 курса). Выполнение операции на данном этапе является приемлемым подходом в терапии пациенток, у которых первая операция была либо пробной, либо малоуспешной.

3. Операция «Second look» – диагностическая лапаротомия, которая выполняется для оценки остаточной опухоли у больных при отсутствии клинических проявлений заболевания после проведенных курсов химиотерапии. Данная тактика в настоящее время широко не используется, т.к. не приводит к улучшению выживаемости.

4. Вторичная циторедуктивная операция: большинство вторичных циторедуктивных операций вы-

полняются при локализованных рецидивах, возникших после комбинированного лечения. Предварительный анализ показал, что кандидаты на подобные операции могут быть определены с учетом факторов прогноза. Вторичные циторедуктивные операции показаны при опухолях, которые рецидивируют спустя год и более после завершения первичного лечения и были чувствительными к проводимой ранее химиотерапии.

5. Паллиативные операции в основном производятся для облегчения состояния больной, например, при кишечной непроходимости на фоне спаечного процесса или прогрессирования заболевания.

Несмотря на столь весомые аргументы в пользу операций, производимых на первом этапе, существуют и их противники, которые выдвигают целый ряд критических замечаний, с которыми нельзя не считаться [10, 11, 12]. Так, например, отмечается высокая частота послеоперационных осложнений, отсрочено начало столь необходимого лекарственного лечения и, наконец, утверждается, что комбинированная химиотерапия не менее эффективна, а подчас и заменяет циторедуктивную операцию. К сожалению, рандомизированные проспективные исследования, которые могли бы дать ответ на этот вопрос, еще не проводились. Однако доказана большая продолжительность жизни больных после отсроченного удаления опухоли (после 3-х курсов химиотерапии препаратами платины) по сравнению с продолжительностью жизни больных, которым хирургическое лечение вообще не проводилось. Кроме того, во всех ретроспективных исследованиях показано, что продолжительность жизни больных обратно пропорциональна величине остаточной опухоли к моменту начала химиотерапии [10, 11, 12].

В заключение необходимо отметить, что к настоящему времени методы оперативного лечения больных раком яичников практически не изменились, во время как лекарственное лечение стало более эффективным и продолжает совершенствоваться. Появились новые перспективные методы консервативной терапии на стыке генетики, иммунологии, химиотерапии и лучевого лечения. Есть основания надеяться, что в скором будущем рак яичников будет являться в основном прерогативой консервативной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berek JS, Hacher NF. Staging and second-look operations in ovarian cancer. In: Alberts DS, Surwit EA, eds. *Ovarian cancer*. Boston: Martinus Nijhoff, 1985: 109-27.
2. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edwards BK, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983;250:3072-6.
3. Eadson DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA-1-mutation carriers. *Am J Genet* 1995;56:265-71.
4. Plentl FV, Friedman EA. *Lymphatic system of the Female Genitalia*. Philadelphia: WB Saunders; 1971.
5. Burghard E, Hellmuth P, Lahousen M, Siettnier H. Pelvic Lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:315-9.
6. Chen SS, Lee L. Incidence of paraaortic and pelvic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1983;16:95-100.
7. Skipper HE. Adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1978;41:936-40.
8. Goldie JH, Coldman AJ. *Cancer Treat Rep*. 1979;63:1727-33.
9. Bookman M, Berek JS. Biologic and immunologic therapy of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:941-65.
10. Hunter RW, Alexander NDE, Soutter WP. *Am j Obstet Gynecol* 1992;166:504-11.
11. Van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M, Kobiarska, Colombo N, Favalli G. *N Engl J Med*. 1995;332:629-34.
12. Berek JS. Interval debulking of epithelial ovarian cancer: an interim measure. *N Engl J Med*. 1995;332:675-7.
13. Pao-Chen Wu et al. Lymph node metastases and retroperitoneal lymphadenectomy in ovarian cancer. in *Baillieres. Obstet and Gynecol*. March. 1989.
14. Gutrie D., Davy M., Phillips P. A study of 656 patients with early ovarian cancer. *Gynecol. Oncology*. 17.363-369. 1984.
15. Piver M., Barlow J., Lele S. Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma. *Obstet. Gynecol*. 1978. 52. 100-104.
16. Mc Govan. L., Lester L., Norris H. Mistaging of ovarian cancer. *Obstet. Gynecol*. 1985.