

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ АДНЕКСЭКТОМИИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ГИСТЕРЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.М. Высоцкий¹, В.Ф. Беженарь²

¹ Кафедра эндоскопической хирургии ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

² Кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии педиатрического факультета ГБУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

В статье представлены разные мнения по поводу целесообразности выполнения профилактических аднексэктомий наряду с гистерэктомией у больных с доброкачественной патологией матки.

Ключевые слова: аднексэктомия, доброкачественная патология матки.

ONCOLOGICAL ASPECTS OF PREVENTIVE ADNEXECTOMY PERFORMED DURING HYSTERECTOMY FOR BENIGN UTERINE PATHOLOGY (LITERATURE OVERVIEW)

M.M. Visotskiy¹, V.F. Bezhenar²

¹ Chair of endoscopic surgery of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

² Chair of obstetrics, gynecology and neonatology of the Pediatric Faculty of the State Budgetary Institution I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

The article presents different opinions on feasibility of performing preventive adnexectomy together with hysterectomy in patients with benign uterine pathology.

Key words: adnexectomy, benign uterine pathology.

В практической работе гинеколога вопрос необходимости удаления придатков матки возникает практически ежедневно. Дискуссии как «за», так и «против» подобной операции имеют ожесточенный характер и сопровождаются полярными точками зрения. К обсуждению этой проблемы приходится возвращаться, принимая во внимание новые, если не сказать прорывные, концепции возникновения рака яичников, появившиеся в литературе за последние годы. В отечественной медицинской литературе для обозначения операции удаления придатков матки преимущественно используется термин «аднексэктомия», в зарубежной, в зависимости от национальных терминологических традиций, как правило, «сальпингоофорэктомия».

Точка зрения о высоком риске развития как доброкачественных, так и злокачественных опухолей яичников после гистерэктомии, выполненной с сохранением придатков матки, довольно широко распространена и в медицинском сообществе, и в литературе. Однако в дискуссиях о выборе объема операции чаще многие врачи опираются не на данные исследований, а на личные точки зрения, забывая, что гистерэктомия сама по себе, независимо от доступа, может влиять на функцию яичников. В США 78% женщин в возрасте от 45 до 64 лет и 55% пациенток подвергаются не только гистерэктомии, но и «оофорэктомии» как сопутствующей операции [10]. Parker (2010) указывает, что в США это приводит к 300 тыс. оофорэктомий в год [16].

В своем классическом труде «Опухоли яичников» И.Д. Нечаева (1987) [5] утверждала, что до 8% больных раком яичников в прошлом перенесли гистерэктомию без придатков, то есть, по мнению автора, у этих пациенток рака яичников можно было бы избежать. Изучая ка-тамнез пациенток, ранее оперированных в объеме субтотальной гистерэктомии без придатков, И.Б. Манухин и соавт. (2007) [4] показали, что у значительной части пациенток старше 45 лет, подлежащих операции экстирпации культи шейки матки и двусторонней аднексэктомии, диагноз «опухоль яичника» был выставлен в первый год после лапаротомной ампутации матки. В этой же работе указывается, что односторонняя аднексэктомия сама по себе может минимум в два раза (а для муцинозных опухолей — в 15 раз) увеличивать риск «вторичных» поражений яичников. Собственно, именно эти соображения для большинства врачей и становятся основанием для удаления придатков у большинства пациенток, переносящих гистерэктомию по поводу доброкачественной патологии матки.

Обширные данные литературы свидетельствуют о неоднократных попытках стандартизации выбора объема гистерэктомии с использованием всех возможных факторов риска развития опухолей яичника в последующем. Так, например, суммируя состояния и патологические процессы, которые могли бы быть связаны с риском развития рака яичников (принадлежность к еврейской этнической группе, менее одного года использования контрацепции, отсутствие родов и кормления грудью, отсутствие стерилизации — перевязки труб, болезненные менструации или эндометриоз, поликистозные яичники, использование талька), Vitonis с соавторами (2011) [18] создали пятиуровневую систему, позволяющую принять обоснованное, как считают авторы, решение. Отметим, однако, что место практического применения указанной системы, как и многих других, для выбора объема гистерэктомии остается неясным.

Использование талька как фактора риска возникновения рака яичников широко обсуждалось в литературе, но окончательного подтверждения не нашло. Начало дискуссии было связано с работами Hankinson (1993) [9] о профилактической роли перевязки маточных труб в снижении частоты рака яичников. Однако в настоящее вре-

мя концепция патогенеза рака яичников никоим образом на воздействии талька не базируется, и фактором риска опухоли тальк считать нельзя [1, 2, 3]. Не следует забывать и о популярной в настоящее время дискуссии о роли профилактической тубэктомии или фимбриоэктомии в качестве меры профилактики рака яичников [1, 2, 3, 8], влияние которой на овариальную функцию еще предстоит выяснить. Основанием для этой дискуссии послужили работы группы Kurman с соавторами [11, 12, 13, 20], утверждавшими, что, вероятнее всего, существуют два подтипа патогенеза рака яичников.

Опухоли 1 типа растут медленно, хорошо ограничены капсулой, длительно считаются пограничными и отличаются хорошим прогнозом. Для опухолей этого типа авторы считают возможной морфологическую непрерывность процесса от доброкачественных поражений через пограничные и далее к злокачественным. К этому типу относят «низкоградированные» (LGSC) высокодифференцированные серозные, муцинозные, светлоклеточные опухоли и опухоли Бреннера. Опухоли этого типа отличаются генетической стабильностью и мутациями в генах *KRAS*, *BRAF*, *PTEN*. К опухолям второго типа относятся высокоагрессивные раки, предшественники которых не установлены. К опухолям второго типа относят высокоградированные (HGSC) низкодифференцированные серозную карциному, смешанную мезодермальную опухоль и недифференцированные карциномы. Эта категория опухолей генетически нестабильна и характеризуется мутациями в гене *p53*.

Kurman и его школа [11, 12, 13, 20] предполагают, что ключевым в распознавании и прогнозе опухолей ранних стадий будет, следовательно, являться объем новообразования. В работах школы Kurman последних лет появляются данные о возможности развития серозных раков яичника из трубного эпителия, а эндометриоидных — из эндометрия. В ряде работ также указывается, что муцинозные опухоли и опухоли Бреннера развиваются из эпителиальных гнезд промежуточного типа в трубно-мезотелиальном переходе в процессе метаплазии.

Levanon K. (2010) [13] с соавторами подтверждают, что истинным источником рака яичников является фаллопиева труба. По их данным, полученным с помощью методов протеомного

анализа, из культуры клеток секреторного эпителия маточной трубы удалось получить белки-маркеры рака яичников. Однако дальнейшее развитие этой культуры клеток остается неясным.

Проанализировав базу данных Medline с 1995 по 2007 годы, Salvador S. с соавторами (2009) [19] пришли к выводу, что попадание в маточную трубу различных цитокинов во время менструации и воспалительные процессы могут приводить к развитию рака яичников из выстилки маточной трубы. Указанные данные автоматически переводят дискуссию о необходимости выполнения профилактической аднексэктомии в поле обсуждения патогенеза опухолей яичников вообще, не говоря уже об обоснованности такой сопутствующей операции при доброкачественных опухолях матки как таковой.

Большой интерес в связи с этим представляет одно из крупных исследований англо-американских авторов, изучивших катамнез 56,692 пациенток, большинство из которых (54%) подверглись гистерэктомии с двусторонней сальпингоовариэктомией. У 7% из них придатки были удалены лишь с одной стороны, и у 39% была выполнена гистерэктомия без придатков. В процессе наблюдения было выявлено 40 раков яичников и 8 перитонеальных раков. Средний возраст больных при раке яичников соответствовал 50 годам, при перитонеальном раке — 64 годам. Стандартизация по возрасту (на 100,000 больных-лет) выявила показатель 26.7 для рака яичников и перитонеального рака (95% ДИ 16–37.5) для гистерэктомии без придатков, 22.8 (95% ДИ 0.0–46.8) для гистерэктомии с односторонней аднексэктомией и 3.9 (95% ДИ 1.5–6.4) для гистерэктомии с придатками.

Авторы рассчитали риск рака яичников 26.2 (95% ДИ 15.5–37) для гистерэктомии без придатков, 17.5 (95% ДИ 0.0–39.1) для гистерэктомии и односторонней аднексэктомии и 1.7 (95% ДИ 0.4–3) для пациенток, перенесших удаление матки с придатками. При сравнении гистерэктомии с одними придатками и без придатков риск для рака яичников был 0.58 (95% ДИ 0.18–1.9), а при удалении придатков с обеих сторон — 0.12 (95% ДИ 0.05–0.28). Следовательно, двусторонняя аднексэктомия, по мнению авторов, значительно снижает риск рака яичников и брюшины [6].

Gaudet M.M. с соавторами (2014) [7] изучили связь гистерэктомии, выполненную с придатками и без, с риском рака вообще и орган-специфическим раком в частности у 66,802 женщин в постменопаузе. Среднее время наблюдения составило 13,9 года. Было выявлено 8,621 наблюдение рака. По данным авторов, гистерэктомия с придатками (1892 пациентки), произведенная независимо от возраста, была ассоциирована с 10% снижением риска всех раков (ОР 0.90 ДИ — 0.85–0.96). Причем, эта обратная связь не сохранялась, если операция выполнялась в возрасте после 55 лет (583 больных; ОР 1.02, 95% ДИ 0.94–1.12). Авторы выявили 20% снижение риска рака молочной железы у пациенток (751 пациентка), перенесших гистерэктомию с двусторонней аднексэктомией (ОР 0.80, 95% ДИ 0.73–0.88). При этом наибольшее снижение наблюдалось, если операция выполнялась в возрасте до 45 лет.

Obermair Aetal. (2014) [14] также указали на снижение риска смерти в два раза у больных после двусторонней аднексэктомии, сопровождающей гистерэктомию, у пациенток, страдающих раком молочной железы. Авторы предлагают учитывать результаты исследования в процессе консультирования больных и выбора объема операции. По нашему мнению, дизайн и все выявленные взаимосвязи этого исследования требуют подробного анализа и могут и не подтвердиться при изолированном анализе каждого отдельного явления, что может быть чисто математической погрешностью при большой выборке.

За последние годы в литературе появились и менее «экстремистские» точки зрения. Особенно это касается европейских авторов. Так, например, Ouldamer Letal (2013) [15] считают, что необходимость в двусторонней аднексэктомии, сопутствующей гистерэктомии, выполняемой по поводу доброкачественной патологии матки, возникает только у пациенток после 65 лет, то есть в достаточно глубокой постменопаузе. Сомнения вызывают аргумент «влияния на эндокринную функцию», указанный авторами в качестве довода против аднексэктомии, а также критерий возраста для принятия решения за или против такой операции. Почему выбран именно этот возраст? С другой стороны, авторы справедливо указывают и на риск

кардиоваскулярных нарушений и снижение плотности костной ткани после овариоэктомии, хотя в этой возрастной группе все риски этих событий уже реализованы и остались в прошлом.

Таким образом, выбор сопутствующей аднексэктомии при проведении гистерэктомии по поводу доброкачественной патологии матки как операции, снижающей риски рака яичников в последующем, хотя и подтверждается рядом исследований с математически доказательной статистикой, мало обоснован с точки зрения современных взглядов на патогенез злокачественных опухолей яичников. Дополнение гистерэктомии, производимой по поводу доброкачественной патологии матки, аднексэктомией

только для профилактики рака яичников при отсутствии явных признаков патологического процесса, не выдерживает критики. Однако полный отказ от такой операции должен быть обоснован многолетними многоцентровыми исследованиями с тщательно продуманным дизайном и длительным катамнезом, каковые на данный момент отсутствуют. Остается неясным, с какого возраста следует считать оправданной аднексэктомию, сопутствующую гистерэктомии, выполняемую по поводу доброкачественной патологии матки, можно ли пренебречь риском других опухолей и патологических процессов и на каких критериях основывать выбор окончательного объема операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Высоцкий М.М.* Рак яичников. Новое в патогенезе спорадического рака яичников // Проблемы репродукции. — 2009. — Т. 17. — № 2. — С. 25–30.
2. *Высоцкий М.М., Дигаева М.А.* Факторы риска спорадического рака яичников // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2010. — № 1. — С. 46–51.
3. *Манухин И.Б., Высоцкий М.М., Дигаева М.А.* Новые тенденции в эпидемиологии и факторах риска спорадического рака яичников // Эндоскопическая хирургия. — 2010. — № 6. — С. 56–61.
4. *Манухин И.Б., Высоцкий М.М., Кушлинский Н.Е.* Молекулярно-биологические факторы в патогенезе и хирургическом лечении опухолей яичников. — М.: Династия, 2007. — 208 с.
5. *Нечаева И.Д.* Опухоли яичников. — Л.-Медицина, 1987. — С. 214–216.
6. *Chan J.K., Urban R., Capra A.M. et al.* Ovarian cancer rates after hysterectomy with and without salpingo-oophorectomy // *Obstet Gynecol.* 2014 Jan; 123(1):65–72.
7. *Gaudet M.M., Gapstur S.M., Sun J et al.* Oophorectomy and hysterectomy and cancer incidence in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort // *Obstet Gynecol.* 2014 Jun; 123(6):1247–55.
8. *Findley A.D., Siedhoff M.T., Hobbs K.A. et al.* Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial // *FertilSteril.* 2013. 100(6):1704–8.
9. *Hankinson S.E., Hunter D.J., Colditz G.A. et al.* Tubal ligation, hysterectomy and risk of ovarian cancer: a prospective study // *JAMA.* — 1993. — Vol. 270, № 23. — P. 2813–2818.
10. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP), 1988–2001: A Federal–State–Industry Partnership in Health Data. Rockville, Md: Agency for Healthcare Research and Quality; July 2003.
11. *Kurman R.J., Shih I.M.* // *Am J SurgPathol.* 2010. Vol.34. №3. — P. 433–443
12. *Kurman R.J., Shih I.M.* The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory // *Pathogenesis of Ovarian Cancer: Lessons from Morphology and Molecular Biology and Their Clinical Implications.* *Int J GynecolPathol.* 2008. Apr; 27(2):151–60.
13. *Levanon K., Ng V., Piao H.Y., Zhang Y. et al.* Primary ex vivo cultures of human fallopian tube epithelium as a model for serous ovarian carcinogenesis. // *Oncogene.* 2010. — Vol. 25–29(8):1103–1113. Epub 2009. Nov 23.
14. *Obermair A.¹, Youlden D.R., Baade P.D., Janda M.* The impact of risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy on survival in patients with a history of breast cancer—a population-based data linkage study // *Int J Cancer.* 2014 May 1; 134(9):2211–22.
15. *Ouldamer L.¹, Marret H., Jacquet A., Denakpo J., Body G.* [Profits of post-menopausal ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease: mirage or reality?]. *J GynecolObstetBiolReprod (Paris).* 2013 Apr; 42(2):123–9.
16. *Parker W.H.* Remove the ovaries at hysterectomy // *OBG Management* — 2010 — Vol. 22. — № 2. — P.46–53.
17. *Yang R., Shih Ie.M., Kurman R.J.* Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. // *AdvAnatPathol.* 2009. — Vol.16. — № 5. — P. 267–82.
18. *Vitonis A.F., Titus-Ernstoff L., Cramer D.W.* Assessing ovarian cancer risk when considering elective oophorectomy at the time of hysterectomy // *Obstet Gynecol.* 2011 May; 117(5):1042–50.
19. *Salvador S., Gilks B., Köbel M. et al* The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas // *Int J Gynecol Cancer.* 2009. — Vol. 19. — №1. — P. 58–64.
20. *Shih I.M., Kurman R.J.* Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. // *Am J Pathol.* 2004. — Vol. 164. — № 5. — P. 1511–1518.