

К ВОПРОСУ О ЛЕЧЕНИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У МОЛОДЫХ

О.В. Чулкова, Е.Г. Новикова

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена (директор — акад. РАМН, проф. В.И. Чиссов)

В последнее время прослеживается отчетливая тенденция к увеличению частоты гормонозависимых опухолей, в первую очередь рака эндометрия и молочной железы. Рак тела матки в структуре заболеваемости опухолями женских половых органов в 1993—1998 гг. занял первое место. Среди всех злокачественных поражений женской половой сферы рак эндометрия составляет около 19% [4, 7].

Традиционное представление о данном заболевании как о болезни пожилых постепенно изменяется. Анализ по-возрастных показателей при раке тела матки возможен лишь с 1989 г., так как ранее эта нозологическая форма не была включена в отчетные материалы официальной онкологической статистики. В возрастных группах от 20 до 40 лет динамика показателей достаточно консервативна, хотя за 10-летний период (1989—1998 гг.) заболеваемость в возрастной группе до 29 лет увеличилась практически на 47%. Кроме того, значительные темпы прироста заболеваемости раком эндометрия отмечаются в группах от 40 до 49 лет (12,3%) и от 50 до 56 (15,6%) [7].

Существует ряд причин, позволяющих выделить особенность клинического течения и лечения всех больных репродуктивного возраста с раком тела матки. К ним относятся собственный рост заболеваемости раком эндометрия, увеличение среди заболевших числа лиц молодого возраста, успехи в изучении патогенеза рака тела матки и связанная с этим возможность прогнозирования и патогенетического подхода к терапии данного заболевания с сохранением менструальной и детородной функций. В результате медицинские и социальные аспекты проблемы рака тела матки у молодых становятся не менее актуальными, чем у больных раком шейки матки.

Успехи в изучении патогенеза, внедрение в практику современных методов обследования привели к увеличению удельного веса начальных форм рака матки в структуре заболеваемости гениталий. В связи с этим в онкогинекологии раньше, чем в других областях онкологической науки, возникло новое

направление, связанное с изучением ранней онкологической патологии. Установлено, что подавляющее большинство больных с ранними формами рака тела матки — это женщины молодого возраста, когда сохранение детородной функции и трудоспособности имеет важное значение.

У женщин моложе 40 лет аденокарцинома эндометрия выявляется, по данным ряда авторов, в 4 — 6 % случаев, а по данным МНИОИ им. П.А. Герцена — даже в 10%, причем средний возраст больных составлял в 1965—1975 гг. 35 лет, в 1976 — 1985 гг. — 32,3 года, в 1986 — 1995 гг. — 31 год.

Патогенетическая последовательность гормональных нарушений репродуктивной системы, предшествующая формированию злокачественного процесса, обуславливает особенности клинического проявления рака эндометрия. Больные раком эндометрия чаще обращаются за помощью в женскую консультацию и длительное время наблюдаются по поводу дисфункции яичников, поликистоза яичников и др. Основными клиническими симптомами, приводящими молодых женщин к врачу, по нашим данным, являются позднее наступление менархе (12%), частые ациклические выделения в виде гиперполименореи (11,7%), первичное бесплодие (48,3%).

Около 37% женщин, страдающих раком тела матки, в том числе лица молодого возраста, имеют определенный симптомокомплекс эндокринно-обменных нарушений, клинически проявляющихся хронической гиперэстрогенией, ожирением, сахарным диабетом, что соответствует 1-му патогенетическому варианту [1, 4]. Особенно важно это для выбора правильной тактики лечения у лиц молодого возраста. В настоящее время в диагностике рака тела матки практикуется комплексный подход с использованием таких методов, как аспирационная биопсия эндометрия, ультразвуковое исследование органов малого таза с измерением толщины эндометрия. Мы разделяем мнение многих авторов [2, 3, 5, 9], что данный метод при дальнейшем развитии может стать ме-

тодом скрининга. Широко применяется гистероскопия с биопсией эндометрия и (если нет гистероскопии) раздельное диагностическое выскабливание матки. Комплексный подход позволяет не только морфологически верифицировать диагноз, но и получить дополнительные сведения о локализации опухоли, ее размерах, состоянии цервикального канала и глубине инвазии в миометрий.

Эффективность терапии рака тела матки в большинстве случаев зависит от хирургических, лучевых и комбинированных воздействий на первичную опухоль и анатомическую зону ее лимфогенного метастазирования. Между тем такие радикальные виды лечения, как простая и расширенная экстирпация матки с придатками, сочетанные лучевые воздействия не могут рассматриваться как оптимальные в отношении качества жизни больных молодого возраста, поскольку они неизбежно ведут к утрате органа и развитию посткастрационного синдрома.

В настоящее время ведущим методом лечения рака тела матки для любого возраста является комбинированный, который за прошедшие десятилетия претерпел значительные изменения.

За период с 1965 по 1998 г. в гинекологической клинике МНИОИ им. П.А. Герцена получили лечение 187 больных в возрасте до 40 лет, то есть репродуктивного периода. 1-я группа была представлена 111 пациентками, которым проводилось хирургическое и комбинированное лечение, 2-я — 76 больными, леченными только самостоятельной гормонотерапией.

Средний возраст больных 1-й группы уменьшался в каждом десятилетии. Так, в 1965—1974 гг. он составил 36 лет, в 1975—1984 гг. — 34,4 года, в 1985—1995 гг. — 32,8 года. За последние три года средний возраст больных составил 32 года. У 93 из 111 больных данной группы была I стадия заболевания, у 11 — II и у 7 — III и IV. Поскольку среди всех больных преобладала I стадия заболевания, результаты лечения оказались очень высокими: рецидивов ни в одной группе не было. Наши наблюдения подтверждают данные о том, что в молодом возрасте опухоли имеют высокую степень зрелости: у 73,8% больных этой группы установлена высоко дифференцированная аденокарцинома, у 17,2% — умеренно дифференцированная аденокарцинома эндометрия и у 9% — низкодифференцированный рак матки. Особенно следует подчеркнуть, что опухоль чаще располагалась в пределах слизис-

той оболочки матки, то есть у 80,6% больных была I стадия процесса.

С 70-х гг. более заметной стала роль гормонотерапии как в комбинированном лечении рака тела матки (на отдельных этапах гормонотерапия замещала дистанционную гамма-терапию), так и как самостоятельный метод. Эволюция взглядов по вопросам патогенеза, биологических свойств опухоли и метастазирования позволила сделать вывод о возможности уменьшения объема лечебных воздействий при ранних формах данного заболевания, а именно объема оперативного вмешательства, и исключения лучевого компонента. Доказано, что для микроинвазивного рака эндометрия адекватным методом терапии может быть простая экстирпация матки с придатками, позволяющая достичь высоких и стабильных показателей 5-летней выживаемости до 98,7%.

Открытие и изучение эффекта гормонотерапии рака тела матки в отношении первичной опухоли и ее метастатического компонента стало началом реализации патогенетических лечебных подходов в онкогинекологии. Полученные результаты показали, что включение синтетических гестагенов в комплекс лечебных мероприятий способствует улучшению отдаленных результатов при всех стадиях рака тела матки, а гормонотерапия может стать методом выбора дополнительного воздействия после операции [1, 4, 8, 10].

Открывшиеся перспективы гормонотерапии в сочетании с современными методами коррекции патологии репродуктивного гомеостаза вселяют надежды на возможность излечения рака эндометрия без использования скальпеля или ионизирующего излучения. Особую значимость консервативный лечебный подход имеет для женщин молодого возраста для сохранения репродуктивной и менструальной функций.

Опыт первых исследователей, в том числе МНИОИ им. П.А. Герцена, показал способность прогестагенов положительно влиять на опухолеро-измененные клетки эндометрия. У 64% больных повышается степень дифференцировки опухоли, усиливается секреторная функция эндометрия, появляется или увеличивается плоскоклеточная метаплазия, возникает сцидуоподобная реакция стромы, что свидетельствует о чувствительности к вводимым гормональным препаратам [6]. В настоящее время при самостоятельной гормонотерапии применяются 3 группы препаратов: гестагены (17-ОПК, провера, фарлутал, де-

постат и др.), антиэстрогены (тамоксифен, зитазониум и др.), агонисты гормонов гипофиза (золадекс).

Обнадеживающие отдаленные результаты применения 17-ОПК или его аналогов обосновывают перспективность изучения гормонотерапии как самостоятельного метода лечения. При этом целесообразно выделить группу больных женщин репродуктивного периода. За период с 1975 по 1995 г. в гинекологической клинике МНИОИ им.П.А.Герцена гормонотерапия как самостоятельный метод лечения применялась у 76 больных атипической гиперплазией и раком эндометрия I стадии. Средний возраст составил 31,2 года. У 32 больных была атипическая гиперплазия эндометрия с явлениями клеточной и структурной атипии различной выраженности. У 44 пациенток имела место начальная форма рака эндометрия (опухоль не инфильтрировала миометрий и располагалась в виде одиночного очага в области дна матки либо ее боковых стенок). Диагноз был подтвержден результатами комплексного обследования, включавшего гистероскопию, гистерографию, ультрасонографию и патоморфологическое исследование.

Лечение молодых больных с начальными формами рака эндометрия мы начинали с введения тест-дозы ОПК (15—20 г) или 10 г ОПК в сочетании с 1000 мг тамоксифена. Чувствительность опухоли оценивали по степени гормонального патоморфоза, критериями которого являлись повышение степени дифференцировки опухоли, активизация секреции и появление децидуоподобной реакции стромы.

Используемая нами схема лечения состояла из двух этапов. Целью первого этапа было излечение онкологического заболевания, заключавшееся в постепенном повышении степени дифференцировки опухоли, а затем в секреторном истощении и атрофии эндометрия. Второй этап предусматривал коррекцию нарушенного гормонального гомеостаза для восстановления нормального менструального цикла.

На первом этапе в схему лечения 33 больных атипической гиперплазией эндометрия входило введение ОПК по 500 мг внутримышечно 3 раза в неделю в течение 2 месяцев, затем по 500 мг ОПК внутримышечно 2 раза в неделю еще 2 месяца. Данный этап лечения завершался последующим 2-месячным введением ОПК по 500 мг внутримышечно один раз в неделю (курс лечения —

от 23 до 28 г ОПК с учетом ранее полученной тест-дозы).

Схема лечения больных с начальными формами рака эндометрия отличалась более интенсивным гормональным воздействием. Больные ежедневно в течение 2 месяцев получали по 500 мг ОПК внутримышечно, затем то же через день еще 2 месяца до достижения суммарной дозы 40—45 г (с учетом ранее полученной тест-дозы). После этого интенсивность гормонотерапии постепенно снижали таким образом, чтобы курсовая доза за год лечения составила 65—75 г ОПК.

Первый этап лечения заканчивался излечением онкологического заболевания, но отнюдь не устранял гормональные расстройства, вызвавшие развитие опухолей.

Следующий этап был направлен на восстановление нормальных овуляторных менструальных циклов. Гормональную реабилитацию начинали после достижения атрофии эндометрия независимо от тяжести исходной патологии (атипическая гиперплазия или начальная форма эндометрия). В течение 6 месяцев искусственно создавали двухфазный менструальный цикл при помощи комбинированных гормональных препаратов 1 и 2-го поколений (типа нон-овлон, овидон, ригевидон, тризистон и т. д.) Это позволяло восстановить функциональную активность эндометрия. В дальнейшем осуществляли реабилитацию функции яичников по индивидуальной программе. У ряда больных овуляторные менструальные циклы восстанавливаются без медикаментозной терапии, иногда требуется индукция овуляции. При наличии синдрома склеро-кистозных яичников, подтвержденного эндоскопически, показано оперативное лечение в объеме клиновидной резекции яичников.

Органосохраняющее лечение опухолей любой локализации следует проводить под строгим динамическим наблюдением. Используемая нами схема оценки состояния эндометрия на разных этапах лечения заключалась в тотальном кюретаже с эндоскопическим контролем, а в ряде случаев гистероскопией с прицельной биопсией эндометрия. Тотальный кюретаж показан после введения тест-дозы ОПК, а также по завершении первого онкологического этапа лечения, поскольку заключение о достижении атрофии эндометрия, то есть излеченности, является чрезвычайно ответственным моментом. Гистероскопию с прицельной биопсией использовали для текущей

оценки эффективности лечения при достижении половинных курсовых доз. Другим показанием к ее проведению служило появление клинических симптомов типа метроррагии. Сроки наблюдения за представленной группой больных колебались от 2 до 15 лет и более. Более половины из них прослежены в течение свыше 5 лет.

17 женщин из 76 больных с начальными формами рака эндометрия и атипической гиперплазией репродуктивного возраста были прооперированы. У 10 из них были выявлены истинные рецидивы заболевания, возникшие через 5 лет и более от начала самостоятельной гормонотерапии (у 8), в сроки 3 и 4 года (у 2). Остальные 7 человек были оперированы из-за подозрения на рецидив (клинические проявления) или при неэффективной самостоятельной гормонотерапии. У 4 женщин в послеоперационном материале опухоль не нашли, у 3 — она располагалась в пределах слизистой, причем лекарственного патоморфоза на вводимые дозы гормонов не отмечалось.

Анализ результатов показывает, что частота рецидивов в группе больных после самостоятельной гормонотерапии достаточно высока (13,1%), но рецидивы возникают в отдаленные (поздние) сроки, после 5 лет наблюдения и не ухудшают процента выживаемости больных молодого возраста с начальными формами рака эндометрия.

Период, начинающийся непосредственно после прекращения введения ОПК, когда у больной восстанавливается менструальный цикл, также является наиболее опасным в отношении возобновления болезни. Полноценная гормональная реабилитация подтверждалась восстановлением фертильности пациенток. За время наблюдения у 17 женщин было 26 беременностей: 11 из них закончились рождением здоровых детей, 9 — самопроизвольным выкидышем, 6 — искусственным абортom. Рецидивы были отмечены лишь у 2 больных, которые были излечены повторной гормональной терапией.

Таким образом, увеличение молодого контингента больных раком тела матки требует разработки органосохраняющих методов лечения, позволяющих в одних случаях сохранить менструальную и детородную функции, а в других — отказаться от послеоперационной лучевой терапии, которая чревата тяжелыми осложнениями. Особую значимость приобретает уверенность в диагнозе началь-

ного рака тела матки, что требует использования и дальнейшего изучения современных диагностических средств. — Сомнительно традиционное представление “маленький рак — большая операция”. Рак эндометрия у молодых отличается благоприятным клиническим течением (расположение в пределах слизистой, большой процент высокодифференцированных опухолей), и его лечение дает предельно возможные высокие отдаленные результаты, практически независимые от различных модификаций. Именно это является резервом для поиска новых подходов, направленных на сохранение органа, его функции или на улучшение качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адьювантная гормонотерапия рака эндометрия. /Методические рекомендации. /Под рук. проф. Новиковой Е.Г., проф. Бохмана Я.В, проф. Козаченко В.П. и др. — М., 1991г.
2. Ашрафян Л.А. //Сов. мед. — 1987. — № 3. — С. 55 — 59.
3. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В. “Актуальные вопросы медицинской радиологии”. — Челябинск, 1997.
4. Бохман Я.В. /Руководство по онкогинекологии. — М., 1989.
5. Мешкова И.Е., Троиц Е.Б. “Актуальные вопросы медицинской радиологии”. — Челябинск, 1997.
6. Морфологические особенности предрака и начальных форм рака тела матки. Методические рекомендации. /Под рук. проф. Франка Г.А., д.м.н. Белоус Т.А. к.м.н. Соколовой Н.В. — Москва, 1991.
7. Новикова Е.Г., Ременник Л.В. Чулкова О.В. //Сб. статистических материалов. — М. 1995.
8. Jordan V.C., Assikis V.J. // Clin.Cancer Res. — 1995. — Vol. 1 — P. 467-472.
9. Karlsson B.K. // Diss.Abstr.Int.[c]. — 1995. — Vol. 56. — P. 218.
10. Key T.J. // Mutat Res. — 1995. — Vol. 333. — P. 59 — 67.

Поступила 05.06.00.

TO THE PROBLEM OF THE TREATMENT OF YOUNG PATIENTS WITH THE ENDOMETRIUM CANCER

O.V. Chulkova, E.G. Novikova

S u m m a r y

The necessity to develop the organ saving treatment methods with preserved menstrual functions and fertility, to avoid the postoperative radiation therapy with grave complications is emphasized. The treatment and rehabilitation schemes with had the encouraging remote results are suggested. The combined approach to the early diagnosis of the endometrium cancer which is the necessary for the organ saving treatment is recommended.