

УДК 618.11:618.146-006.6.-089.87:615.849.1

СОСТОЯНИЕ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ЩАДЯЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Крузе П.А., Неродо Г.А., Никитина В.П., Никитин И.С.

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: pollykruze@rambler.ru*

Проведено изучение функции сохраненных яичников, у больных раком шейки матки спустя 5 лет после выполнения расширенной гистерэктомии с трубами с формированием ложа для яичников из круглой маточной связки, что позволило временно выводить гонады из зоны облучения при проведении радиотерапии на втором этапе лечения. После окончания лучевой терапии, яичники возвращались в малый таз в положение, имитирующее их связочный аппарат, что предотвращало развитие постовариоэктомического синдрома и лучевой кастрации. В результате проведенных гормональных и ультразвуковых исследований у 176 больных, выявлено, что яичники продолжали полноценно функционировать спустя 5 лет после лечения согласно возрастному критерию, благодаря их физиологическому расположению в малом тазу, что препятствовало перегибу сосудистой ножки и способствовало адекватному кровоснабжению.

Ключевые слова: рак шейки матки, выведение сохраненных яичников, постовариоэктомический синдром

OVARIAN STATUS AFTER FUNCTION-SPARING TREATMENT FOR CERVICAL CANCER

Kruze P.A., Nerodo G.A., Nikitina V.P., Nikitin I.S.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: pollykruze@rambler.ru

The function of preserved ovaries was studied in patients with cervical cancer 5 years after extended hysterectomy with removal of the tubes with bed formation for ovaries from the round ligament of uterus which allowed temporary exclusion of the gonads from radiation area during radiotherapy at the second stage of treatment. After radiotherapy was finished, the ovaries were restored in small pelvis in position imitating ovarian ligament which prevented development of postovariectomy syndrome and radiation castration. Hormonal and ultrasound examinations showed that normal ovarian function was preserved in 176 patients 5 years after the treatment according to the age criteria due to their physiological position in small pelvis which prevented bending of vascular pedicle and provided adequate blood supply.

Keywords: cervical cancer, transposition of preserved ovaries, postovariectomy syndrome

Рак шейки матки (РШМ) является наиболее частой злокачественной опухолью у женщин 15–39 лет. Согласно статистике, как минимум треть женщин больных раком шейки матки находится в фертильном периоде, то есть до 45 лет [2, 4]. Рост заболеваемости в этом возрасте связан с увеличением распространенности вируса папилломы человека, который обнаружен почти у 100% женщин больных РШМ [4, 10]. общепризнанный стандарт лечения инвазивных форм рака шейки матки включает в себя проведение расширенной экстирпации матки с придатками с последующей лучевой терапией. К сожалению, это приводит к развитию постовариоэктомического синдрома у молодых женщин в результате удаления яичников [5]. Учитывая вирусную этиологию заболевания, статистически доказанное редкое метастазирование в гонады, оправдано выполнение операции с сохранением яичников больным репродуктивного возраста. Известно, что для повреждения фолликулярного аппарата достаточно подведения дозы в 20 Гр. Однако исследованиями установлено, что данная доза приводит к «гибели» яичника у 25-ти летних женщин.

В позднем репродуктивном возрасте, после 35 лет, в связи с тем, что фолликулярный резерв яичников уже снижен, доза в 6–8 Гр является пагубной для овариальной функции [6].

К сожалению, существующие методики, позволяющие однократно вывести яичники из зоны облучения могут привести к необратимым изменениям в них, в результате возможного перегиба питающей ножки.

Нами была предложена хирургическая методика временного выведения яичников из зоны облучения на втором этапе лечения, позволяющая после окончания лучевой терапии вернуть сохраненные интраоперационно яичники в предварительно созданное ложе, способствующее достаточному кровоснабжению и, как следствие, адекватному функционированию гонад [9].

Остается дискуссионным вопрос о сроках полноценной овариальной функции после удаления матки. По данным одних авторов яичники прекращают свою работу в ближайшее время после гистерэктомии [1], другие исследования говорят в пользу многолетнего функционирования яичников соответственно возрасту [3, 7].

Таким образом, принимая во внимание тенденцию роста заболеваемости раком шейки матки молодых женщин, актуально провести дополнительное изучение состояния сохраненных яичников спустя более длительный срок.

Цель исследования: изучить функцию половых желез в сроки более 5 лет после проведения комбинированного лечения.

Материалы и методы исследования

Предложенный нами способ мобилизации сохраненных яичников применялся у 176 женщин репродуктивного возраста (от 20 до 45 лет) больных раком шейки матки Ib стадии (гистотип соответствовал плоскоклеточному раку) с 2003 по 2014 годы. На момент оценки результата возрастной промежуток варьировал от 25 до 56 лет. Сроки наблюдения составили от 1-го года до 11 лет. Большинство женщин (130 человек, 74%) находились в периоде, соответствующему репродуктивному (до 45 лет), из них 104 пациентки (59%) наблюдались после окончания лечения более 5 лет. Старше 45-ти лет (46–56 лет) было 46 пациенток (26%), клинически у них было отмечено состояние перименопаузы.

После проведения планового обследования, оценки типа кровоснабжения яичников до операции (преимущественно из яичниковой артерии), пациенткам проводилось комбинированное лечение, включающее расширенную гистерэктомию с фиксацией сохраненных яичников к круглым маточным связкам и последующим выведением половых желез из зоны облучения при проведении дистанционной гамма-терапии на область удаленной опухоли и зону регионарного метастазирования. В работу включались женщины с достаточно длинной круглой маточной связкой, чтобы обеспечить максимально возможное удаление яичников от ромбовидного поля облучения. С целью контроля расположения гонад в брюшной полости при проведении лучевой терапии и для подтверждения их локализации в малом тазу после лечения, все яичники интраоперационно помечались рентгенконтрастными танталовыми скрепками. С помощью обзорной рентгенографии на аппарате PHILIPS BV PULSERA выполнялась визуализация яичников. Облучение осуществлялось в статическом режиме на аппарате АГАТ-С, с двух диаметральных ромбовидных полей – надлобкового и ягодично-крестцового, размерами 13x13 см. Ежедневное фракционирование разовой дозы составило 2 Гр., суммарная очаговая доза варьировала в пределах 40–46 Гр.

Пациенткам, после завершения лечения, и на этапах наблюдения проводилась оценка состояния яичников с помощью анкетного опроса, ультразвукового сканирования с доплерометрией (с использованием аппаратов «IU 22PHILIPS», HITACHI «HIVISION 900»), выполнялось определение уровня стероидных и гонадотропных гормонов в плазме крови радиоиммунологическим методом в соответствующее фолликулиновой фазе время. Полученные показатели сравнивались с результатами обследования здоровых женщин аналогичного возраста.

Результаты исследования и их обсуждение

Операция заключалась в осуществлении расширенной гистерэктомии с тру-

бами; выкраивания тканевого стебля из воронки – тазовой связки, содержащего сосуда, питающие яичник, и выделении максимальной длины круглой маточной связки, из которой формировалось ложе для оставленных яичников. С этой целью круглая маточная связка натягивалась, ее брюшина Т-образно надсекалась и разворачивалась. Следующим этапом сохраненный яичник укладывался в подготовленное ложе. Для этого культя собственной связки яичника подшивалась к брюшине круглой маточной связки в дистальной части разреза и помечалась танталовыми скрепками. Далее, несколькими швами, яичник фиксировался к развернутым краям брюшины круглой маточной связки. Аналогичные манипуляции выполнялись на втором яичнике. На конце круглых маточных связок фиксировались две мерсиленовые нити, проведенные через тонкие силиконовые катетеры, выведенные на кожу (дистально через круглую маточную связку, проксимально в области подреберья). Перед проведением лучевой терапии подтягиванием верхней лигатуры яичники выводились из зоны облучения. Их расположение контролировалось рентгенологически.

Окончив лучевую терапию, после соответствующей обработки кожи верхние нити натягивались до упора, извлекались катетеры, содержащие нити, последние отскальзывались на уровне кожи. Далее, натягиванием нижних лигатур, яичники возвращались в малый таз, в положение, имитирующее их связочный аппарат. Затем, проводилось аналогичное удаление нижних нитей с катетерами. После чего, расположение яичников в малом тазу контролировалось с помощью ультрасонографии.

Нашими предыдущими исследованиями [8] было показано, что после проведения лечения гормональная функция оставленных яичников практически полностью восстанавливается к 12 месяцам наблюдения, сохраняя свою активность, как минимум до 5 лет, таким образом, избавляя женщин от развития климактерического синдрома и связанных с ним вегетоневротических, сердечно-сосудистых и обменно-эндокринных нарушений. Основными гормонами, ответственными за отсутствие посткастрационного синдрома, развивающегося в результате выключения функции яичников, являются эстрогены, выработка которых контролируется фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ). Поэтому, для наглядности мы остановились на рассмотрении взаимосвязи этих двух гормонов.

Учитывая фертильный период пациенток на момент операции, нас больше всего

интересовало состояние яичников спустя 5 лет после лечения, так как большинство женщин не достигало перименопаузального возраста даже через 10 лет после лечения.

Так, при обследовании наших больных, находящихся в периоде соответствующему среднему репродуктивному, т.е. до 40 лет (111 человек – 63%) гормональные показатели были стабильны и характерны для этого возраста, в среднем уровень фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола (Э₂), составил 3,8 МЕ/л и 261 пмоль/л соответственно (таблица). Несмотря на начинающуюся перестройку женского организма и периодические всплески гормонов в поздний репродуктивный период (от 41 до 45 лет – 19 женщин), концентрация гонадотропных и половых гормонов была также в пределах нормы (таблица). При ультразвукографии яичники визуализировались в виде образований овальной формы, средней эхоплотности, однородной структуры без патологических изменений с эхонегативными включениями линейной формы (изображение танталовых скрепок). В этой группе больных специфические менопаузальные симптомы (приливы, потливость, сухость влагалища) никто не предъявлял, хотя треть пациенток были пролечены 7 лет назад.

У женщин другой подгруппы (14 человек – 8%) при низком уровне эстрадиола (110 пмоль/л), определялся более высокий показатель ФСГ (28,5 МЕ/л), но он был ниже постменопаузальных значений (43,25 МЕ/л). На сонографии визуализировались небольшие яичники, содержащие жидкостные включения диаметром не более 1 см, т.е. гормональный профиль и особенности яичников были характерны для менопаузы, протекающей по типу атрезии фолликулов. Приливы появлялись у 45% пациенток.

Отмечено значительное повышение ФСГ у больных старше 50 лет, медиана его была равна 41,2 МЕ/л, что, является четким критерием постменопаузы. При ультразвуковом исследовании яичники были резко уменьшены, фолликулярный аппарат не визуализировался. Жалобы на приливы предъявляли 83,7% женщин, что сопоставимо по количеству пациенток с удаленными яичниками.

При анализе гормонального профиля обращает на себя внимание классическое изменение уровня фоллитропина и эстрадиола при переходе от функции, характерной для репродуктивного периода, через пременопаузу к постменопаузе (таблица). Таким образом, мы пришли к выводу, что

Уровень половых гормонов у больных РШМ на этапах наблюдения

Возрастные периоды		Количество больных		Эстрадиол, Э ₂ , пмоль/л		ФСГ МЕ/л	
		Абс ч.	%	Здоровые	Больные	Здоровые	Больные
25–45 репродуктивный	средний до 40 лет	111	63	256 ± 23,1	261 ± 34,3	3,8 ± 0,2	3,5 ± 0,3
	поздний от 41–45	19	11	276 ± 45,2	296 ± 53,1	4,9 ± 0,7	4,2 ± 1,1
46–50 перименопауза	1 гр	16	9	249 ± 23,4	270 ± 31,5	13,2 ± 7,1	10,3 ± 3,6
	2 гр	14	8	129 ± 40,7	110 ± 24,3	23,6 ± 9	28,5 ± 11,4
51–56 постменопауза		16	9	84 ± 34,1	75 ± 19,2	44,6 ± 8,6	41,2 ± 6,3

Примечание. Изменения статистически недостоверны по сравнению с показателями у здоровых женщин ($p > 0,1$).

Среди пациенток в возрастном промежутке от 46 до 50 лет (30 человек – 17%) можно было выделить две подгруппы с разным уровнем гормонов: у одной (16 женщин – 9%) он соответствовал перименопаузальному периоду – умеренно повышенное содержание ФСГ (10,3 МЕ/л), нормальный уровень (270 пмоль/л) эстрадиола (таблица). При ультразвуковом исследовании яичники были нормальных размеров, содержали, небольшие жидкостные образования диаметром 1,5–2,5 см (персистирующие фолликулы).

определяющим фактором полноценной работы яичников является именно возраст больной на момент операции, а не срок, прошедший после комбинированного лечения.

При оценке топографического расположения яичников с помощью доплеровского исследования спустя 7–10 лет у всех пациенток, яичники проецировались на область подвздошных сосудов в результате интраоперационно созданного ложа на конце круглых маточных связках. Также, для характеристики адекватности функции яичников, определялась площадь их фрон-

тального среза, которая значительно уменьшалась при наступлении менопаузы. Так, в репродуктивном периоде средняя площадь половых желез соответствовала норме и составила 8,15 см², в перименопаузе у больных в группе с персистенцией фолликула – 6,5 см² и 3,3 см² с атрезией. В постменопаузе площадь фронтального среза яичников была резко уменьшена – 1,11 см², что свидетельствует о наличии атрофии яичниковой ткани.

Цветовое доплеровское картирование подтвердило наличие адекватного кровоснабжения яичников у женщин, возраст которых соответствовал репродуктивному периоду: отображалось наличие цветковых локусов не только в центре, но и по периферии яичника.

Выводы

На основании проведенных нами исследований, установлено, что сохраненные и временно выведенные из зоны облучения по нашей методике яичники, продолжают длительно функционировать согласно возрастному критерию, что предотвращает развитие постовариоэктомического синдрома и лучевой кастрации, несомненно, улучшая качество жизни пациенток.

Список литературы

1. Доброхотова Ю.Э. Гистерэктомия в репродуктивном возрасте (системные изменения в организме женщины и методы их коррекции): Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 2000. – 36 с.
2. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. – С. 41.
3. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщины. – М: Медицина, 1999. – 311 с.
4. Новикова Е.Г., Каприн А.Д., Трушина О.И. Взгляд онкогинеколога на скрининг рака шейки матки // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 5. – С. 39–43.
5. Новикова Е.Г. Использование оперативной лапароскопии в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки у пациенток молодого возраста // Онкология. – 2012. – № 1. – С. 10–14.
6. Пылова И.В. Репродуктивная функция у пациенток с лимфомой Ходжкина и возможности ее сохранения // Онкогематология. – 2006. – № 1. – С. 113–121.
7. Рубченко Т.И. Клинико-метаболические последствия гистерэктомий и их гормональная коррекция: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 2000. – 45 с.
8. Сидоренко Ю.С. Сохранение функции яичников в процессе комбинированного лечения рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 1. – С. 113–117.
9. Сидоренко Ю.С., Неродо Г.А., Крузе П.А. Способ предупреждения посткастрационного синдрома при лечении рака шейки матки // Патент России № 2254064. 2005. Бюл. №17.
10. Katki, H.A. How might HPV testing be integrated into cervical screening? / H.A. Katki, N. Wentzensen // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13, № 1. – P. 8–10.