Елена Григорьевна Новикова¹, Ольга Владимировна Чулкова²,
Юлия Владимировна Филатова³

ФУНКЦИОНАЛЬНО-ЩАДЯЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ НАЧАЛЬНОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

¹ Профессор, д. м. н., заведующая отделением гинекологии ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена
Росмедтехнологий (125284, РФ, г. Москва, 2-й Боткинский пр., г. 3)

² Д. м. н., старший научный сотрудник, отделение гинекологии ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена
Росмедтехнологий (125284, РФ, г. Москва, 2-й Боткинский пр., г. 3)

³ Аспирант, отделение гинекологии ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий
(125284, РФ, г. Москва, 2-й Боткинский пр., г. 3)

Адрес для переписки: 125284, РФ, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3,
ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий, отделение гинекологии,
Филатова Юлия Владимировна; e-mail: sidleo@yandex.ru

С 1988 по 2009 г. 67 пациенткам по поводу начального рака эндометрия выполнена экстирпация матки с маточными трубами. Все больные находятся под строгим динамическим наблюдением. Произведена оценка функционального состояния яичников в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Результаты наблюдения свидетельствуют, что у женщины репродуктивного возраста при наличии начальной стадии рака эндометрия, высокой и умеренной дифференцировки допускается возможность сохранения яичников после тщательной до- и интраоперационной оценки гонад.

Ключевые слова: начальный рак эндометрия, сохранение яичников, функционально-щадящее лечение.

Значительное «омоложение» рака эндометрия (РЭ) в последние 30 лет способствовало детальному изучению характера течения злокачественного процесса именно у женщин репродуктивного возраста. Выявлено, что в молодом возрасте опухоль чаще располагается в дне матки, представлена преимущественно высокодифференцированной аденокарциномой с низкой потенцией к инвазии и медленной прогрессией, преобладает I **патогенетический** тип [1]. Злокачественный процесс в эндометрии у молодых пациенток диагностируется чаще на ранних стадиях, так как основным поводом, побуждающим женщину обратиться к гинекологу, являются первичное и вторичное бесплодие (63%) и нарушение менструального цикла (54%).

Значительное место в лечении начального РЭ занимает самостоятельная гормонотерапия, но, несмотря на высокую эффективность консервативного метода, не всегда возможно излечение без хирургического этапа. Стандартным объемом хирургического вмешательства при начальных стадиях РЭ остается экстирпация матки с придатками. Двустороннее удаление яичников в молодом возрасте в 50—80% случаев приводит к развитию постовариэктомического синдрома, который в 25% случаев приобретает тяжелое и длительное течение.

Благоприятные прогностические признаки начального РЭ у женщин репродуктивного возраста, а также значительное снижение качества жизни вследствие резкого эстрогенного дефицита после операции заставили задуматься о сокращении объема хирургического лечения.

Согласно данным литературы, частота метастатического поражения яичников составляет от 3 до 6% [2—6], а при минимальном процессе в теле матки не превышает 1% [2; 7]. Первично-множественный синхронный процесс в яичниках при начальном РЭ выявляется в 2,7—5% случаев [8—10]. В мировой медицинской практике приняты попытки сохранения яичников у женщин репродуктивного возраста, прошедших хирургическое лечение по поводу РЭ (табл. 1).

В МНИОИ им. П. А. Герцена проведен ретроспективный анализ медицинской документации 300 пациенток, которым по поводу РЭ T1a, T1b и T1c стадий выполнена экстирпация матки с придатками. Возраст пациенток составил от 38 до 79 лет. Из 300 больных опухолевый процесс в яичниках выявлен у 17 (5,7%), из них метастатическое поражение — у 4 (1,3%) при T1b (**G1 и G2**), у **13 (3,4%)** диагностирован первично-множественный синхронный рак яичников при распространенности в эндометрии T1a, T1b.

Согласно полученным данным, риск вероятного поражения яичников не превышает 5%, что доказало необходимость переоценки подхода к экстирпации матки с придатками.

Таблица 1

Сохранение яичников при РЭ у пациенток репродуктивно-го возраста (данные литературы)

Авторы	Число больных с сохраненными яичниками	Средние сроки наблюдения, мес	Результаты
J. Wright et al. (1988—2004; США)	402 (IA—IC стадии)	78	Метастазы в яичниках, рецидивы не выявлены
T. S. Lee et al. (1994—2004; Южная Корея)	35 (IA стадия)	76	Метастазы в яичниках не выявлены
C. Walsh et al. (1996—2004; США)	16 (IA—IC стадии)	58	Метастазы в яичниках не выявлены

В институте разработан и многие годы используется алгоритм предоперационного обследования пациенток с начальным поражением эндометрия. Комплекс диагностических процедур включает исследование как первичного очага — УЗИ с цветовым доплеровским картированием (ЦДК), цервикогистероскопию и раздельное диагностическое выскабливание с флюоресцентной диагностикой, так и состояния яичников — УЗИ, гормональный профиль, уровень СА 125. Принимая во внимание высокий риск развития рака молочной железы (РМЖ) на фоне гиперэстрогении, пациенткам молодого возраста проводим УЗИ молочных желез или маммографию.

УЗИ является высокоинформативным неинвазивным инструментальным методом диагностики. Дополнительное применение ЦДК со спектральным анализом изменения кровотока маточных сосудов позволяет выявить и уточнить уровень инвазии злокачественного процесса.

Наиболее информативным методом визуализации эндометрия является цервикогистероскопия. Посредством данного метода исследования осуществляются топическая диагностика и прицельное взятие материала для гистологического исследования, которое является заключительным этапом диагностики рака эндометрия. В последние годы информативность цервикогистероскопии повышена за счет применения флюоресцентной диагностики. Опухолевые клетки накапливают фотосенсибилизатор (Аласенс), для которого характерна индуцированная флюоресценция в синем свете. Это позволяет определить истинные границы поражения и выявить не визуализируемые очаги.

Современные ультразвуковые аппараты позволяют с большой точностью выявлять структурные и физиологические изменения гонад. Дополнительное применение ЦДК с доплерометрией дает возможность проводить качественный и количественный анализ внутриоргана яичникового кровотока. Несмотря на высокую ин-

формативность УЗИ, данный метод недостаточно полно отображает состояние гонад. Наиболее объективно характеризует функциональную активность яичников исследование гормонального профиля. Для определения цикличности выработки гормонов у всех пациенток с интервалом 2 нед берут кровь для определения уровня фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола. В большинстве случаев у больных выявляется гиперэстрогения.

Эстрогены, вырабатываемые в яичниках, играют важную роль в развитии не только РЭ, но и РМЖ. В патогенезе РЭ значительное место занимают как изменения в яичниках, так и нарушения гормонального обмена вне эндокринных желез (ожирение и т. д.), присущие пациенткам, страдающим РЭ.

Учитывая значительную роль гиперэстрогении в этиологии РМЖ, всем пациенткам показано обследование молочных желез. У женщин в возрасте 35—50 лет рекомендовано проведение традиционной бесконтрастной маммографии, являющейся основным методом ранней диагностики РМЖ. Частота обследования 1 раз в 2 года. Пациенткам старше 50 лет маммография показана не реже 1 раза в год.

С целью уточнения состояния яичников кроме гормонального статуса и УЗИ используется контроль уровня белка СА 125. Несмотря на относительно низкую чувствительность и специфичность (50%), в многоцентровых рандомизированных исследованиях подтверждена целесообразность его определения для выявления онкологического процесса в гонадах.

Таким образом, сделан вывод, что низкий риск опухолевого изменения яичников у молодых пациенток при высоко- и умереннодифференцированном РЭ начальных стадий допускает возможность сохранения яичников после тщательного обследования и оценки состояния гонад.

Перед началом исследования проведен анализ случаев, в которых атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ), рак *in situ* и РЭ IA стадии являлись случайной находкой при первичном диагнозе миомы матки. Отсутствие злокачественного поражения и функциональная сохранность яичников у всех прооперированных женщин позволили целенаправленно оставлять гонады при начальных стадиях РЭ.

С 1988 г. по настоящее время в отделении гинекологии МНИОИ им. П. А. Герцена молодым пациенткам с диагнозом АГЭ, рак *in situ*, РЭ IA и IB стадий объем хирургического вмешательства сокращен до экстирпации матки с маточными трубами. Средний возраст пациенток составил $40,6 \pm 3,9$ года.

Хирургическое лечение в данном объеме проведено 67 пациенткам. Распределение больных по стадиям заболевания представлено в табл. 2.

У 19 из 67 женщин лечение было начато с попытки самостоятельной гормонотерапии. Однако 13 женщин отказались от самостоятельной гормонотерапии после начала лечения по психологическим причинам — вследствие неверия в эффективность консервативного метода и дороговизны лечения, у 6 констатирована неизлеченность процесса.

После хирургического вмешательства при плановом морфологическом исследовании препаратов удаленной

Таблица 2

Распределение больных РЭ по стадиям заболевания

Стадия	Число пациенток		Степень дифференцировки
	абс.	%	
Атипическая гиперплазия	16	23,9	–
Карцинома in situ	6	9	–
IA	34	50,7	G1 (n = 31), G2 (n = 3)
IB	11	16,4	G1(n = 6), G2 (n = 5)
Всего	67	100	–

матки у 8 из 67 пациенток (11,9%) злокачественный процесс не обнаружен. При пересмотре материала, полученного при предварительном раздельном диагностическом выскабливании стенок полости матки, во всех вышеописанных случаях диагноз злокачественного поражения подтвержден. Ситуация объясняется полным удалением опухоли во время предварительного выскабливания, что, согласно данным литературы, встречается в среднем в 11% случаев [11].

У всех пациенток выполняли тщательную интраоперационную оценку состояния яичников. При наличии кист осуществляли резекцию гонад со срочным гистологическим исследованием. В плановом морфологическом заключении резецированных яичников в 69% случаев выявлен стромальный текаматоз. В остальных случаях имелись простые кисты и кисты желтого тела.

Сроки послеоперационного наблюдения составили от 3 до 245 мес. Все пациентки подвергались тщательному мониторингу. Контроль за физиологическими изменениями в яичниках проводился посредством оценки интенсивности внутриорганный кровотока при помощи УЗИ с ЦДК и динамики выработки половых гормонов и маркера СА 125.

Все женщины, находящиеся под наблюдением, живы. У одной пациентки через 22 мес после экстирпации матки с правыми придатками и резекции левого яичника выявлен метакхронный процесс в яичнике (аденоплоскоклеточный рак на фоне эндометриоидной кисты), что обусловило необходимость повторной операции в объеме удаления левого яичника, субтотальной резекции большого сальника. У остальных больных за период наблюдения метастатическое поражение и местный рецидив не выявлены.

У 2 (3%) женщин констатировано наступление преждевременной менопаузы, субъективно выражающейся в виде частых дневных и ночных приливов жара, нарушении сна, значительном снижении трудоспособности, резкой перемене настроения. По данным УЗИ с ЦДК у этих пациенток отмечались уплотнение и уменьшение

яичников, слабая выраженность фолликулярного аппарата, отсутствие васкуляризации паренхимы гонад; кровотоки определялись только в воротах яичников.

В первом случае симптомы эстрогенной недостаточности возникли через 6 мес после хирургического вмешательства в объеме экстирпации матки с правыми придатками (на момент операции возраст пациентки составил 45 лет). Преждевременное снижение функциональной активности, вероятно, произошло из-за нарушения кровоснабжения яичников в раннем послеоперационном периоде, что может наблюдаться при моноартериальном типе кровоснабжения гонад (преобладание притока крови по яичниковой ветви маточной артерии) [12]. В этом случае при пересечении собственной связки яичника происходит резкое снижение притока крови к гонадам.

У второй пациентки симптомы эстрогенной недостаточности возникли через 5 лет после экстирпации матки с маточными трубами, двусторонней резекции яичников (на момент операции возраст пациентки составил 38 лет). В этом случае раннее снижение функциональной активности, вероятно, наступило за счет истощения овариального резерва вследствие двусторонней резекции яичников.

У 37 женщин, достигших менопаузы в процессе наблюдения, сохраненные яичники функционировали до возраста биологической менопаузы, ориентировочный уровень которого устанавливался по анамнестическим данным. У остальных 27 пациенток, находящихся на настоящий момент в репродуктивном возрасте, гормональная активность сохранена, кровотоки в яичниках определяется. Уровень маркера СА 125 не превышает допустимых значений.

Результаты длительного наблюдения за женщинами, прооперированными в МНИОИ им. П. А. Герцена, показывают, что уменьшение объема операции не ухудшает отдаленные онкологические результаты.

Итоги проведенного исследования доказывают возможность сохранения яичников у пациенток репродуктивного возраста при тщательном до- и интраоперационном обследовании.

Сохранение функциональной активности яичников у молодых пациенток с благоприятными факторами прогноза течения РЭ (высокая дифференцировка, минимальная инвазия опухоли, отсутствие по данным комплексного обследования поражения яичников) позволит избежать нарушений вследствие острой преждевременной эстрогенной недостаточности.

Применяемый объем хирургического вмешательства не только обеспечивает радикализм лечения, но и способствует сохранению социальной активности женщин и высокого качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чулкова О. В. Предрак и рак эндометрия у пациенток репродуктивного возраста (клиника, диагностика, лечение): Дис... д-ра мед. наук. — М., 2003. — С. 43—56.
2. Максимов С. Я. Минимальный рак эндометрия // *Практ. онкол.* — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 62.
3. Gerner O., Bergman M., Segal S. Ovarian metastasis in women with clinical stage I endometrial carcinoma // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2004. — Vol. 83. — P. 208—210.
4. Ovarian metastasis in endometrial carcinoma / Takeshima N., Hirai Y., Yano K., Tanaka N., Yamauchi K., Hasumi K. // *Gynecol. On-*

col. — 1998. — Vol. 70, N 2. — P. 183—187.

5. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer / Walsh C., Holschneider C., Hoang Y., Tieu, Karlan B., Cass I. // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 106, N 4. — P. 693—699.

6. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer / Wright J. D., Buck A. M., Shah M., Burke W. M., Schiff P. B., Herzog T. J. // *Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27, N 8. — P. 1214—1219.

7. Chen S. S., Anderson A. Endometrial carcinoma under the age of 40: reappraisal for oophorectomy in stage I disease // *Oncology, dysplasia and cytopathology.* — 1998. — Vol. 5, N 4. — P. 159.

8. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger / Gitsch G., Hanzal E., Jensen D., Hacker N. // *Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 85, N 4. — P. 504—508.

9. Feasibility of ovarian preservation in patients with early stage endometrial carcinoma / Lee T. S., Jung J. Y., Kim J. W., Park N. H.,

Song Y. S., Kang S. B., Lee H. P. // *Gynecol. Oncol.* — 2007. — Vol. 104, N 1. — P. 52—57.

10. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases / Soliman P. T., Slomovitz B. M., Broaddus R. R., Sun C. C., Oh J. C., Eifel P. J., Gershenson D. M., Lu K. H. // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 94, N 2. — P. 456—462.

11. Чарквиани Т. Л. Оптимальные методы дифференциального лечения рака тела матки I стадии и его выбора: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Л., 1991. — С. 38.

12. Жураховская Т. А. Артериальное кровоснабжение матки, труб и яичников: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Волгоград, 1966. — 19 с.

Поступила 18.05.2009

*Elena Grigorievna Novikova¹, Olga Vladimirovna Tchoulkova²,
Yulia Vladimirovna Philatova³*

FUNCTION-SPARING TREATMENT OF PREMENOPAUSAL WOMEN WITH EARLY STAGE ENDOMETRIAL CARCINOMA

¹ MD, PhD, DSc, Profssor, Gynecology Department, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Rosmedtechnologia (3, 2nd Botkinsky pr., Moscow, Russian Federation, 124284)

² MD, PhD, DSc, Gynecology Department, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Rosmedtechnologia (3, 2nd Botkinsky pr., Moscow, Russian Federation, 124284)

³ Postgraduate Student, Gynecology Department, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Rosmedtechnologia (3, 2nd Botkinsky pr., Moscow, Russian Federation, 124284)

Address for correspondence: Yulia Vladimirovna Sidorova, Gynecology Department, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Rosmedtechnologia, 3, 2nd Botkinsky pr., Moscow, Russian Federation, 124284; e-mail: sidleo@yandex.ru

A total of 67 women with stage I endometrial carcinoma underwent hysterectomy with ovarian preservation during 1988 through 2009. All the patients have been under close dynamic follow-up. Ovarian function was assessed early postoperatively and after a follow-up. Our findings demonstrate that ovaries may be preserved in premenopausal women with early well- or moderately differentiated endometrial carcinoma after careful pre- and intraoperative gonad assessment.

Key words: early-stage endometrial carcinoma, ovarian preservation, function-sparing treatment.