



КОНСЕРВАТИВНЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНИХ І ПОГРАНИЧНИХ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ І ПОДАЛЬША ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНА ТАКТИКА В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

А.А. Суханова, М.Ю. Єгоров

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме

У статті наведено результати проведених досліджень, які свідчать про можливість профілактики рецидивів доброякісних і пограничних епітеліальних пухлин яєчників після призначення медикаментозної терапії залежно від гістотипу та проліферативного потенціалу пухлини протягом 6 місяців після органозберігаючої операції на придатках матки. Після хірургічного видалення ендометрію рекомендовано призначення дієногесту 2 мг/добу. Після консервативних операцій із приводу серозних і муцинозних пухлин доцільно призначати низькодозований КОК за контрацептивною схемою приймання (21+7). Препарат таргетної епігенетичної дії Промісан по 2 капсули 2 рази/добу призначається для профілактики рецидивів пограничних пухлин із високим проліферативним індексом (Кі-67≥5%).

Ключові слова

Консервативне хірургічне лікування, доброякісні і пограничні епітеліальні пухлини яєчників, профілактика рецидивів.

Упродовж останніх років у клінічній практиці широко використовуються органозберігаючі операції при новоутвореннях яєчників у жінок репродуктивного віку для збереження їх генеративної функції [4]. Слід зазначити, що пухлини яєчників є поширеною гінекологічною патологією — вона посідає 2-е місце після лейоміоми матки [10, 14].

© А.А. Суханова, М.Ю. Єгоров

Найбільш поширеним гістотипом пухлин яєчників є епітеліальні пухлини (ЕПЯ), що розвиваються з поверхневого епітелію яєчників, інклюдують кіст та, можливо, епітелію фаллопієвих труб [9, 24]. ЕПЯ можуть зустрічатися у будь-якому віці, однак доброякісні їх варіанти найбільш характерні для пацієнток пізнього репродуктивного віку [17].

Пограничні пухлини яєчників (ППЯ) є перехідними формами між доброякісними і злоякісними гістотипами, характеризуються ядерними аномаліями, високою мітотичною активністю, однак не виявляють інфільтративного деструктивного росту або стромальної інвазії [22]. На відміну від раку яєчників, ППЯ частіше мають сприятливий перебіг та поширені саме у жінок репродуктивного віку, причому не менше ніж 1/3 з них зустрічається у пацієнок до 40 років [6, 25].

Згідно з Міжнародною гістологічною класифікацією ВООЗ (1999), ЕПЯ діляться на серозні, муцинозні, ендометріодні, світлоклітинні, перехідноклітинні (Бреннера) [19].

Усі пухлини яєчників, на відміну від функціональних кіст, самостійно не регресують, що обумовлює необхідність саме хірургічного лікування [2, 10]. При застосуванні щадних хірургічних методик збільшується ймовірність рецидивів доброякісних і пограничних пухлин яєчників [3, 6, 25, 26].

Мета роботи — оптимізувати ведення пацієнок репродуктивного віку з доброякісними і пограничними ЕПЯ, які перенесли консервативне хірургічне лікування, для зменшення кількості рецидивів та попередження потенції до малігнізації ймовірних залишків-зачатків пухлинної тканини.

Матеріали та методи

Робота проводилась на клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМА-ПО ім. П.Л. Шупика, де було виконано 35 консервативних хірургічних втручань хворим репродуктивного віку із доброякісними й пограничними ЕПЯ.

Під час роботи був використаний лапароскопічний або лапаротомічний доступ. При доброякісних ЕПЯ проводилась цистектомія або резекція яєчника в межах здорових тканин; при пограничних ЕПЯ — аднексектомія з боку ураження з резекцією протилежного яєчника, ометектомією і множинною біопсією очеревини, що узгоджується з вітчизняною та міжнародною практикою щодо ведення даної групи хворих [8, 10, 20].

Середній вік прооперованих хворих склав $32,8 \pm 1,1$ року. Про всіх пацієнок було зібрано катamnестичні дані через 5 років.

Для морфологічної верифікації використовували гістологічний та імуногістохімічний методи (досліджували індекс проліферації Ki-67).

За гістологічною структурою серед доброякісних ЕПЯ було виділено 8 (22,8%) серозних цистаденом, 5 (14,2%) муцинозних цистаденом

та 9 (25,7%) ендометріом. Серед пограничних ЕПЯ було 6 (17,1%) серозних проліферуючих цистаденом, 2 (5,7%) муцинозні (інтестинального типу) цистаденоми та 5 (14,2%) ендометріом із високим проліферативним індексом. Усі пограничні пухлини були Ia стадії за FIGO.

У післяопераційному періоді залежно від гістотипу ЕПЯ та її проліферативного потенціалу (за індексом Ki-67) застосовувались такі схеми протирецидивного лікування.

Для профілактики рецидиву ендометріом був призначений дієногест 2 мг/добу протягом 6 місяців після операції. Також було рекомендовано призначення низькодозованого КОК за контрацептивною схемою (21+7) впродовж 6 міс. після операції хворим із доброякісними ЕПЯ, в яких був низький проліферативний потенціал (індекс проліферації Ki-67 < 5%). Таргетний епігенетичний препарат Промісан 2 капсули 2 рази на добу протягом 6 місяців був призначений після хірургічного лікування хворим із пограничними ЕПЯ з високим проліферативним потенціалом (індекс проліферації Ki-67 $\geq 5\%$).

Результати та їх обговорення

Як відомо з даних літератури, частота рецидивів доброякісних новоутворень яєчників після операції може досягати 29,5% [3], а впродовж перших 2 років імовірність рецидиву доброякісних пухлин яєчників складає близько 9% [26]. Так, ендометріодні пухлини яєчників рецидивують через 2 роки у 10% випадків, а через 5-7 років — у 50-55% випадків [1, 7].

За даними du Bois A. (2009), 37% рецидивів ППЯ діагностуються впродовж перших 2 років після операції, 31% — через 2-5 років, та у 32% пацієнок відмічається рецидив пізніше 5 років, включаючи 10%, що виникають пізніше 10 років [21]. Імовірність рецидиву серозних ППЯ значно більша, ніж муцинозних, особливо при двобічному ураженні яєчників [25].

У зв'язку з тим, що концепції медикаментозної профілактики рецидивів доброякісних і пограничних пухлин яєчників після щадного хірургічного лікування не розроблено, були розглянуті групи препаратів, які, на нашу думку, можуть ефективно попередити повторне виникнення епітеліальних новоутворень яєчників після консервативних операцій у жінок репродуктивного віку.

Дієногест може бути використаний для профілактики оваріальних ендометріодних пухлин, тому що він поєднує фармакологічні властивості похідних 19-норпрогестинів і прогестерону [1].



Дієногест має периферичний ефект у вигляді антипроліферативної, антиангіогенної та протизапальної дії, що спричиняє пригнічення розвитку ендометріюїдних гетеротопій, у т.ч. на яєчниках, а також позитивно впливає на резистентність до прогестерону в ендометріюїдній тканині за рахунок нормалізації відносної експресії прогестеронових та естрогенових рецепторів [11, 15].

Низькодозовані КОК, згідно з численними епідеміологічними дослідженнями, мають виражений онкопротективний ефект відносно злоякісних новоутворень яєчників та ендометрія, причому сила і тривалість цього ефекту знаходяться у прямій залежності від строку приймання КОК [12, 23].

Пухлини яєчників є складовою частиною «проліферативного синдрому в гінекології», що характеризується єдністю патогенетичних механізмів у виникненні найпоширеніших неопластичних процесів — міоми матки, ендометріозу, гіперплазії ендометрія, фіброзно-кістозної дисплазії молочних залоз [11]. Причиною цих гіперпроліферативних процесів можуть бути епігенетичні зміни, що характеризуються інактивцією генів-супресорів пухлинного росту в результаті їх метилування, наслідком чого є неконтрольована проліферація клітин і пригнічення апоптозу [5].

Протягом останніх декількох років у практику гінекологів для боротьби з причинами і наслідками «проліферативного синдрому» увійшли препарати таргетної дії, які на епігенетичному рівні блокують механізм гіперпроліферації [13, 18].

Промісан (*індол-3-карбінол + епігалокатехін-3-галлат*) — препарат таргетної дії, який на епігенетичному рівні блокує механізм гіперпроліферації за рахунок деметилування генів-супресорів пухлинного росту, а також має проапоптотичну, антиангіогенну та протизапальну дію [5, 16].

Застосовуючи диференційований підхід у профілактиці рецидивів епітеліальних новоутворень яєчників після консервативних операцій у жінок репродуктивного віку залежно від гістотипу та проліферативного потенціалу пухлини, нам вдалося досягти таких результатів упродовж 5 років:

1. Рецидиви ендометріом знизилися до 20%.
2. Рецидиви пограничних серозних пухлин яєчників знизилися до 15,1%.
3. Не зафіксовано жодного випадку рецидиву доброякісних муцинозних пухлин яєчників.

Висновки

Базуючись на цих даних, були зроблені такі висновки:

1. Частота рецидивів доброякісних і пограничних пухлин яєчників після консервативного хірургічного лікування висока. Можливе виникнення пізніх рецидивів із більш агресивним характером пухлини та малігнізацією.
2. Для профілактики ендометріом яєчників після хірургічного лікування доцільно застосовувати дієногест 2 мг/добу впродовж 6 місяців.
3. Для профілактики рецидивів пограничних серозних і муцинозних пухлин яєчників рекомендується призначення епігенетичного антипроліферативного препарату Промісан у дозі 2 капсули 2 рази на добу впродовж 6 місяців.
4. Низькодозовані КОК доцільно призначати для профілактики рецидивів новоутворень яєчників низького проліферативного потенціалу протягом усього репродуктивного періоду життя жінки під контролем артеріального тиску, коагулограми, ультразвуковим моніторингом стану органів малого таза та молочних залоз.

Надійшла до редакції 07.06.2016 р.

Список використаної літератури

1. Альфред О. Мук. Диєногест — пероральний прогестаген для лечения эндометриоза // Репродуктивная эндокринология. — 2011. — № 1. — С. 82-90.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — Л.: Медицина, 1989. — 464 с.: ил.
3. Дмитришен Р.А. Профилактика рецидивов доброкачественных новообразований яичников у женщин репродуктивного возраста после urgentных операций / Р.А. Дмитришен, В.Н. Цыган, Г.В. Долгов // Военно-медицинский журнал. — 2011. — Т. 332, № 5. — С. 36-41.
4. Дубоссарська З.М., Пузій О.М., Щепанкова Н.Ф., Кукіна Г.О. Оваріальний резерв у пацієнток з органозберігаючими операціями на яєчниках // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 2012. — № 6. — С. 80-81.
5. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010.
6. Клименко Е.С. Клініко-морфологічні критерії прогнозу перебігу граничних пухлин яєчника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Харків, 2015.
7. Колеснікова Т.В. Диференційований підхід до реабілітації пацієнток після лапароскопічного лікування ендометріом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2014.
8. Новикова Е.Г., Батталова Г.Ю. Пограничные опухоли яичников. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 152 с.

9. Новикова Е.Г., Шевчук А.С., Завалишина Л.Э. Некоторые аспекты органосохраняющего лечения пограничных опухолей яичников // Рос. онкол. журн. — 2010. — № 4. — С. 15-20.
10. Носенко О.М. Морфологічні аспекти доцільності проведення органозберігаючих операцій у жінок репродуктивного віку з кістозними доброякісними утвореннями яєчників, зацікавлених у реалізації репродуктивної функції // Медико-соціальні проблеми сім'ї. — 2013. — № 2 (18). — С. 51-55.
11. Пирогова В.І., Шурпяк С.О., Кривко Б.Я. Клінічні аспекти довгострокової терапії ендометріозу сучасним прогестагеном дієногестом // Здоровье женщины. — 2015. — № 4 (100). — С. 118-121.
12. Подзолкова Н.М., Коренная В.В. Онкопротективные эффекты гормональных контрацептивов // Гинекология. — 2012. — № 1 (14). — С. 28-33.
13. Потапов В.А., Польщиков П.И., Финкова Е.П. Таргетные механизмы антипролиферативного эффекта растительного препарата Тазалок™ при лейомиоме матки // Здоровье женщины. — 2013. — № 8. — С. 38-41.
14. Рожковская Н.Н., Гладчук И.З., Александров А.Л. Возможности комплексного ультразвукового обследования в дооперационной диагностике опухолевидных образований яичников // Репродуктивное здоровье женщины. — 2007. — № 2. — С. 22-24.
15. Танько О.П., Самойлова М.В., Гайворонская С.И., Выговская Л.А. Мажорная и минорная составляющие в терапии эндометриоза // Здоровье женщины. — 2012. — № 1 (67). — С. 50-55.
16. Таратонов А.В., Жаров А.В., Губайдуллина Т.Н., Кравченко Г.Р., Чернова Л.Ф., Шимоткина И.Г. Комплексное лечение больных с распространенными формами рака яичников с включением препарата промисан // Онкология. — 2013. — № 4. — С. 20-24.
17. Урманчеева А.Ф. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение) / А.Ф. Урманчеева, Г.Ф. Кутушева, Е.А. Ульрих. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2012. — 68 с.
18. Черненко Е. Таргетная терапия как тренд современной гинекологии в лечении лейомиомы матки // 3 турботою про Жінку. — 2013. — № 4 (43). — С. 52-53.
19. Чужик О.І. Оптимізація періопераційного ведення жінок репродуктивного віку з ендометріюїдними кістами яєчників: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2015.
20. Daraï E., Fauvet R., Uzan C., Gouy S., Duvillard P., Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options // Hum. Reprod. Update. — 2013 Mar. — Apr. — V. 19 (2). — P. 151-66.
21. Du Bois A., Ewald-Riegler N., du Bois O. et al. Borderline tumors of the ovary: A systematic review // Geburtsh Frauenheilk. — 2009. — V. 69. — P. 807-833.
22. du Bois A., Trillsch F., Mahner S., Heitz F., Harter P. Management of borderline ovarian tumors // Ann Oncol. — 2016 Apr. — 27 (Suppl. 1). — P. i20-i22.
23. International Agency for Research on Cancer IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Man. Volume 100A-19, Pharmaceuticals: Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives. — Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2012. — P. 283-311.
24. Summyia Farooq et al. Histopathological pattern of ovarian neoplasms and estrogen and progesterone receptor expression in primary epithelial tumours and their histopathological correlation // Int. J. Res. Rev. — 2013 Nov. — V. 05 (21). — P. 70-77.
25. Svintsitskiy V.S., Vorobyova L.I., Klymenko E.S. et al. Recurrence of borderline ovarian tumors // Experimental oncology. — 2013. — V. 2 (35). — P. 118-121.
26. Yousef Y., Pucci V., Emil S. The Relationship between Intraoperative Rupture and Recurrence of Pediatric Ovarian Neoplasms: Preliminary Observations // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. — 2016 Apr. — V. 29 (2). — P. 111-116.

Conservative surgical treatment of benign and borderline epithelial ovarian tumors and further treatment and prevention strategy for women of reproductive age

A.A. Sukhanova, M.Yu. Yegorov

Summary

The results of these studies suggest the relapse prevention possibility of benign and borderline epithelial ovarian tumors after administration of medication depending on histotype and proliferative potential of the tumor within 6 months after conservative surgery on uterine appendages. After surgical removal of endometriomas it is recommended the appointment of dienogest 2 mg/day. After conservative surgery for serous and mucinous tumors it is appropriate to prescribe low-dose COC for contraceptive regimen (21+7). The drug of targeted epigenetic actions Promisan 2 capsules 2 times/day is indicated for the prevention of recurrence of borderline tumors with high proliferative index ($Ki-67 \geq 5\%$).

Keywords: conservative surgical treatment, benign and borderline epithelial ovarian tumors, relapse prevention.