

## СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

Профессор Ю.А. ВИННИК, доцент М.Ю. НЕФФА, О.В. КАЗМИРУК

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

**Рассмотрены вопросы лечения больных распространенным раком яичников. Изложены современные взгляды на различные варианты комбинированного лечения этой патологии.**

Рак яичников (РЯ) является одной из наиболее сложных проблем онкогинекологии. В структуре заболеваемости женского населения в Украине и в Харьковской области злокачественные новообразования яичников составляют 5,6% и занимают 7-е место по частоте. Эта патология является основной причиной смерти среди больных со злокачественными заболеваниями женской половой системы, причем 41% впервые выявленных больных погибает в течение 1 года [1].

Из-за неоднородной или клинически не выраженной картины заболевания лишь у каждой четвертой женщины лечение РЯ начинается в ранней стадии. Если при своевременно начатом адекватном лечении возможно добиться полного исцеления, то при III стадии 5-летняя выживаемость не превышает 5%, а при IV стадии прогноз для жизни неблагоприятен для всех пациенток. На ранней стадии крайне затруднительна точная дооперационная диагностика РЯ, т.е. морфологическая верификация заболевания. Вследствие этого патологический процесс у больных, которые по его характеру и стадии имели шансы на выздоровление, в результате запоздалой диагностики и неадекватного лечения становится неоперабельным. Наконец, нерадикально выполненные операции, в том числе псевдоорганосохраняющие, приводят к потере не только репродуктивной, менструальной, сексуальной функций, но и жизни [2].

Несмотря на постоянное совершенствование комбинированных методов лечения больных РЯ, результаты его остаются неудовлетворительными, что связано, по-видимому, с невозможностью радикальной операции, с длительной химиотерапией (ХТ), снижением общей резистентности организма, частыми рецидивами заболевания [3].

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость применения комбинированных или комплексных методов при лечении больных распространенным РЯ. В то же время ряд аспектов комбинированного лечения продолжает носить противоречивый характер в связи с большим количеством мнений исследователей о тактике, схемах ХТ, этапности, длительности лечения и т.д. [4]

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). Так, данные исследований показывают, что ХЛТ давала положительный результат — достижение полной, частичной ремиссии и стабилизации — у 76% больных местно-распространенным и диссеминиро-

ванным РЯ с признаками прогрессирования опухоли после полихимиотерапии (ПХТ) препаратами двух линий с отчетливым увеличением продолжительности жизни, прослеженной в течение ближайших 24 мес наблюдения [5].

Лечение распространенных форм РЯ, как правило, комбинированное и достаточно длительное. Безусловно ведущим, хотя и не самостоятельным, методом является хирургический. Операцией выбора считается экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника. Однако данный объем применим только при ранних стадиях заболевания. Лапаротомия позволяет произвести тщательную ревизию органов брюшной полости, забрюшинного пространства, способствует верификации гистологического диагноза, позволяет уточнить распространенность процесса и удалить целиком или значительную часть опухолевых тканей [6].

Изучая значение последовательности лечебных воздействий при РЯ III–IV стадий, исследователи пришли к выводу о том, что использование варианта операция+ХТ значительно улучшает выживаемость пациенток по сравнению с теми больными, которым на первом этапе проводилась ХТ. Целесообразность циторедуктивных операций при РЯ объясняется: во-первых, повышением эффективности ХТ с удалением основной массы опухоли со слабым кровотоком; во-вторых, корреляцией эффективности химиопрепаратов с высокой митотической активностью малых опухолей; в-третьих, меньшим количеством курсов ХТ для малого остатка опухоли (при больших массивах повышается вероятность появления резистентных форм); в-четвертых, нормализацией иммунной системы с максимальным удалением опухолевых масс; в-пятых, удалением по возможности фенотипически резистентных опухолевых клеток. Поэтому по опыту многих исследований рекомендуется проводить следующие оперативные вмешательства: первичную циторедуктивную операцию, промежуточную циторедуктивную операцию (после 2–3 курсов ХТ), операцию second-look (с диагностической целью), вторичную циторедуктивную операцию (при локализованных рецидивах), паллиативную операцию (для облегчения состояния больных) [7].

При распространенных процессах оперативное вмешательство на первом этапе комбинированного лечения трактуется как первичная циторедукция. Она является стандартом помощи при распространенном РЯ, особенно при III его стадии. Проведение первичной циторедуктивной операции больным с распространенным РЯ IV стадии противоречивы.

В основном предлагается проводить паллиативные операции, облегчающие состояние больной, например при кишечной непроходимости на фоне спаечного процесса или прогрессирования заболевания. Многочисленными исследованиями, доказывающими высокую коррелятивную зависимость между показателями отдаленной выживаемости и размерами остаточных опухолей, показано преимущество этого вида оперативного вмешательства [8].

Данный метод лечения должен быть направлен на удаление максимального объема опухолевых масс. Наилучших результатов удается достичь в тех случаях, когда размер опухолевой площадки, оставшейся после циторедуктивной операции, не превышает 1 см. Стремление к оптимальной циторедукции часто диктует необходимость значительного расширения объема операции. Субоптимальная циторедуктивная операция характеризуется наличием остаточной опухоли до 2 см в наибольшем измерении, неоптимальная — более 2 см. Этот критерий используется для оценки радикальности операций [9].

В работе Р.В. Орловой [10] о современном стандартном лечении больных РЯ при местно-распространенном (III–IV стадии) процессе хирургическое лечение рассматривается как циторедуктивное вмешательство с последующей ХТ.

Ряд авторов [11; 12] одними из первых показали целесообразность выполнения циторедуктивных операций при раке яичников, что подтвердило увеличение медианы выживаемости до 36,7 мес по сравнению с 16,6 мес у аналогичных больных, которым такие операции не проводились. Те же авторы указывают, что частота оптимальных циторедуктивных операций при РЯ составляет от 42 до 87%.

Сегодня совершенно очевидно доминирующее метастазирование РЯ по брюшине с образованием опухолевых конгломератов преимущественно в большом сальнике, с нарушением дренажной функции и асцитом. Необходимостью максимальной циторедукции опухоли и заставляет онкологов производить резекцию, помимо экстирпации матки, ее придатков и большого сальника, других органов брюшной полости при наличии их опухолевого поражения, а также забрюшинную лимфаденэктомию. Потому в последние годы возрос интерес к проведению «агрессивных» комбинированных оперативных вмешательств у больных РЯ III–IV стадий с целью максимального удаления опухолевых масс и увеличения эффективности последующих методов лечения [13; 14].

Очень часто вопрос о расширении объема операции до ее выполнения не обсуждается, так как во время оперативного вмешательства опухолевый процесс оказывается более запущенным. С комбинированными операциями выполняется, например, резекция тонкой и/или толстой кишки, причем первичное анастомозирование оказывается возможным в 85,2% случаев, что положительно отражается на качестве жизни больных. По результатам гистологического исследования в 85% подтверждено вовлечение кишки в опухолевый процесс (доверительный 95% интервал составляет 64–96%). Это позволяет утверждать, что

макроскопически определяемое вовлечение кишки в опухолевый процесс в большинстве случаев связано с ее метастатическим поражением и требует выполнения ее резекции [15]. Конечно, не у всех больных проведение таких оперативных вмешательств возможно в связи с выраженными нарушениями гомеостаза. В таких случаях проводят паллиативное лечение.

Споры в отношении целесообразности обширных комбинированных операций ведутся давно и не прекратились по сей день. Выполнение комбинированных и сверхрасширенных операций, вплоть до тотальной экзентерации таза, требует не только высокой хирургической техники, но и адекватного анестезиологического и технического обеспечения [16].

Р.М. Тазиев, И.Р. Аглумлин [17] полагают, что вопросы радикального лечения местно-распространенного рака тазовых органов является одной из актуальнейших проблем онкохирургии, поскольку рак тазовых органов в неоперабельном состоянии диагностируется у 40–60% больных и радикальной операции подвергается лишь каждый третий больной. Основной причиной отказа от радикального лечения является распространение опухоли на смежные органы.

В.В. Кузнецов и соавт. [18] определили роль и место расширенных и комбинированных вмешательств при раке яичников III–IV стадий. Расширенные операции включали экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника и выполнение системной тазовой парааортальной лимфаденэктомии при наличии увеличенных лимфоузлов. При комбинированных операциях выполнялись резекция кишки (75,5%), мочевого пузыря (11,4%), удаление селезенки (9,1%) и других органов брюшной полости при их опухолевом поражении. Полная клиническая регрессия опухоли достигнута в 81,8% случаях, а безрецидивный период составил 14,5 мес.

Путем неоадьювантной ХТ в интенсивных режимах удается повысить резектабельность распространенных форм РЯ: эффект получен у всех 22 оперированных больных с IV стадией, причем частичная ремиссия — у 15 больных, стабилизация — у 7 [19].

Комбинированные оперативные вмешательства достаточно часто используются в онкоурологии. И.Р. Аглумлин и соавт. [20] выполнили 59 эвисцераций тазовых органов. Как указывают авторы, основной причиной негативного отношения к таким операциям является техническая сложность этого вмешательства и трудность реабилитации радикально оперированных.

До настоящего времени не существует единых стандартов выполнения циторедуктивных операций в хирургическом лечении распространенного РЯ. В проведенных исследованиях результаты 4-летней выживаемости составляют при выполнении оптимальной циторедукции 60%, при выполнении субоптимальной циторедукции — 35, а неоптимальной — 20%. Поэтому сегодня все больше авторов считают, что если для достижения максимальной опухолевой редукции с паллиативной целью необходима комбинированная операция большого объема, она должна быть выполнена, так как при надлежащем

обеспечении непосредственный риск ее не так высок, а улучшение прогноза очевидно [21].

Вместе с тем большие по объему оперативные вмешательства, дополненные ХЛТ, вызывают серьезные осложнения со стороны смежных органов и тканей, что нередко приводит к инвалидности пациенток. Следует также отметить, что необходимость пересмотра традиционных подходов к лечению больных онкогинекологического профиля обусловливается ростом 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 качеством жизни.

Химиотерапия как высокоэффективный и перспективный метод играет важную роль в комбинированном лечении РЯ, приоритет которого признан повсеместно. ХТ может применяться как на первом этапе лечения (до хирургического вмешательства — неoadъювантная ХТ), так и на втором этапе комбинированного лечения (после операции — адъювантная ХТ). Хирургическое лечение после неoadъювантной ХТ позволяет использовать опухолевую ткань в качестве биологического маркера эффективности применения цитостатиков.

Особые надежды в ХТ РЯ возлагают на применение комбинации препаратов платины и таксанов, которую считают «золотым стандартом». Накопленный в мире клинический опыт показал высокую эффективность их соединений как препаратов I и II линий. Так, у больных с распространенным РЯ применяются различные схемы ХТ: СМФ, САР, монокимиотерапия циклофосфамидом. Отмечено увеличение числа улучшений (резорбция опухоли более 50%) у больных с III стадией РЯ при использовании схем с включением препаратов платины по сравнению со схемой СМФ: 35 и 25% соответственно, однако у 7% больных, леченных по схеме САР, лечение было прервано из-за развившихся осложнений. Трехлетняя выживаемость больных с III стадией процесса была также выше при применении схемы САР по сравнению с СМФ: соответственно 23 и 17%. Не отмечено различий в средней продолжительности жизни больных с IV стадией РЯ, которая составила 7,4 мес, при применении различных схем ХТ [22].

Однако ХТ оказывает сильное токсическое действие на организм, вызывая нарушения сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, кроветворной системы и др. Одним из тяжелых и опасных осложнений применения противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда является их острая и кумулятивная кардиотоксичность, снижающая качество жизни больных и нередко приводящая к летальному исходу. На основании ряда исследований предлагается применять при использовании антрациклинов кардиопротектор кардиоксан, облегчающий ведение ХТ у больных с распространенным РЯ, сводя к минимуму проявления острой и подострой кардиотоксичности [23].

Значительно снижает токсическое действие эндолимфатическая ПХТ [24], аутолимфохимиотерапия

в качестве неoadъювантного компонента, являясь методом адаптивной химиоиммунной терапии в комплексном лечении РЯ.

Общий итог наблюдений исследователей [25] показал, что перспектива лечения больных с местнораспространенным процессом, исходящим из матки и придатков матки, как и наличие отдаленных метастазов, состоит в удалении наибольшего объема опухоли, включая возможные метастазы, с обязательным проведением ХТ (внутрибрюшинной, внутриартериальной и др.), ибо в этих случаях достигается достоверное увеличение длительности жизни больных.

Применение метода аутогемохимиотерапии показано у ослабленных пациенток с генерализованными стадиями заболевания, особенно при инициальном лечении с полисерозитами, а также в случаях прогрессирования заболевания, когда резервы других методов исчерпаны.

Неoadъювантная ХТ, представляющая собой системное воздействие на опухоль, предшествующая оперативному вмешательству при распространенном РЯ, имеет целью локализовать опухолевое поражение, повысить резектабельность опухоли, улучшить отдаленные результаты лечения за счет воздействия на субклинические проявления болезни.

Наряду с предоперационной системной ХТ в традиционном интервале введения предложено проведение внутрибрюшинной ХТ (ВБХТ) на фоне предоперационной подготовки. За 48 ч до операции больным применяли цисплатин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в сочетании с 600 мг/м<sup>2</sup> циклофосфамида внутривенно. Анализ применения ВБХТ показал снижение степени токсичности воздействия химиопрепаратов на организм больных по сравнению с системным; предоперационная ВБХТ оказывает менее выраженное угнетающее воздействие на иммунный статус больных, чем системная ХТ [26].

С целью воздействия на все три компонента опухолевого процесса (первичную опухоль, метастазы по брюшине и в салнике, опухолевые клетки, взвешенные в асцитической жидкости) предложен метод пролонгированной ВБХТ с использованием инертных микроирригаторов, не вызывающих каких-либо местных реакций и позволяющих проводить многократные курсы ХТ на протяжении длительного (до 2 лет) периода. Неoadъювантная ВБХТ в 98% случаев вызвала полную резорбцию асцитической жидкости и уменьшение размеров опухоли более чем на 50 и 83% соответственно, что позволило выполнить операцию в полном объеме [27].

ХТ следует применять в сочетании с препаратами, корригирующими иммунобиологические нарушения, повышающими противоопухолевый иммунитет, а также с гормонотерапией [28], что позволяет улучшить результаты лечения РЯ.

Основным показанием к проведению иммунной терапии больных со злокачественными новообразованиями яичников является развитие у них иммунодефицита, либо предшествовавшего заболеванию, либо развившегося вследствие самого опухолевого процесса. Возможности и цели иммунной терапии следует рассматривать с учетом периода лечения

больных. Применяя иммуностропные препараты, надо помнить, что неспецифические иммуностимуляторы могут активировать пролиферацию клеток не только в органах иммунной системы, но и в других органах, включая и опухолевую ткань; с другой стороны, при проведении ЛТ или ХТ на фоне иммунной терапии может проявляться феномен радиосенсибилизации (радиомодификации) клеток опухоли либо потенцироваться противоопухолевое действие некоторых препаратов. Проведение курсов иммунной терапии в период ХЛТ стационарным больным, особенно в сочетании с хирургическим удалением опухоли и в первые 3 мес после операции, могло бы снизить догдовую летальность с момента установления диагноза и начала лечения, а также увеличить выживаемость больных в отдаленные сроки [29].

РЯ представляет собой одну из самых разнородных групп в отношении гистогенеза и морфологического строения неоплазий среди всех новообразований. Отсутствие четких представлений о патогенезе заболевания при значительном гистологическом

полиморфизме, агрессивность течения опухолевого процесса, осуществление ранней диагностики, правильность дифференциальной диагностики, выбор адекватного лечения при большом количестве предложенных методов сегодня не решили проблемы этого коварного заболевания. Касаясь вопроса лечебной тактики, исследователи подчеркивают, что в настоящее время, а вероятно, и в обозримом будущем терапия даже при так называемых «ранних» стадиях заболевания должна начинаться с операции, независимо от возраста женщины и ее желания иметь детей, поскольку только после лапаротомии можно получить максимальный объем информации о состоянии опухолевого процесса. Продолжение изучения этиопатогенеза, разработки диагностики РЯ, комплексной предоперационной подготовки больных, дальнейшее совершенствование техники выполнения операций, появление новых прогностических критериев и возможности более тщательного мониторинга у этой категории больных позволят в будущем добиться улучшения результатов лечения.

#### Литература

1. *Сухина О.М.* Ефективність застосування променевої терапії в комплексному лікуванні хворих на рак яєчника // Онкологія.— 2001.— Т. 3, № 1.— С. 40–43.
2. Паллиативное лечение рака яичников / В.Е. Кононов, А.Г. Золотков, В.П. Попов и др. // Паллиат. мед. и реабилитация.— 1997.— № 2.— С. 20.
3. *Карташов С.М.* Химиотерапия рака яичников и эффективность ее применения // Междунар. мед. журн.— 2000.— Т. 6, № 3.— С. 86–88.
4. *McAfee S.L., Seiden M.V.* High dose chemotherapeutic strategies in the treatment of epithelial ovarian carcinoma // Curr. Opin. Obstet. Gynecol.— 1999.— Vol. 11, № 1.— P. 17–21.
5. Автоматизированная лучевая терапия в комплексном лечении местно-распространенных и диссеминированных форм рака яичника / Ю.М. Крейнина, В.А. Титова, В.В. Горбунова и др. // Вопр. онкол.— 2000.— Т. 46, № 6.— С. 713–717.
6. *Жордания К.И.* Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников // Практ. онкол.— 2000.— № 4.— С. 19–22.
7. *Саранцев А.Н.* Паллиативное хирургическое лечение больных раком яичника III–IV стадии после повторных курсов химиотерапии // Паллиат. мед. и реабилитация.— 1997.— № 2.— С. 22.
8. Расширенные и комбинированные операции на органах брюшной полости при распространенных злокачественных опухолях женских гениталий / Н.Н. Симонов, Е.П. Рыбин, С.Я. Максимов и др. // Вопр. онкол.— 1997.— Т. 43, № 6.— С. 650–653.
9. Хирургическое лечение рака яичников III–IV стадии / А.И. Беришвили, В.В. Кузнецов, В.А. Горбунов, А.Г. Блюменберг // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова.— 2002.— Т. 161, № 1.— С. 48–50.
10. *Орлова Р.В.* Современное стандартное лечение больных раком яичников // Практ. онкол.— 2000.— № 4.— С. 42–44.
11. Cytoreductive surgery for stage IV epithelial ovarian cancer / R.V. Zang, Z.Y. Zhang, S.M. Cai et al. // J. Exp. Clin. Canc. Res.— 1999.— Vol. 18, № 4.— P. 449–454.
12. Improvements in pelvic exenteration: factors responsible for reducing morbidity and mortality / J.M. Goldberg, M.S. Piver, R.E. Hempling et al. // Ann. Surg. Oncol.— 1998.— Vol. 5, № 5.— P. 399–406.
13. Расширенные и комбинированные операции в лечении распространенного рака яичников / А.И. Беришвили, В.В. Кузнецов, В.А. Горбунова, А.Г. Блюменберг // Рос. онкол. журн.— 2002.— № 5.— С. 27–29.
14. *Черенков В.Г., Танатова З.А., Павлов Ю.Г.* К вопросу о расширении объема оперативного вмешательства при раке яичников // Там же.— 1997.— № 1.— С. 50–51.
15. Обширные комбинированные вмешательства в хирургическом лечении местно-распространенных новообразований органов малого таза / М.И. Давыдов, Т.С. Одарю, М.И. Нечушкин и др. // Вопр. онкол.— 1998.— Т. 44, № 5.— С. 618–622.
16. *Гоцадзе Д.Т.* Экзентерация органов малого таза и ее модификации // Там же.— 1997.— Т. 43, № 6.— С. 653–656.
17. *Тазиев Р.М., Аглумлин И.Р.* Эвисцерация и одномоментная пластика тазовых органов при хирургическом лечении местно-распространенного рака // Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы: Матер. междунар. науч. форума.— М., 1999.— С. 380–381.
18. Расширенные и комбинированные операции при распространенном раке яичников / В. Кузнецов, А. Беришвили, А. Блюменберг, А. Горбунова // Онкология 2000: Тез. докл. II съезда онкологов стран СНГ.— К., 2000.— Реф. 1028.
19. Интермиттирующая внутрибрюшинная химиотерапия больных распространенным раком яичников / Ю.С. Сидоренко, Л.Ю. Голотина, Г.Е. Неродо, Л.А. Степура // Паллиат. мед. и реабилитация.— 1997.— № 2.— С. 31–32.
20. Хирургическое лечение при местно-распространенном раке органов малого таза / И.Р. Аглумлин, Э.Ф. Абдрахманов, В.Н. Моисеев и др. // I съезд онкологов стран СНГ: Тез. докл.— М., 1996.— Ч. I.— С. 346–347.

21. Эффективность комбинированных резекций и экзентераций органов малого таза как этапа комплексного лечения распространенных злокачественных опухолей прямой кишки и женских гениталий / Н.Н. Симонов, А.В. Гуляев, С.Я. Максимов и др. // *Вопр. онкол.*— 2000.— Т. 46, № 2.— С. 224–228.
22. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patient with stage III and IV ovarian cancer / W.P. McGuire, W.J. Hoskins, M.F. Brady et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1996.— Vol. 334, № 1.— P. 1–6.
23. Место кардиоксана (ICRF-187) в профилактике кардиотоксичности антрациклинов при комбинированной химиотерапии распространенного рака яичников / Д.А. Протасов, Д.Р. Зельдович, Л.П. Кузьмина, Г.М. Манхас // *Вопр. онкол.*— 1998.— Т. 44, № 6.— С. 718–721.
24. Березовская О.Л., Гольдина Г.А. Эндолимфатическое проведение химиотерапии в онкогинекологии // *Онкология 2000: Тез. докл. II съезда онкологов стран СНГ.*— К., 2000.— Реф. 988.
25. Современные подходы в терапии рака яичников / Е.Г. Новикова, Г.А. Франк, О.В. Чулкова, Е.А. Роница // *Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы: Матер. междунар. науч. форума.*— М., 1999.— С. 267–268.
26. Винник Ю.О., Неффа М.Ю. Побічні ефекти передопераційної внутрішньоочеревинної хіміотерапії у комбінованому лікуванні раку яєчників // *Ліки.*— 2000.— № 5.— С. 56–59.
27. Максимов С.Я. Химиотерапия второй линии рака яичников. Возможности препарата таксол // *Вопр. онкол.*— 2002.— Т. 48, № 1.— С. 99–101.
28. Моисеенко Т.И., Козлова М.Б. Динамика гормонального статуса больных раком яичников в процессе химиогормонотерапии // *Рос. онкол. журн.*— 1996.— № 2.— С. 47–49.
29. Гриневич Ю.А. Основные принципы использования иммунотерапии при лечении больных со злокачественными новообразованиями // *Онкология.*— 2001.— Т. 3, № 2-3.— С. 216–219.

Поступила 23.12.2003

#### CONTEMPORARY VIEWS ON OVARIAN CANCER TREATMENT

Yu.A. Vinnik, M.Yu. Neffa, O.V. Kazmiruk

#### S u m m a r y

The questions of treatment of disseminated ovarian cancer are discussed. Contemporary opinions about different varieties of combined treatment for this disease are reported.