

# Тактические ошибки в лечении опухолей яичника

**Лапароскопические операции при опухолях и опухолевидных образованиях яичников становятся рутинными в современной медицинской практике, в том числе в детской гинекологии, у беременных пациенток, гериатрических больных. Но количество больных, неадекватно прооперированных лапароскопическим доступом, свидетельствует о необходимости строгого учета показаний и противопоказаний к использованию этого современного хирургического метода.**

О тактических ошибках при хирургическом лечении опухолей яичников рассказала **главный онкогинеколог МЗ Украины, заведующая научно-исследовательским отделением онкогинекологии Национального института рака МЗ Украины, президент Ассоциации онкогинекологов Украины, доктор медицинских наук, профессор Людмила Ивановна Воробьева.**

— Рак яичников (РЯ) составляет 4-6% среди злокачественных опухолей у женщин. Несмотря на большой научный и клинический опыт по диагностике и лечению РЯ, выживаемость пациенток с этой патологией по-прежнему остается на очень низком уровне, так как 70-80% больных РЯ поступают для первичного лечения в III-IV стадии заболевания и в результате каждая третья пациентка с РЯ умирает в течении года с момента выявления злокачественного образования. Но и при лечении ранних стадий заболевания недостаточная осведомленность врачей общелечебной сети о природе данного заболевания, особенностях метастазирования, адекватных подходах к диагностике и лечению приводит к тактическим ошибкам. В итоге и без того неутешительные результаты лечения дополнительно ухудшаются. В странах Западной Европы за последние 20 лет удалось увеличить 5-летнюю выживаемость больных РЯ всего с 30 до 35%, а в США — с 40 до 45%, что свидетельствует о крайне агрессивном течении заболевания.

По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), ежегодно в мире регистрируется 200 тыс. новых случаев РЯ и более 100 тыс. больных умирает. Анализ стандартизированных показателей заболеваемости РЯ в мире с 2000 г. демонстрирует, что уровень заболеваемости в Украине является достаточно высоким, достигая 15,2 случая на 100 тыс. населения. В 2010 г. в нашей стране впервые выявлено 3898 больных РЯ, 2433 умерли от этого заболевания.

Увеличение заболеваемости РЯ, особенно в экономически развитых странах, может быть обусловлено широким применением оральных контрацептивов, а также сокращением числа беременностей и родов, поскольку циклические изменения яичника в определенных условиях способствуют повышению риска развития злокачественной опухоли в этом органе. В качестве одной из причин возникновения РЯ можно рассматривать применение препаратов, стимулирующих овуляцию при лечении бесплодия, и эстрогенов в терапии климактерических расстройств. Среди факторов риска РЯ — возраст, отсутствие родов, а также многочисленные причины, определяемые факторами окружающей среды. Кроме того, вероятность развития РЯ при наследственной предрасположенности увеличивается в 2-3 раза по сравнению с общей популяцией.

К определению показаний и выбору объема оперативного вмешательства у больных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников следует подходить чрезвычайно ответственно, с учетом возраста, желания больной сохранить репродуктивную функцию, данных комплексного обследования, включая ультразвуковое исследование (УЗИ) и при необходимости компьютерную томографию, морфологического подтверждения диагноза. В клинической практике строгий учет УЗИ признаков опухоли (солидный характер, наличие сосочковых разрастаний) позволяет своевременно направить больную к онкогинекологу. Отрицательные показатели опухолевых маркеров СА-125 и НЕ-4 не являются определяющими, особенно для ранних стадий рака яичника.

Незамедлительное оперативное вмешательство показано при выявлении:

- опухоли яичника солидного характера (вне зависимости от возраста больной и величины новообразования);
- опухоли кистозного характера у больных в пре- и менопаузальном возрасте (вне зависимости от величины новообразования);

— опухоли кистозного характера >8 см в диаметре у женщин репродуктивного возраста.

Частота выявления злокачественных опухолей при проведении лапароскопии составляет от 0,9 до 4,2%. О результатах лапароскопических операций у 540 женщин в возрасте от 18 до 83 лет с опухолевидными образованиями в области придатков матки сообщают А.А. Ципурдеева, А.Ф. Урманчеева и др., 2001. При проведении срочного патогистологического исследования доброкачественные опухоли выявлены у 365 (67,5%) больных, а пограничные и злокачественные от I до III стадии — у 31 (5,8%) больных. В 10% случаев потребовалось проведение конверсионной лапаротомии.

Следует отметить, что, несмотря на усовершенствование методов диагностики, характер опухоли яичника до и даже во время операции удается определить не всегда. С учетом этого использование лапароскопического метода может быть только при наличии возможности проведения срочного морфологического исследования, которое является решающим фактором в определении тактики лапароскопической операции.

Учитывая агрессивность течения злокачественных новообразований яичника, их склонность к имплантационному метастазированию, в случаях выявления РЯ во время проведения лапароскопической операции по поводу якобы доброкачественной опухоли яичника необходимо строгое соблюдение следующих условий:

- извлечение опухоли в специальном контейнере;
- проведение хирургического стадирования;
- проведение цитологического исследования перитонеальной жидкости, мазков с поверхности брюшины, при необходимости — биопсия участков брюшины;
- проведение резекции второго, даже визуально не пораженного яичника, субтотальной резекции большого сальника;

— Важно подчеркнуть, что невозможность выполнения одного из этих условий требует или завершения операции или конверсионной лапаротомии.

Большое значение при ревизии органов брюшной полости имеет исследование нижней поверхности диафрагмы. Очень часто при отсутствии макроскопических опухолевых образований по париетальной и висцеральной брюшине очаги опухоли на диафрагме остаются незамеченными. При этом ошибочно устанавливается Ia стадия, тогда как имеет место уже III стадия заболевания, и назначается неадекватное лечение. Правильное стадирование определяет дальнейшую тактику лечения, интенсивность курсов химиотерапии и показания к повторному хирургическому вмешательству.



Рис. 1

В настоящее время встречаются два варианта нерадикальных операций при использовании лапароскопических методов в гинекологических стационарах. В первом случае, более благоприятном для пациентки, операция выполняется не в полном объеме, без хирургического стадирования, но со срочным направлением к онкогинекологу. В результате осуществляется повторная ра-

дикальная операция в кратчайшие сроки. Во втором случае операция выполняется условно в «полном объеме», но без хирургического стадирования. При этом длительный период ожидания окончательного гистологического заключения увеличивает частоту возникновения распространенных форм заболевания.

Показательны данные, полученные в отношении 61 больной, повторно радикально оперированных в отделении онкогинекологии НИР, которые ранее были прооперированы в условиях гинекологических стационаров по месту жительства. Из них 82% пациенткам были проведены плановые хирургические вмешательства по поводу наличия tuboовариального образования либо миомы матки и 18% — экстренные по поводу перфорации капсулы или перекручивания ножки опухоли, либо кровотечения из половых путей на фоне опухоли яичника.

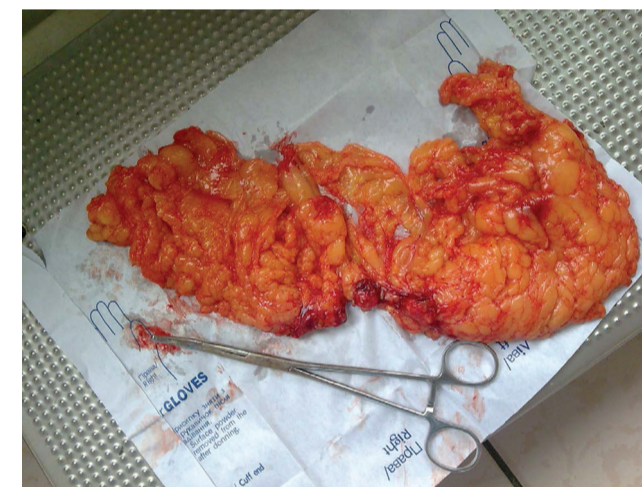


Рис. 2

Результаты морфологических исследований после повторных хирургических операций выявили наличие опухолевых клеток в жидкости из брюшной полости у 5% больных, метастазов в биоптатах брюшины у 6% больных, опухолевого поражения контралатерального яичника — у 5% больных, микрометастазов в большом сальнике — у 5% больных. Кроме того, у 6 больных была выявлена остаточная опухоль в резецированном ранее яичнике и у 1 больной — остаточная опухоль в культе подвешивающей связки яичника.

При выявлении злокачественной опухоли яичника показано выполнение адекватного опухолевому процессу хирургического вмешательства с соблюдением принципов онкологического радикализма и абластики. Оптимальным объемом оперативных вмешательств, выполняемых по поводу злокачественных новообразований яичников, является экстирпация матки с придатками, субтотальная резекция большого сальника. При распространенных формах заболевания проводится экстрперитонеальная экстирпация матки с придатками, перитонеумэктомию, парааортальную лимфодиссекцию.

У женщин репродуктивного возраста при наличии рака яичника Ia стадии возможно выполнение органосохраняющей операции в объеме удаления придатков на стороне поражения, резекции контралатерального яичника и субтотальной резекции большого сальника. Проведение органосохраняющих операций показано при условии жесткого индивидуального подхода: отрицательных данных цитологических исследований смывов брюшной полости, биопсии второго яичника, сальника, лимфатических узлов, определении степени дифференцировки опухоли. В отделении онкогинекологии Национального института рака МЗ Украины органосохраняющее лечение выполнено у 79 (62,2%) из 127 больных со злокачественными опухолями яичников Ia стадии, из них 42 (53,2%) пациентки на момент проведения вмешательства находились в препубертатном возрасте и 37 (46,8%) — в репродуктивном.



Л.И. Воробьева

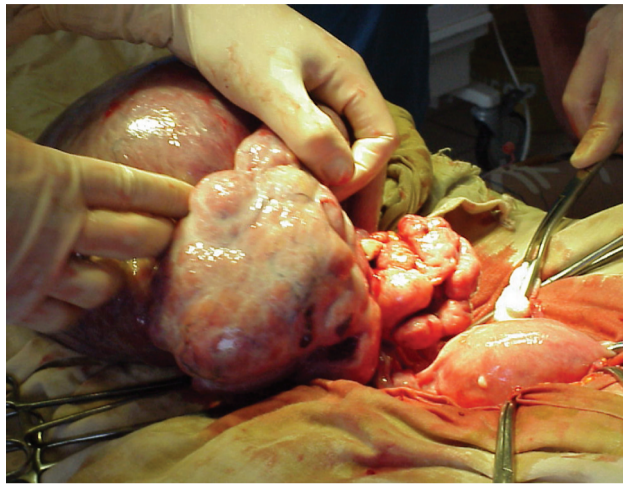


Рис. 3

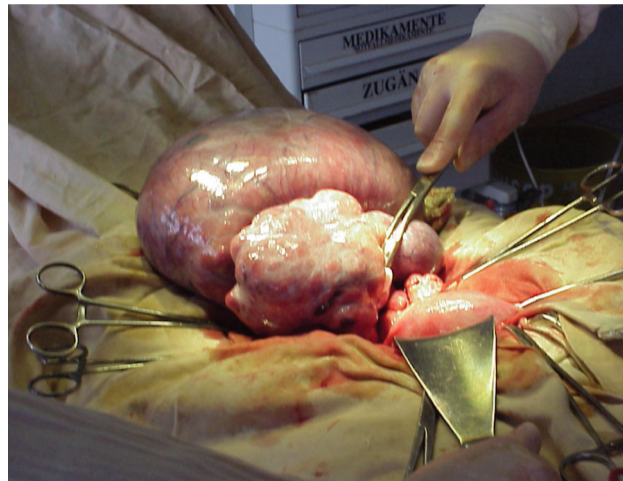


Рис. 4

При выполнении первичных оперативных вмешательств в условиях гинекологического стационара распространены следующие тактические ошибки: недооценка макроскопической структуры опухоли яичника, отсутствие срочных цитологических и гистологических исследований, невыполнение резекции контралатерального яичника, нарушение принципов абластики. Однако наиболее частой тактической ошибкой в хирургическом лечении связана с неадекватным выполнением резекции большого сальника или невыполнением этого этапа.

Проведение лапароскопической субтотальной резекции большого сальника является обязательной составляющей радикального вмешательства по поводу РЯ. Необходимость ее выполнения обоснована тем, что большой сальник занимает 2-е место по частоте выявления метастазов злокачественных опухолей яичников, при этом в макроскопически неизменном большом сальнике микрометастазы определяются в 16-22% случаев.



Рис. 5

**Высокая распространенность диагностических и тактических ошибок в лечении пациенток со злокачественными опухолями яичников чаще всего связана с низкой онкологической настороженностью врачей общелечебной сети, неполным использованием клинично-инструментальных методов для уточнения диагноза, неадекватной интерпретацией данных, полученных в процессе обследования, интраоперационной недооценкой характера опухолевого процесса. Несмотря на то что лапароскопические операции при опухолях и опухолевидных образованиях яичников имеют определенные преимущества перед лапаротомными, ни одно из этих преимуществ не должно быть реализовано в ущерб онкологической радикальности.**

Подготовила Катерина Котенко

### Терапия «спасения» может увеличивать выживаемость при рефрактерном раке желудка

Несмотря на последние достижения в онкологии, прогноз при поздних стадиях рака желудка остается крайне неудовлетворительным.

Ученые из Южной Кореи провели открытое рандомизированное исследование, в котором пациенты с метастатическим раком желудка, ранее не ответившие на 1 или 2 схемы химиотерапии (ХТ), получали терапию «спасения» иринотеканом или доцетакселом + лучший поддерживающий уход (n=133) или только лучший поддерживающий уход (n=69). Медиана выживаемости в этих группах составила 5,3 и 3,8 мес соответственно (относительный риск 0,657; p=0,007). Преимущество в выживаемости не зависело от возраста, предыдущего ответа на ХТ, уровня гемоглобина и многих других исходных характеристик. Наиболее частым побочным эффектом ХТ была миелосупрессия, однако в большинстве случаев она была транзиторной и легко контролировалась. В целом лечение переносилось хорошо, случаев смерти вследствие токсичности ХТ не отмечено.

По мнению авторов, эффективность терапии «спасения» при рефрактерном метастатическом раке желудка можно увеличить еще больше, если к доцетакселу или иринотекану добавить второй препарат, прежде всего таргетный. Исследователи также считают, что, учитывая полученные ими результаты, терапия «спасения» должна стать стандартным подходом к ведению таких больных.

Park S.H. et al. Reuters Health. Опубликовано онлайн 15 марта 2012 г.

### Рак и сердечно-сосудистые заболевания после лучевой терапии

С 1971 г. количество пациентов, живущих с диагнозом рака, в США утроилось и в настоящее время составляет около 12 млн. Частично это обусловлено усовершенствованием методов лечения. В то же время все методы лечения рака, в частности лучевая терапия (ЛТ), несут в себе риск отдаленных побочных эффектов, среди которых основными являются вторичные злокачественные опухоли (ВЗО) и сердечно-сосудистые заболевания (КСЗ).

Национальный совет по радиационному контролю и безопасности США (NCRP) опубликовал 425-страничный отчет «Вторичные злокачественные новообразования и сердечно-сосудистые заболевания после лучевой терапии», работа над которым проводилась на протяжении последних 5 лет. Ниже представлены основные выводы экспертов NCRP.

- ВЗО и КСЗ – два наиболее частых отдаленных жизнеугрожающих осложнения, ассоциированные с ЛТ.
- При некоторых злокачественных новообразованиях риск развития ВЗО особенно высокий. Так, у пациентов с лимфомой Ходжкина, раком яичек и некоторыми другими онкозаболеваниями детского возраста ВЗО являются значимой причиной смерти.
- Пострадиационные КСЗ представлены широким спектром заболеваний и имеют наибольшее значение после торакальной ЛТ по поводу лимфомы Ходжкина и тангенциальной ЛТ при раке молочной железы.
- Количественные оценки радиационно-индуцированных ВЗО основаны на исследованиях устаревших схем ЛТ, однако их можно использовать для расчета риска относительно органоспецифических доз радиации и взаимосвязи «доза-ответ».
- Современные схемы и методы ЛТ, включая терапию с модуляцией интенсивности излучения и протонную терапию, характеризуются иным распределением дозы облучения в органах.
- Необходимо разработать вычислительные модели для оценки риска КСЗ по аналогии с имеющимися моделями для оценки риска ВЗО.
- Для индивидуальной и эпидемиологической оценки риска не должна применяться кумулятивная доза (она используется только с целью оценки защиты от радиации). Вместо нее следует основываться на органоспецифической абсорбированной дозе и биологической эффективности в отношении той или иной конечной точки и типа радиации (например, электроны, протоны, нейтроны).
- В подавляющем большинстве случаев преимущества ЛТ значительно перевешивают потенциальный риск отдаленных серьезных побочных эффектов.
- Риск развития ВЗО и других осложнений в значительной степени зависит от образа жизни больных после завершения лечения (диеты, физической активности, потребления алкоголя, табакокурения), а также от генетических факторов, возраста и функции иммунной системы.

Travis L.B. et al. J National Cancer Institute 2012  
104: 357-370

### Абиратерона ацетат улучшает выживаемость больных раком предстательной железы

Независимый мониторинговый комитет единогласно принял решение досрочно завершить рандомизированное плацебо контролируемое исследование III фазы с абиратерона ацетатом (торговое название – Zytiga), а пациентов, изначально рандомизированных на прием плацебо, перевести на лечение активным препаратом.

В ходе данного исследования 1088 мужчин с бессимптомным или малосимптомным метастатическим кастрационнорезистентным РПЖ, не получавших ранее ХТ, рандомизировали для приема абиратерона ацетата 1000 мг 1 р/сут + преднизон 5 мг 2 р/сут либо плацебо + преднизон. Первичные конечные точки – выживаемость без радиологического прогрессирования и общая выживаемость – были лучше в группе абиратерона.

В настоящее время в США и Европе абиратерона ацетат одобрен для применения в комбинации с преднизоном у пациентов с метастатическим кастрационнорезистентным РПЖ, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела. На основании результатов исследования компания Johnson & Johnson, обладающая маркетинговыми правами на препарат Zytiga, планирует подать заявки в соответствующие регуляторные органы для расширения показаний к назначению абиратерона ацетата. Стоимость лечения препаратом Zytiga составляет около 5 тыс. долларов США в месяц.

Johnson & Johnson's prostate cancer drug Zytiga improved survival in patients who have not received chemotherapy in a late-stage study. Reuters Health. Опубликовано онлайн 8 марта 2012 г.

### Андрогенная депривация при поздних стадиях рака предстательной железы не обязательно должна быть постоянной

Целью исследования, проведенного финскими учеными, было изучить эффективность постоянной и интермиттирующей андрогенной депривации (ПАД и ИАД) у пациентов с поздними стадиями РПЖ.

В исследование FinnProstate VII включили 852 мужчин с местнораспространенным и метастатическим РПЖ, получавших лечение в 27 клиниках Финляндии. Перед рандомизацией всем больным было назначен аналог ГнРГ гозерелина ацетат 3,6 мг подкожно каждые 28 дней на протяжении 25 нед (индукционная терапия). Для минимизации «вспышки» уровня тестостерона в первые 12,5 дней дополнительно применялся антиандроген ципротерона ацетат 100 мг 2 р/сут.

После индукционной терапии 554 пациентов, у которых уровень ПСА снизился до уровня <10 нг/мл или на ≥50% от исходного (при исходном уровне <20 нг/мл), рандомизировали на ПАД (n=274) или ИАД (n=280).

В группе ПАД пациенты продолжали получать гозерелина ацетат или подвергались двухсторонней орхиэктомии. В группе ИАД аналог ГнРГ после рандомизации отменялся; терапия препаратом (с защитой от «вспышек» ципротерона ацетатом) возобновлялась на период не менее 24 нед при повышении ПСА >20 мг/мл или выше исходного уровня с последующей отменой в соответствии с теми же критериями, что и до рандомизации.

Из 554 рандомизированных больных 392 (71%) умерли на протяжении медианы наблюдения 65 мес. Количество смертельных исходов в группах ПАД и ИАД составило 206 и 186 соответственно (74 vs 68%, p=0,12). РПЖ был причиной смерти в 248 случаях – 117 в группе ИАД и 131 в группе ПАД (43 vs 47%, p=0,29).

Медиана времени, прошедшего от рандомизации до прогрессирования, была выше в группе ИАД по сравнению с таковой в группе ПАД (34,5 vs 30,2 мес), однако это различие было статистически не значимым. По медиане времени до смерти от любых причин (45,2 vs 45,7 мес), смерти от РПЖ (45,2 и 44,3 мес) и неэффективности лечения (29,9 vs 30,5 мес) группы не различались.

Таким образом, у пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ, опухоль которых продемонстрировала чувствительность во время вводной андрогендепривационной терапии, ИАД является эффективной и безопасной альтернативой ПАД.

Salonen A.J. et al. The FinnProstate Study VII: Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation in Patients With Advanced Prostate Cancer. Journal of Urology 2012; 187: 2074-2081.

Подготовил Алексей Терещенко