

Обзоры литературы

© СИЛЬКИНА М.О., СОСНОВА Е.А., 2019

Силькина М.О., Соснова Е.А.

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ВИДАХ РАКА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Соснова Елена Алексеевна, д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

За последние 10 лет лечение злокачественных гинекологических опухолей кардинально изменилось. На протяжении многих лет единственно правильным считался радикальный подход — расширенная экстирпация матки с придатками на любой стадии развития опухоли внутренних половых органов. Однако многие молодые женщины хотят сохранить свою фертильную функцию, и в связи с этим лечебная тактика была усовершенствована и оптимизирована в сторону разработки органосохраняющих методик терапии гинекологического рака. На основании изученной литературы из базы данных MedLine проведён аналитический обзор информации о возможностях органосохраняющего лечения при гинекологических видах рака в 2013–2018 гг. и установлено, что реализация успешного комплексного органосохраняющего лечения возможна только на ранних стадиях рака шейки матки, эндометрия и яичников. Общая выживаемость после проведённой терапии коррелирует с гистологической структурой опухоли, степенью её дифференцировки и вовлечения подлежащих тканей в патологический процесс, а также с объёмом хирургического вмешательства. В большинстве случаев после органосохраняющего лечения риск рецидива опухоли низкий, а женщины вновь приобретают шанс забеременеть и родить здорового ребенка.

Ключевые слова: обзор; органосохраняющее лечение; гинекологический рак; рак шейки матки; рак яичников; рак эндометрия; рецидив; беременность.

Для цитирования: Силькина М.О., Соснова Е.А. Органосохраняющее лечение при гинекологических видах рака. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2019; 6(1): 4–7.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-1-4-7>

Silkina M.O., Sosnova E.A.

ORGAN-PRESERVING TREATMENT IN GYNECOLOGICAL TYPES OF CANCER

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Over the past 10 years, the treatment of malignant gynecological tumors has changed dramatically. For many years, a radical approach — extended hysterectomy with appendages at any stage of tumor development of internal genital organs was considered to be the only correct approach. However, many young women want to preserve their fertile function, and in this regard, the treatment tactic was improved and optimized towards the development of organ-preserving methods for the treatment of gynecological cancer. Based on the literature studied from the MedLine database, an analytical review of information on the possibilities of organ-preserving treatment for gynecological cancers in 2013–2018 was prepared and the implementation of a successful integrated organ-preserving treatment was found to be available only at early stages of cervical, endometrial and ovarian cancer. The overall survival after treatment correlates with the histological structure of the tumor, the degree of its differentiation and involvement of the underlying tissues in the pathological process, as well as the volume of surgical intervention. In most cases, after an organ-preserving treatment, the risk of tumor recurrence is low, and a woman regains a chance to become pregnant and give birth to a healthy child.

Keywords: review; organ preservation treatment; gynecological cancer; cervical cancer; ovarian cancer; endometrial cancer; relapse; pregnancy.

For citation: Silkina M.O., Sosnova E.A. Organ-preserving treatment in gynecological types of cancer. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2019; 6 (1): 4–7. (in Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-1-4-7>

For correspondence: Elena A. Sosnova, MD, Ph.D., DSci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty No 1 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 24.11.2018
Accepted 26.12.2018

Введение

За последнее десятилетие статистически установлено, что рак приобрёл тенденцию чаще возникать у женщин до менопаузы. Эта закономерность может быть

связана с различными причинами, однако основной является отсрочка женщиной беременности и первых родов до 30 лет. Важно отметить, что в настоящее время существенно изменилась тактика ведения пациенток со

злокачественными опухолями тела матки, шейки матки и яичников. Раньше лечение предполагало радикальный подход — расширенную экстирпацию матки с придатками (операция Вертгейма) на любой стадии развития опухоли, но сейчас ввиду развития медицины и хирургических методик большинство онкогинекологов склоняется к возможности применения органосохраняющего лечения на ранних стадиях развития новообразования. Главная цель внедрения органосохраняющих методов лечения — сохранить детородный орган женщины и, как следствие, её фертильную функцию, чтобы в дальнейшем женщина могла забеременеть и родить здорового ребёнка [1].

Основная часть

Для проведения органосохраняющих операций важно желание женщины иметь детей после хирургического вмешательства и соответствующей медикаментозной терапии, отсутствие или статистически низкий процент рецидива опухоли после проведённого лечения, возможность женщины забеременеть и родить здорового ребёнка после лечения, а также возможное использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Необходимо отметить, что органосохраняющее лечение возможно только при определённых характеристиках злокачественного новообразования: на начальной стадии развития опухоли (стадии IA, IB1), при высокой степени дифференцировки клеток опухоли, отсутствии признаков метастазирования и инвазии опухоли в лимфоваскулярное пространство [1, 2].

Органосохраняющее лечение рака эндометрия

Опухоли эндометрия I патогенетического типа развиваются в молодом возрасте на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. Как правило, они высокодифференцированные и имеют более благоприятный прогноз [3].

Для проведения органосохраняющего лечения рака эндометрия необходимо, чтобы опухоль была IA стадии (ограничена эндометрием или с инвазией менее половины толщины миометрия), высокой степени дифференцировки, без распространения за пределы матки, без лимфоваскулярной инвазии по данным МРТ, без метастазов, без подозрительных образований яичника по данным компьютерной томографии (КТ) или трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУЗИ) [2, 4, 5]. Особенно важна сильная диффузная иммуногистохимическая экспрессия прогестероновых рецепторов и низкая экспрессия эстрогеновых рецепторов при биопсии соскоба эндометрия, поскольку в большинстве случаев органосохраняющее лечение при раке эндометрия I стадии предполагает применение гормональных препаратов [4, 6].

Таким образом, после проведения диагностики — методом аспирационной биопсии или с помощью раздельного диагностического выскабливания с гистеро-

скопией и обнаружения признаков малигнизации эндометрия необходимо проверить, удовлетворяет ли опухоль перечисленным выше характеристикам для назначения гормональной терапии [7, 8]. Если у женщин моложе 45 лет при биопсии выявлена высокодифференцированная опухоль IA стадии, с инвазией менее половины толщины миометрия, то возможно применение химиотерапии препаратами прогестина: используют медроксипрогестерона ацетат, дидрогестерон, а также внутриматочную левоноргестрел-релизинг-систему [2, 6, 9].

Научно-практические исследования установили, что после химиотерапии при отсутствии рецидива и при реализации репродуктивной функции, то есть рождении ребёнка, показана профилактическая гистерэктомия, чтобы избежать возможного риска рецидива рака эндометрия [2].

Статистика показывает, что у 55% женщин уже в первые 3 мес лечения наблюдался полный ответ на терапию прогестинами. У 34% женщин возник рецидив рака эндометрия.

Возможен 2-й вариант лечения, после которого тоже удаётся реализовать детородную функцию, — удаление матки с трубами и сохранение яичников. Однако он требует дооперационного забора ооцитов, криоконсервации ооцитов и эмбрионов, после чего можно воспользоваться помощью суррогатного материнства [10, 11].

Органосохраняющее лечение рака шейки матки

Диагностика рака шейки матки на начальной стадии развития затруднена ввиду отсутствия клинической симптоматики и визуально изменённого эпителия влажной части шейки матки. В связи с этим необходимо проводить гинекологическое обследование с использованием дополнительных методов исследования — обязательной кольпоскопии с цитологическим исследованием поверхностного соскоба с шейки матки и слизистой цервикального канала [3].

Научно-практические исследования доказали эффективность применения органосохраняющих методик при IA1-, IA2-, IB1-стадиях рака шейки матки [12, 13].

При I стадии опухоль ограничена только маткой. Стадию IA1 можно выявить только по результатам биопсии. Она характеризуется глубиной инвазии опухоли менее или равной 3 мм, горизонтальным распространением менее или равным 7 мм. Стадия IA2 характеризуется глубиной инвазии от 3 до 5 мм и горизонтальным распространением 7 мм или менее. При IB1-стадии опухоль макроскопически видна, глубина инвазии опухоли может составлять до 4 см. Однако все научно-практические исследования доказали эффективность органосохраняющего лечения при размере опухоли менее или равном 2 см [12, 13]. Стадия IB2 не удовлетворяет показаниям для проведения органосохраняющей операции, так как злокачественный процесс становится обширнее, глубина инвазии опухоли в строму шейки матки может быть более 4 см [12–14].

Тактика органосохраняющего лечения пациентки с раком шейки матки ранних стадий включает в себя этап диагностики, который предполагает проведение конизации шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального канала, после чего полученный материал отправляют на биопсию. Если в крае резекции или соскобе обнаружена дисплазия шейки матки 3-й стадии (CIN III), то выполняют повторную конизацию. При отсутствии CIN III показано диспансерное наблюдение [12].

При выявлении IA1-стадии рака шейки матки по результатам биопсии проводится конизация шейки матки или расширенная трахелэктомия [12, 15]. Если же при биопсии обнаружена IA2-стадия и высококодифференцированная опухоль IB1-стадии, то показана расширенная трахелэктомия. Эта операция предполагает удаление шейки матки с параметральной клетчаткой и верхней третью влагалища (причём от края опухоли необходимо отступить более 5 мм), двухстороннюю тазовую лимфаденэктомию и формирование анастомоза между телом матки и влагалищем. Расширенная трахелэктомия выполняется тремя возможными способами — через влагалище, абдоминальным доступом и роботическим методом [16, 17].

После хирургического вмешательства показано диспансерное наблюдение пациентки: обязательный гинекологический осмотр, цитологическое исследование шейки матки и ТВУЗИ каждые 3 мес в течение 2 лет, затем каждые 6 мес в течение 3–4 лет [12].

Статистика показывает, что после лечения 67% женщин смогли забеременеть и родить здоровых детей без рецидива заболевания. У 33% женщин был зафиксирован рецидив рака шейки матки, неудачные попытки забеременеть, невынашивание беременности [11, 13, 18].

Органосохраняющее лечение рака яичников

Рак яичников занимает 3-е место в структуре общей заболеваемости гинекологическими новообразованиями после рака эндометрия и шейки матки. Однако по показателям смертности он опережает рак тела и шейки матки, занимая 5-е место среди причин смерти женщин от общего числа опухолей. Важно отметить, что рак яичников является наиболее сложным в плане диагностики и адекватного лечения, так как на ранних стадиях его развития отсутствует клиническая симптоматика [3]. При своевременном выявлении подозрительных образований яичников у врачей есть больше возможных вариантов лечения, включая и применение органосохраняющих методик. I стадия, когда опухоль ограничена только яичниками, позволяет рассмотреть вариант органосохраняющей операции при желании женщины в дальнейшем планировать беременность.

Практические исследования и рекомендации говорят о возможности использования органосохраняющего лечения только при IA-стадии опухоли, когда она затрагивает только один яичник, капсула опухоли не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника и нет злокачественных клеток в смывах из брюшной полости [19].

Если дооперационная биопсия образования яичника, ТВУЗИ, КТ/МРТ доказали злокачественный процесс IA-стадии, то показано хирургическое вмешательство: односторонняя аднексэктомия, резекция второго яичника, оментэктомия, тотальная лимфаденэктомия (удаление лимфоузлов: наружных и внутренних подвздошных, запирательных, парааортальных, паракавадных и т. д.). После операции необходимо выяснить вопрос о назначении адъювантной химиотерапии, она не назначается при высококодифференцированной опухоли IA-стадии. Если опухоль IA-стадии низкокодифференцированная, то химиотерапию назначают в виде 4–6 курсов паклитаксела и карбоплатина. При отсутствии рецидива опухоли показано диспансерное наблюдение. Однако если после химиотерапии возник рецидив, необходимо рассмотреть вопрос о проведении циторедуктивной операции. При возможности её выполняют, после чего повторно назначают химиотерапию. Если операция невозможна, то проводят химиотерапию, и пациентку переводят на диспансерное наблюдение [19–21]. Общая пятилетняя выживаемость после этой тактики составляет 67–73%, причём сохраняется возможность забеременеть [22].

Лучевая терапия редко применяется при раке яичников, в основном при резистентности рецидивирующей опухоли к химиотерапии [3, 11].

Лечение, сохраняющее фертильную функцию женщины на поздних стадиях развития опухоли

Сохранение фертильной функции женщины с поздней (II, III) стадией развития опухоли полностью зависит от возможностей вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). До проведения гистерэктомии и/или лучевой терапии или транспозиции яичников проводят забор ооцитов и криоконсервацию ооцитов и эмбрионов [23, 24]. С помощью новых экспериментальных технологий разработан метод витрификации ткани яичника, которую затем трансплантируют в полость малого таза или на место яичника. В таком виде ткань яичника способна функционировать от нескольких месяцев до 7 лет. Теоретически возможно прибегать к процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), но пока не опубликовано результатов исследований о рождении ребёнка таким образом [24].

Заключение

По итогам обзора медицинской литературы можно сделать вывод, что для сохранения репродуктивной функции женщины необходимо внедрять не только модифицированные хирургические подходы, но и ВРТ. Эффективность успешного органосохраняющего лечения на ранних стадиях развития опухоли доказана не только статистически, но и с практической точки зрения. Главным условием проведения органосохраняющей тактики лечения является желание пациентки забеременеть и родить здорового ребёнка. Однако стоит обязательно информировать её о возможных рисках этого лечения (рецидив опухоли после проведённой операции и терапии, невозможность забеременеть, невынашивание беремен-

Обзоры литературы

ности). Особенно важно обсуждение тактики ведения пациентки на консилиуме с участием онкогинекологов, лучевых онкологов, репродуктивных эндокринологов и перинатологов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(1, 2, 4–6, 8–11, 13–18, 20–24 см. REFERENCES)

3. Радзинский В.Е., Фукс А.М. *Гинекология*: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
7. Нечушкина В.М., Деньгина Н.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Новикова Е.Г. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. *Злокачественные опухоли*. 2017; 7(3-S2): 168-80. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-168-180
12. Хохлова С.В., Деньгина Н.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. *Злокачественные опухоли*. 2017; 7(3-S2): 158-67. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-158-167
19. Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Тюляндина А.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. *Злокачественные опухоли*. 2017; 7(3-S2): 135-45. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-135-145

REFERENCES

1. De Felice F., Marchetti C., Di Pinto A., Musella A., Palaia I., Grazia Porpora M., et al. Fertility preservation in gynaecologic cancers. *Eccancermedicalscience*. 2018; 12: 798. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.798>
2. Carneiro M.M., Lamaita R.M., Ferreira M.C.F., Silva-Filho A.L. Fertility-preservation in endometrial cancer: is it safe? Review of the literature. *JBRA Assist Reprod*. 2016; 20(4): 232-9. doi: 10.5935/1518-0557.20160045
3. Radzinskiy V.E., Fuks A.M. *Gynecology: a textbook [Ginekologiya: uchebnyk]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
4. Park J.Y., Nam J.H. Progestins in the fertility-sparing treatment and retreatment of patients with primary and recurrent endometrial cancer. *Oncologist*. 2015; 20(3): 270-8. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0445
5. Rockall A.G., Qureshi M., Papadopoulou I., Saso S., Butterfield N., Thomassin-Naggara I. et al. Role of imaging in fertility-sparing treatment of gynecologic malignancies. *Radiographics*. 2016; 36(7): 2214-33.
6. Giampaolino P., Di Spiezio Sardo A., Mollo A., Raffone A., Trava-gliano A., Boccellino A., et al. Hysteroscopic Endometrial focal resection followed by Levonorgestrel intrauterine device insertion as a fertility-sparing treatment of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a retrospective study. *J. Minim. Invasive Gynecol*. 2018; doi: 10.1016/j.jmig.2018.07.001
7. Nechushkina V.M., Den'gina N.V., Kolomiyets L.A., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Novikova E.G. et al. Practical recommendations for drug treatment of uterine cancer and uterine sarcomas. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2017; 7(3-S2): 168-80. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-168-180 (in Russian)

8. Parlakgumus H.A., Kilicdag E.B., Simsek E., Haydardedeoglu B., Cok T., Aytac P.C., Bagis T., Erkanlı S. Fertility outcomes of patients with early stage endometrial carcinoma. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2014; 40(1):102-8. doi: 10.1111/jog.12132
9. Fan Z., Li H., Hu R., Liu Y., Liu X., Gu L. Fertility-preserving treatment in young women with grade 1 presumed stage ia endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2018; 28(2): 385-93. doi: 10.1097/IGC.0000000000001164
10. Martinez A., Poilblanc M., Ferron G., De Cuypere M., Jouve E., Querleu D. Fertility-preserving surgical procedures, techniques. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2012; 26(3): 407-24. doi:10.1016/j.bpobgyn.2012.01.009
11. Feichtinger M., Rodriguez-Wallberg K.A. Fertility preservation in women with cervical, endometrial or ovarian cancers. *Gynecol. Oncol. Res. Pract*. 2016; 3: 8. doi: 10.1186/s40661-016-0029-2
12. Khokhlova S.V., Den'gina N.V., Kolomiyets L.A., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M. et al. Practical recommendations for the treatment of cervical cancer. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2017; 7(3-S2): 158-67. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-158-167 (in Russian)
13. Willows K., Lennox G., Covens A. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynecol. Res. Pract*. 2016; 3: 9. eCollection 2016.
14. Gabriele V., Lecomte L., Faller E., Akladios C. Type B laparoscopic radical trachelectomy with uterine artery preservation for stage IB1 cervical cancer. *J. Minim. Invasive Gynecol*. 2018; pii: S1553-4650(18)30260-7. doi: 10.1016/j.jmig.2018.05.006
15. Demirkiran F., Kahramanoglu I., Bese T., Turan H., Meseci E., Arvas M. Simple vaginal trachelectomy for early stage cervical cancer: A tertiary cancer center experience. *Ginekol. Pol*. 2018; 89(9): 475-80. doi: 10.5603/GP.a2018.0081
16. Olav Istre, ed. *Minimally Invasive Gynecological Surgery*. Springer Heidelberg, New York, Dordrecht, London; 2015. DOI 10.1007/978-3-662-44059-9
17. Smith J.R., Del Priore G., J.P. Curtin, Monaghan J.M. *Atlas of Gynecologic Oncology*. London, New York: Taylor & Francis; 2005.
18. Wu P.Y., Cheng Y.M., New G.H., Chou C.Y., Chiang C.T., Tsai H.W., Huang Y.F. Case report: term birth after fertility-sparing treatments for stage IB1 small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. *BMC Womens Health*. 2017; 17(1):56. doi:10.1186/s12905-017-0404-0.
19. Tyulyandin S.A., Kolomiyets L.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Pokatayev I.A., Tyulyandina A.S. et al. Practical recommendations for the medicinal treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and tubal cancer. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2017; 7(3-S2): 135-45. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-135-145 (in Russian)
20. Vancraeynest E., Moerman P., Leunen K., Amant F., Neven P., Vergote I. Fertility preservation is safe for serous borderline ovarian tumors. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2016; 26(8):1399-406. doi: 10.1097/IGC.0000000000000782
21. Chen R.F., Li J., Zhu T.T., Yu H.L., Lu X. Fertility-sparing surgery for young patients with borderline ovarian tumors (BOTs): single institution experience. *J. Ovarian Res*. 2016; 9:16. doi: 10.1186/s13048-016-0226-y
22. Ditto A., Martinelli F., Lorusso D., Haeusler E., Carcangiu M., Raspagliesi F. Fertility sparing surgery in early stage epithelial ovarian cancer. *J. Gynecol. Oncol*. 2014; 25(4):320-7. doi: 10.3802/jgo.2014.25.4.320
23. Kim S., Lee Y., Lee S., Kim T. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in patients with cancer. *Obstet. Gynecol. Sci*. 2018; 61(4):431-442. doi: 10.5468/ogs.2018.61.4.431
24. Beckmann M.W., Dittrich R., Findeklee S., Lotz L. Surgical aspects of ovarian tissue removal and ovarian tissue transplantation for fertility preservation. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016; 76(10): 1057-64.

Поступила 24.11.2018

Принята к печати 26.12.2018