

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ

РАК ТЕЛА МАТКИ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2015

УДК 618.14-006.6 (075.8)

ББК 55.6 я73

P19

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 26.11.2014 г., протокол № 3

Авторы: Т. М. Литвинова, И. А. Косенко, С. Е. Шелкович, М. В. Хорошун

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., чл.-кор. Национальной академии наук Беларуси, ректор Белорусской медицинской академии последипломного образования Ю. Е. Демидчик; д-р мед. наук., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии Белорусского государственного медицинского университета Л. Ф. Можейко

Рак тела матки : учеб.-метод. пособие / Т. М. Литвинова [и др.]. – Минск : БГМУ, P19 2015. – 46 с.

ISBN 978-985-567-159-7.

Представлены современные данные по эпидемиологии, этиологии, патогенезу, клинике, диагностике, принципам лечения и методам профилактики рака тела матки.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов лечебного факультета по учебной дисциплине «Онкология».

УДК 618.14-006.6 (075.8)

ББК 55.6 я73

ISBN 978-985-567-159-7

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2015

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 6 ч.

Рак тела матки — злокачественная опухоль, заболеваемость которой растет из года в год, но преимущественно в высокоразвитых странах: в США, Канаде, Англии, Германии, Швейцарии, Франции и некоторых других. Отмечено значительное увеличение числа заболевших раком тела матки и в Беларуси. Так, за 40 лет грубый интенсивный показатель вырос в 7,6 раза и составил в 2013 г. 38,6 ‰_{0000} . Эти данные свидетельствуют, в первую очередь, о неадекватной диагностике и несвоевременном лечении предраковых заболеваний, о низкой эффективности селективного скрининга и об отсутствии в литературе информации о существовании факторов и групп риска, а также о современной тактике ведения пациенток, входящих в них.

Важной особенностью рака тела матки является возможность его диагностики в начальных стадиях в связи с возникновением характерных жалоб. Более того, пациентки, после появления основного клинического симптома этого злокачественного заболевания — кровянистых выделений из половых путей в постменопаузе, чаще всего сами обращаются к врачу. Однако акушеры-гинекологи, мало знакомые со стандартной клиникой I стадии рака эндометрия, не всегда своевременно обследуют женщину, что, безусловно, приводит в дальнейшем к прогрессированию злокачественного процесса. Пациенткам в возрасте 70 лет и старше при наличии резектабельной опухоли врачи иногда отказывают в специальном лечении, хотя в настоящее время возможности хирургических технологий и анестезиологических пособий достаточно велики и позволяют без осложнений вылечить женщину.

Все эти знания, а также практические навыки, которые описаны в данном издании, необходимы будущим врачам акушерам-гинекологам для правильной и своевременной диагностики злокачественного процесса в теле матки, а будущим онкологам — для лечения этого вида рака.

Цель занятия: приобретение студентами 5–6-го курсов современных научных знаний по эпидемиологии, этиологии, патогенезу, диагностике, основным методам лечения и по профилактике рака тела матки.

Задачи занятия:

- повторить анатомическое строение матки;
- познакомиться с имеющимися в литературе эпидемиологическими данными по раку эндометрия;
- приобрести знания по этиологии и патогенезу изучаемой опухоли;
- познакомиться с предраковыми заболеваниями, на фоне которых развивается рак эндометрия;
- изучить методы современной диагностики рака тела матки;
- приобрести знания по основным современным принципам и методам специального лечения;
- познакомиться с профилактическими мероприятиями, способствующими предотвращению развития рака эндометрия.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студент должен повторить:

- из нормальной анатомии: анатомическое строение матки;
- топографической анатомии и оперативной хирургии: топографо-анатомическую связь матки с органами таза, забрюшинным пространством, а также оперативные технологии, используемые для хирургического лечения многих и некоторых других гинекологических заболеваний органов малого таза;
- акушерства и гинекологии: клинику, диагностику, дифференциальную диагностику, основные методы лечения фоновых заболеваний тела матки.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Эпидемиология рака тела матки.
2. Этиология и патогенез изучаемой злокачественной опухоли.
3. Предраковые заболевания эндометрия: клиника, диагностика и их лечение.
4. Клиника рака тела матки.
5. Лабораторные и инструментальные методы диагностики рака эндометрия.
6. Современные методы лечения.
7. Особенности хирургического вмешательства при раке эндометрия I стадии.
8. Прогноз для пациенток, пролеченных по поводу рака тела матки.
9. Рецидивы и метастазы после специального лечения, их клиника и диагностика.
10. Профилактика рака тела матки, группы риска, подход к их формированию.

Задание для самостоятельной работы. Для успешного изучения темы студенту следует внимательно ознакомиться с содержанием учебно-методического пособия. В процессе его чтения необходимо записывать вопросы и замечания, которые можно выяснить в ходе дальнейшей работы с дополнительной литературой или на консультации с преподавателем. Решая ситуационные задачи, предложенные в качестве самоконтроля, с одной стороны, студент может адекватно оценить полученные ранее собственные знания, а с другой — продемонстрировать преподавателю их уровень, достигнутый в результате работы над учебным материалом.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О РАКЕ ТЕЛА МАТКИ

Впервые о раке тела матки (РТМ) упоминал выдающийся византийский врач Павел Эгинский в 657 г. н. э., утверждая, что эта опухоль наиболее часто встречается у женщины и не поддается хирургическому лечению. В XX в. этот метод стал основным в комплексе специальной терапии данной карциномы. На рис. 1 представлено анатомическое строение матки и расположенных рядом с ней внутренних половых органов.



Рис. 1. Внутренние половые органы

Стенка матки состоит из трех слоев: эндометрия, миометрия (мышца матки) и периметрия (серозная оболочка). Рак тела матки (термин заболевания по МКБ-10, код — C54) развивается из призматического эпителия (цилиндрического, железистого), который входит в состав эндометрия. Эта опухоль по гистотипу относится к эндометриальной аденокарциноме. Для обозначения РТМ используют также термины «рак эндометрия», «аденокарцинома тела матки» и «аденокарцинома эндометрия». Среди всех злокачественных опухолей тела матки рак составляет 94–96 %.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

РТМ в структуре онкологической заболеваемости женщин различных стран мира занимает 3–6-е ранговое место, а среди злокачественных опухолей женских половых органов — 1-е или 2-е место (в развитых странах — 1-е, развивающихся — 2-е, при этом в первом случае он встречается в 7–10 раз чаще). Ежегодно в мире данное заболевание диагностируется у 319 605 женщин, а умирает от него 76 155. В структуре злокачественных опухолей рак тела матки составляет около 2,3 %, смертности — 1 % (рис. 2).

Стандартизированный показатель заболеваемости РТМ в мире равен $8,2 \text{ } \text{‰}$. Самая высокая заболеваемость в Барбадосе ($34,1 \text{ } \text{‰}$), самая низкая — в Корее ($0,26 \text{ } \text{‰}$).

На рис. 3, 4 представлены стандартизированные показатели заболеваемости и смертности от РТМ в некоторых странах. Показатель смертности от РТМ в мире в среднем составляет $1,8 \text{ } \text{‰}$, варьируя от $0,4 \text{ } \text{‰}$ на Мальдивах до $6,5 \text{ } \text{‰}$ в Гуане.



Рис. 2. Заболеваемость РТМ в мире (GLOBOCAN, 2012)



Рис. 3. Смертность от РТМ в мире (GLOBOCAN, 2012)

Среди 174 стран мира Республика Беларусь по заболеваемости РТМ занимает 15-е место, по смертности — 21. С 1970 по 2013 гг. абсолютное число заболевших в Беларуси увеличилось в 7,8 раз (с 251 женщины до 1954). Наибольший рост заболеваемости (грубый интенсивный показатель) отмечен в двух возрастных группах: 60–64 года ($111,9 \text{ ‰}$) и 65–69 лет ($117,2 \text{ ‰}$), наименьший — у женщины до 45 лет (с 20 до 44 лет — от $0,3$ до $19,9 \text{ ‰}$). В структуре онкологической заболеваемости страны эта опухоль занимает 3-е место после рака кожи и молочной железы. В 2013 г. грубый интенсивный показатель заболеваемости составил $38,6 \text{ ‰}$, стандартизированный — $22,6 \text{ ‰}$. Аналогичные показатели смертности соответственно были равны

6,3 и 3,1 ‰/0000. В 2013 г. среди всех женщин с РТМ I–II стадии заболевания были выявлены в 86,9 % случаев, годовичная летальность составила 6,9 %. РТМ чаще встречается в Беларуси у городских женщин, чем у сельских, о чем свидетельствуют показатели заболеваемости, равные в первом случае 40,4 ‰/0000, а во втором — 32,5 ‰/0000.

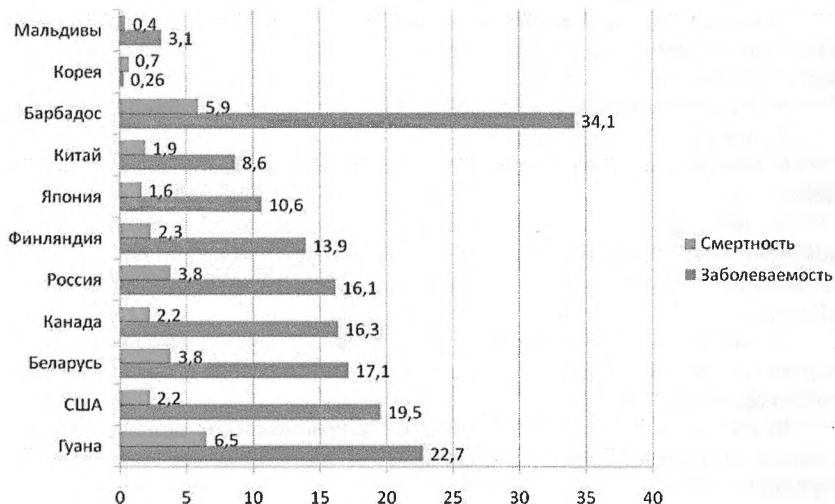


Рис. 4. Стандартизированный показатель заболеваемости и смертности от РТМ в некоторых странах (GLOBOCAN, 2012)

ЭТИОЛОГИЯ

Причина, приводящая к возникновению РТМ из призматического эпителия эндометрия, окончательно не известна, хотя большинство ученых считает, что основная роль в патогенезе этого заболевания принадлежит нарушению гормонального обмена и связана, в первую очередь, с гиперэстрогенией.

В настоящее время доказано, что в развитии рака эндометрия значимы также еще 26 факторов риска, из которых наиболее существенными являются: возраст; нарушение менструального цикла более 10 лет; большое (до 10) число выскабливаний слизистой оболочки матки из-за аномальных кровянистых выделений; множество аборт в анамнезе; длительность менструального цикла; количество апудоцитов и патологических митозов в эндометрии, а также величина митотического индекса и понижение содержания проонкогена bcl-2, экспрессия которого уменьшается при увеличении агрессивности злокачественного процесса.

С учетом этих факторов разработана концепция о группах риска, в которые входят женщины в возрасте старше 50 лет. Группы формируются в ре-

зультате селективного скрининга и наиболее значимы для гормонозависимого варианта РТМ. В них включают женщин, имеющих три и более факторов, наиболее значимых для развития аденокарциномы, указанных ниже:

1) хроническая ановуляция, протекающая с хронической гиперэстрогемией абсолютного или относительного характера;

2) высокая пролиферативная активность эпителия железистых и аденоматозных полипов у пациенток в пери- и постменопаузе, особенно в сочетании с патологией миометрия;

3) отсутствие половой жизни (более 10 лет) в репродуктивном возрасте;

4) эндокринное бесплодие;

5) раннее наступление менархе и поздняя, в возрасте старше 52 лет, менопауза;

6) генитальные заболевания и синдромы (миома матки, генитальный эндометриоз, поликистозные яичники, нейрообменно-эндокринный синдром, гормонально-активные опухоли яичников, гиперпластические процессы эндометрия);

7) экстрагенитальные заболевания: сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца и патология гепатобилиарной системы;

8) длительный (более 10 лет) приём эстрогенов (без дополнительного назначения прогестагенов) при проведении заместительной гормональной терапии;

9) нарушения, связанные с длительным приёмом комбинированных оральных контрацептивов (КОК), содержащих большое количество эстрогенов;

10) эстрогенный тип кольпоцитологической реакции в постменопаузе;

11) поздняя (после 30 лет) первая беременность;

12) роды крупным (масса новорожденного более 4 кг) плодом в анамнезе;

13) отягощённая наследственность по раку органов репродуктивной системы, молочной железы и толстой кишки;

14) злокачественные опухоли органов репродуктивной системы и толстой кишки в анамнезе женщины;

15) высококалорийная диета с повышенным содержанием жиров;

16) длительный приём тамоксифена при лечении рака молочной железы;

17) курение;

18) пожилой возраст (старше 60 лет).

Для формирования групп риска женщины, проживающих в Беларуси, существенное значение имеют следующие факторы:

1) раннее менархе и поздняя (старше 50 лет) менопауза;

2) отсутствие половой жизни (более 10 лет);

3) отсутствие беременности (бесплодие) и родов (нерожавшие);

4) роды крупным (массой более 4 кг) плодом;

5) кровянистые выделения из половых путей, кровотечения, а также эстрогенный тип кольпоцитогаммы у женщины в постменопаузе;

6) дисгормональные заболевания женских половых органов (миома матки, синдром поликистозных яичников);

7) все клинические проявления гиперэстрогении (абсолютной или относительной);

8) экстрагенитальная патология (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца);

9) длительное воздействие малых доз ионизирующего излучения, имеющих место у лиц определенных профессий (врачи-радиологи, рентгенологи) и женщин, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами (Чернобыльская зона).

Из всех перечисленных факторов наиболее значимы ожирение и сахарный диабет, хотя в последнее время самые агрессивные формы РТМ чаще стали диагностироваться у худых женщин. Несмотря на это, при формировании групп риска по карциноме эндометрия, следует учитывать два указанных выше заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ

Канцерогенез РТМ, как и любого другого злокачественного образования, представляет собой многоступенчатый процесс накопления различных генетических повреждений, приводящих к нарушениям регуляции клеточного цикла, апоптоза, утрате способности клеток к полной дифференцировке и тесно связанных с инвазивным ростом опухоли, развитием ангиогенеза и ее метастазированием.

Большинство исследователей считают, что РТМ относится к гормонозависимым заболеваниям, в патогенезе которых основная роль принадлежит абсолютной либо относительной гиперэстрогении. Патологическая пролиферация призматического эпителия эндометрия, приводящая к злокачественному процессу, может быть обусловлена как общей, так и местной гиперэстрогенией, которая возникает при нарушении овуляции любой этиологии. Чаще наблюдается довольно высокая абсолютная секреция эстрогенов фолликулами яичников. Увеличение уровня эстрогенов бывает также в случае недостаточного антиэстрогенного влияния прогестерона (встречается при атрезии фолликула).

Механизмы, приводящие к развитию гиперэстрогении, а в последующем и к РТМ, представлены:

1) ановуляцией в репродуктивном периоде и менопаузе;

2) гиперплазией тека-ткани яичников;

3) ожирением и метаболизацией в жировой ткани андростендиола в эстрон.

В 1972 г. проф. Я. В. Бохман выделил и подробно описал два патогенетических варианта РТМ. Первый (I — гормональный) патогенетический вариант встречается у 60–70 % пациенток, второй (II — негормональный, или автономный) — у 30–40 %, которые соотносятся по количеству заболевших

женщин как 2:1, хотя в последнее время отмечен рост автономного варианта. Краткая характеристика обоих вариантов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Признаки двух патогенетических вариантов РТМ

Признак	Патогенетические варианты	
	первый (I)	второй (II)
Менструальная функция	Кровянистые выделения или ановуляторное маточное кровотечение в анамнезе	Нет кровотечений
Генеративная функция	Снижена, бывает бесплодие	Не нарушена
Возраст наступления менопаузы	После 50 лет	До 50 лет
Тип гистопатологической реакции в постменопаузе	Эстрогенный	Атрофический или переходный
Морфологическое состояние яичников	Гиперплазия стромы (текстани), синдром склерозированных и поликистозных яичников, Феминизирующие опухоли	Фиброзные изменения
Характеристика эндометрия в соскобах слизистой полости матки, выполненных ранее	Гиперпластические процессы, полипы	Атрофические изменения или нормальный эндометрий
Гистотип РТМ	Эндометриоидная аденокарцинома (I тип)	Неэндометриоидная аденокарцинома (II тип)
Онкоген p53	Без мутаций	Имеются мутации
Состояние миометрия	Лейомиома, аденомиоз	Без особенностей
Ожирение	Имеется у большинства пациентов	Отсутствует или встречается редко
Сахарный диабет	Имеется у большинства пациентов	Отсутствует или бывает редко
Гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца	Имеется у большинства пациентов	Отсутствует или встречается редко
Прогноз	Благоприятный	Сомнительный или неблагоприятный

Первый патогенетический вариант встречается чаще у женщин более молодого возраста, второй — у более пожилого. Поскольку продолжительность жизни женщин Беларуси увеличивается, то растет и число случаев РТМ, имеющих второй патогенетический вариант.

Установлено, что моделировать действие эстрогенов на клеточном уровне способны также и тиреоидные гормоны. Их дисбаланс может также приводить к ановуляции, что в свою очередь активирует процессы пролиферации в эндометрии.

Увеличение в крови уровня кортизола снижает противоопухолевую защиту, способствуя таким образом развитию РТМ. Стресс в отдельных случаях приводит к возникновению злокачественного процесса в эндометрии. На первом этапе при его наличии развивается нейрообменно-эндокринный синдром, на фоне которого усиливаются пролиферативные процессы в железистом эпителии эндометрия.

В последние годы установлена определенная роль в патогенезе РТМ апудоцитов — клеток диффузной нейроэндокринной системы, или АПУД-системы. При наличии в эндометрии пациенток апудоцитов снижается его пролиферативная активность в 1,5–2 раза, по сравнению с теми женщинами, у которых эти клетки отсутствуют.

К клинко-генетическим признакам РТМ в настоящее время относят: отягощенный семейный анамнез, вертикальную передачу заболевания, наличие в семье первично-множественных опухолей, молодой возраст у родственниц, имеющих РТМ, менее агрессивное течение опухолевого процесса и наличие наследственного синдрома Линча II типа. Последний представлен четырьмя злокачественными опухолями: раком толстой кишки без полипоза, раком яичников, тела матки и молочной железы. Злокачественный процесс в перечисленных органах возникает в результате генеративных мутаций одного из пяти генов: MLH1, MSH2, MSH3, PMS1 и PMS2, участвующих в репарации неправильно спаренных нуклеотидов ДНК. В этом случае риск развития рака толстой кишки составляет 39–54 %, а рака тела матки — 30–61 %. РТМ при синдроме Линча II развивается в возрасте до 40 лет, что свидетельствует о необходимости проводить дополнительное обследование толстого кишечника и молочных желез у молодых женщин с наличием злокачественного процесса в эндометрии.

При раке эндометрия в 10–20 % случаев обнаружены мутации онкогена K-RAS2 и суперэкспрессия гена BRCA1, которые чаще встречаются при злокачественном процессе с метастазами. Изучение апоптоза в нормальном, гиперплазированном эндометрии и пораженном РТМ по показателю экспрессии онкопротеина bcl-2 позволило установить, что именно при наличии злокачественной опухоли его экспрессия повышена. Суперэкспрессия bcl-2 способствует замедлению процессов апоптоза, и следовательно, дальнейшему развитию ракового процесса.

Роль вируса папилломы человека в возникновении РТМ пока не установлена, хотя в отдельных работах описано присутствие его высокоонкогенных штаммов в призматическом эпителии эндометрия.

ФОНОВЫЕ И ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

РТМ, как и все злокачественные опухоли гениталий, имеет фоновые заболевания, к которым относятся железистая гиперплазия эндометрия без атипии и полипы. Гиперплазия встречается в двух видах: простая и сложная (рис. 5). Клиника, диагностика и лечение фоновых заболеваний изучаются на кафедре акушерства и гинекологии БГМУ.

Полипы — это ограниченные разрастания базального слоя эндометрия, расположенные в полости матки. Они делятся на функциональные и базальные и представлены 7 типами, такими как: железистый полип эндометрия функционального типа, железистый полип эндометрия базального типа, пролиферирующий железистый полип, аденоматозный полип, железисто-фиб-

розный полип, аденомиоматозный полип и стромальный эндометриальный полип (рис. 6).

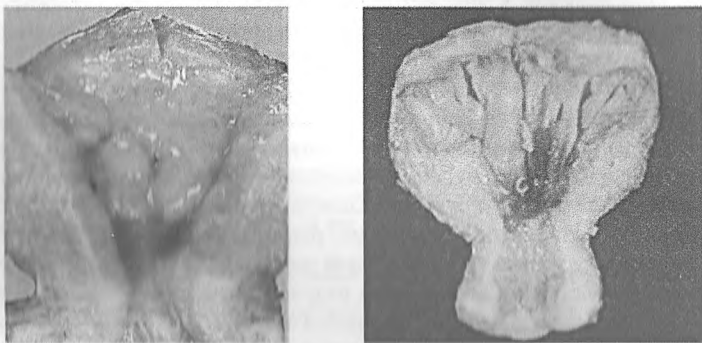


Рис. 5. Доброкачественная гиперплазия эндометрия

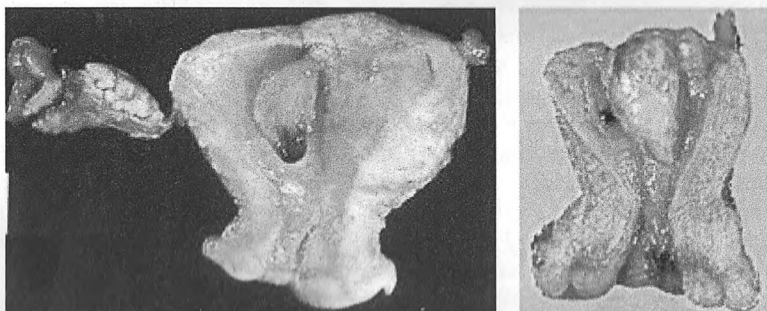


Рис. 6. Полипы эндометрия в удаленных матках

РТМ, протекая бессимптомно, может быть случайной находкой при фоновых заболеваниях. Так, при простой гиперплазии его находят в 1 % случаев, сложной — в 3–8 %, полипе — в 2–5 %. Эти данные свидетельствуют о необходимости серьезного отношения к фоновым заболеваниям.

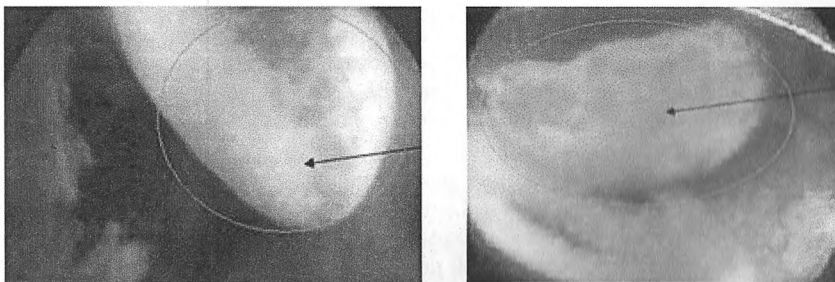


Рис. 7. Полипы эндометрия при гистероскопии

К предраковым заболеваниям, встречающимся в эндометрии, относится атипичская гиперплазия эндометрия (простая и сложная), которая также имеет, согласно МКБ–10, еще одно название — аденоматозная гиперплазия, или, кратко, аденоматоз. По аналогии с цервикальной интраэпителиальной неоплазией предраковый процесс в эндометрии в последние годы переименован в EIN (эндометриальная интраэпителиальная неоплазия). Он имеет I, II и III степени тяжести.

В 2000 г. ВОЗ усовершенствовала морфологическую классификацию гиперплазии эндометрия и выделила следующие группы:

1) доброкачественная гиперплазия эндометрия (заменяет простую и сложную гиперплазию);

2) эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (EIN), или атипичская гиперплазия, наличие которой увеличивает риск появления РТМ в 45 раз.

Диагноз фонового и предракового заболеваний устанавливается только после морфологического исследования. При этом основным методом является гистология, а цитология — лишь ориентировочным. Пациентки в большинстве случаев, при наличии изменений в эндометрии, жалоб не предъявляют, но иногда их все же беспокоят межменструальные кровянистые выделения или кровотечения из половых путей, которые могут встречаться в любом периоде жизни женщины. Более того, гиперпластические процессы в эндометрии в отдельных случаях способны привести к развитию анемии у женщины. Болевой синдром при данной патологии, как правило, отсутствует. Диагноз ставится с помощью экоскопии, аспирационной биопсии, гистероскопии и отдельного диагностического выскабливания слизистой полости матки и цервикального канала. Только гистологическое исследование удаленной ткани позволяет поставить окончательный диагноз.

Основным методом лечения EIN служит хирургический метод в объеме гистерэктомии I типа, при этом вопрос о сальпигоофорэктомии решается индивидуально и зависит от возраста женщины. В случае отказа пациентки от удаления матки можно провести лечение гормонами (гестагены, андрогены, антиэстрогены, агонисты релизинг-гормона, антигонадотропины) или путем абляции гиперплазированного эндометрия (разрушение всего слоя эндометрия электрическим током, лазерным излучением или путем криодеструкции). Из гормональных препаратов наиболее часто назначают гестагены: 17 оксипрогестерон капронат (Ментен), медроксипрогестерон ацетат (Депостат), гестерон капронат (Депостат).

При полипах производят их удаление из полости матки через цервикальный канал путем резектоскопии — оперативного вмешательства, выполняемого под эндотрахеальным наркозом. Гистерэктомию в данном случае выполняют только по определенным показаниям при наличии сопутствующих заболеваний, таких как опухоль яичников или миома матки.

КЛИНИКА

У женщин, страдающих РТМ, отмечены следующие симптомы, связанные с наличием опухоли в полости матки:

1. Бели (жидкие, водянистые), появляющиеся после физических нагрузок — наиболее ранний признак, на который пациентки и врачи редко обращают внимание.

2. зуд наружных половых органов за счет выделений из влагалища.

3. Аномальные маточные кровотечения в репродуктивном периоде, проявляющиеся:

- кровянистыми выделениями между менструациями (метроррагии);
- длительными месячными (меноррагии);
- обильными месячными (гиперполименорея);
- выделениями в виде «мясных помоев».

4. Кровянистые выделения или кровотечения в постменопаузе, которые являются основным симптомом РТМ и заставляют женщин сразу же обращаться к врачу.

5. Гнойные выделения из половых путей, возникающие чаще всего при пиометре.

6. Боли, которые бывают двух видов:

- ноющие, внизу живота и пояснице с иррадиацией в нижние конечности в связи с метастазами в лимфатических узлах или в результате сдавления нервных стволов опухолевыми инфильтратами;

- схваткообразные, также внизу живота и над лобком, связанные с наличием, в связи с непроходимостью цервикального канала, гематометры, пиометры или серозометры, которые встречаются очень редко.

7. Нарушение функции смежных органов при прорастании опухоли в слизистую мочевого пузыря и/или прямой кишки, о чем свидетельствует появление кала и/или мочи из влагалища, так как образуются ректовагинальная и/или везиковагинальная фистулы.

Поскольку РТМ возникает у большинства женщин в возрасте 60 лет и старше, то преобладающим ранним клиническим симптомом этого заболевания служат кровянистые выделения из половых путей в постменопаузе, встречающиеся у 70–90 % пациенток. Пациентки в такой ситуации, как правило, обращаются к врачу сразу, поэтому начальные стадии РТМ (в основном I) диагностируются в 75–80 % случаев.

При наличии запущенных стадий РТМ появляются признаки интоксикации: повышение температуры тела, похудение, слабость. При метастатическом поражении печени, легких, головного мозга и костей скелета наиболее часто возникает клиническая картина, соответствующая заболеваниям этих органов и систем.

Особенно сложно поставить диагноз РТМ у женщин молодого возраста, поскольку кровянистые выделения из половых путей врачи иногда расценивают как ановуляторные кровотечения, связанные с нарушением функции

яичников. Если эти пациентки страдают еще и ожирением и/или бесплодием, то до начала гормонального лечения им необходимо обязательно исключить наличие рака в эндометрии. Допускаются ошибки врачами и в группе женщин, находящихся в пременопаузе, так как существует мнение, что обильные кровянистые выделения из половых путей в этот период не могут быть признаком рака. Следует помнить, что для пременопаузы характерны более короткие и менее обильные менструальноподобные выделения крови. Наличие обильных кровянистых выделений в отдельных случаях у таких женщин свидетельствует именно о наличии рака тела матки.

В 5 % случаев РТМ может протекать бессимптомно, что затрудняет его своевременную диагностику и приводит в дальнейшем к развитию запущенного злокачественного процесса. Отсутствие клинических симптомов характерно в основном для неэндометриоидной аденокарциномы, протекающей более злокачественно.

Согласно данным Я. В. Бохмана, существует три последовательных этапа развития злокачественного процесса в теле матки. I этап — от появления инвазивной карциномы до глубокого прорастания в миометрий. Опухоль может расти как медленно, так и быстро. В первом случае чаще диагностируется высокодифференцированный рак. При быстром росте аденокарциномы встречается другая степень дифференцировки опухоли — низкая, и неэндометриоидные раки, которые обычно начинаются и протекают бессимптомно. II этап — от глубокой инвазии до местно-регионарного распространения. После разрушения мышечного слоя и субсерозно расположенных лимфатических сплетений начинается процесс метастазирования по лимфатическим сосудам с образованием вторичных опухолевых очагов в регионарных лимфатических узлах. В данной ситуации злокачественность опухоли возрастает, и автономность ее нарушается. III этап — от прорастания серозной оболочки матки до лимфогенной или имплантационной диссеминации (в регионарные или отдаленные лимфатические узлы, а также по брюшине с появлением асцита, метастазов в яичниках, трубах или большом сальнике) (рис. 8).

В зависимости от биологических свойств опухоли, связанных, в первую очередь, с ее гистотипом, степенью дифференцировки, а также с наличием гиперэстрогении, которая свидетельствует о благоприятном прогнозе, выделяют три вида клинического течения РТМ:

1. Медленное — сравнительно благоприятное, для которого в большинстве случаев характерно наличие нарушения жирового и углеводного обменов (связано с гиперэстрогенией), длительных, скудных кровянистых выделений из половых путей, эндометриоидной аденокарциномы с высокой степенью дифференцировки и поверхностной инвазией в миометрий, а также отсутствие лимфогенных метастазов.

2. Неблагоприятное клиническое течение, при котором у пациентки нет обменно-эндокринных нарушений или они выражены нечетко. Для этого вида течения характерна глубокая инвазия опухоли в миометрий, наличие эндометриоидной умеренно дифференцированной аденокарциномы. В этом

случае имеют место метастазы в лимфатических узлах и во влагалище (чаще всего под уретру), а также могут встречаться опухолевые инфильтраты в параметральной клетчатке с одной или с обеих сторон.

3. Острое — крайне неблагоприятное клиническое течение. При таком течении РТМ опухолевый процесс трудно дифференцировать от рака яичников, поскольку имеет место «овариальный тип» метастазирования, что подтверждает наличие метастазов в брюшине, яичниках, большом сальнике, и асцит, а иногда и плеврит. Подобный злокачественный процесс наблюдается при низкодифференцированной эндометриальной аденокарциноме, но, в основном, эта симптоматика характерна для различных гистотипов неэндометриального РТМ, который встречается довольно редко и может протекать без кровянистых выделений из половых путей в постменопаузе, то есть бессимптомно.

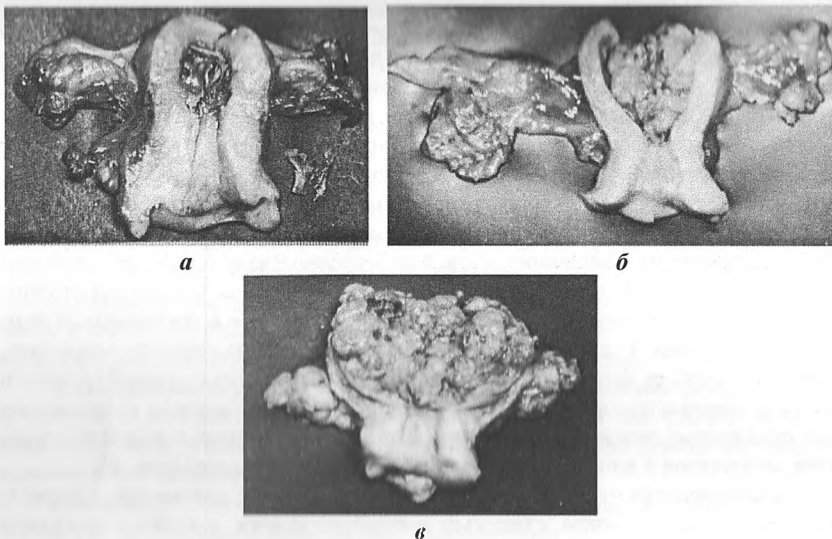
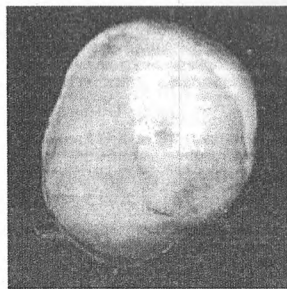
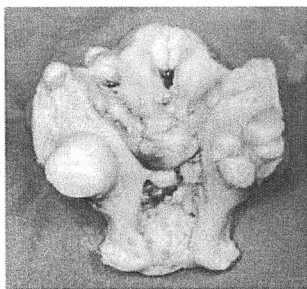


Рис. 8. Этапы развития злокачественного процесса в теле матки:
а — I этап; б — II этап; в — III этап

Существует целый ряд заболеваний, на фоне которых развивается РТМ. В этих случаях преобладают симптомы не карциномы эндометрия, а сопутствующих заболеваний. Если пациентка не обследована в полном объеме, то злокачественный процесс в полости матки можно выявить только после получения гистологического исследования удаленного органа. К таким заболеваниям, в первую очередь, относятся миома матки и феминизирующие опухоли яичников (гранулезоклеточные опухоли взрослого типа, текома, опухоль из клеток Сертоли-Лейдига и гинандробластома). Чаще всего с РТМ сочетается миома матки (16,2–64 %) (рис. 9).



а *б*
 Рис. 9. Заболевания, сочетающиеся с РТМ:
а — миома; *б* — текома яичника

Поэтому перед операцией по поводу доброкачественной опухоли миометрия или образования в яичниках в обязательном порядке надо сделать раздельное диагностическое выскабливание слизистой полости матки, обратив особое внимание на область дна, рогов и цервикального канала. В случае обнаружения карциномы эндометрия пациентку следует направить для лечения в онкологическое учреждение.

Наличие сопутствующего заболевания у пациенток, страдающих РТМ, коррелирует с патогенетическим вариантом опухоли (табл. 2).

Таблица 2

Сопутствующие заболевания, сочетающихся с аденокарциномой тела матки

Изменения в организме пациентки	Первый патогенетический вариант	Второй патогенетический вариант
Хроническая гиперэстрогения	+	-
Нарушение жирового обмена (ожирение)	+	±
Нарушение углеводного обмена	+	±
Ановуляторные маточные кровотечения	+	-
Бесплодие	+	-
Поздняя менопауза (после 50 лет)	+	-
Гиперплазия тека-ткани яичников	+	-
Феминизирующие опухоли яичников	+	-
Миома	+	-
Эндометриоз	+	-
Гиперплазия эндометрия	+	-
Полип эндометрия	+	-
Сахарный диабет	+	±
Гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца	+	±

Наиболее часто РТМ развивается при ожирении (риск выше в 2,5–4,5 раза), отсутствие родов в анамнезе (риск выше в 2–3 раза) и поздней менопаузе в 50–52 года и старше (риск выше в 2,0–4,5 раза).

ПУТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Существуют три варианта путей метастазирования РТМ:

1. Лимфогенный путь. Регионарными лимфатическими узлами являются узлы таза и группа парааортальных (поясничных) лимфатических узлов. Этот вариант метастазирования злокачественного процесса — основной. Распространение РТМ зависит от глубины инвазии карциномы в миометрий, размеров опухоли, степени ее дифференцировки и от локализации рака в полости матки. При высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциноме вероятность поражения лимфатических узлов составляет 3 %, умереннодифференцированной — 9 %, низкодифференцированной — 18 %. Если опухоль имеет размеры до 2 см, то вероятность наличия метастазов в тазовых лимфатических узлах не превышает 4 %, более 2 см — 15 %, а при поражении злокачественным процессом всей полости матки — 32 %. В случаях инвазии опухоли менее $\frac{1}{2}$ мышечного слоя риск появления метастазов в лимфатических узлах таза составляет 5 %, при прорастании более половины мышечного слоя матки — 25 %. Максимальный процент риска развития метастазов в лимфатических узлах таза равен 32 % в том случае, если имеет место прорастание карциномой серозного слоя матки, т. е. отмечается выход РТМ за пределы органа. При метастатическом поражении тазовых узлов у 50–70 % пациенток возможно развитие ракового процесса в парааортальных лимфатических узлах. При отсутствии метастазов в лимфатических узлах таза только у 2 % пациенток диагностируется поражение поясничных лимфатических узлов. Повышают риск появления метастазов в лимфатических узлах такие факторы, как переход опухоли на шейку матки (метастазы в тазовых лимфатических узлах в этом случае составляют 15 %, парааортальных — 30 %), поражение придатков матки и брюшины (соответственно 32 и 20 %) и наличие раковых клеток в перитонеальных смывах (соответственно 25 и 19 %). Для РТМ, локализованного в дне органа, чаще характерны метастазы в парааортальных лимфатических узлах, а при расположении злокачественного процесса в средней и нижней трети полости матки — в тазовых.

2. Имплантационный путь метастазирования, или распространение на соседние органы, возникает тогда, когда карцинома прорастает серозную оболочку матки. В этом случае опухоль переходит на трубы, яичники, петли кишечника и мочевой пузырь. Через маточные трубы, даже ранее перевязанные, раковые клетки могут проникать в брюшную полость и тогда появляются метастазы по брюшине и в большом сальнике. Имплантационное метастазирование в большей степени характерно для серозного и светлоклеточного раков. У 29,9 % пациенток, страдающих РТМ, имеют место пролиферативные изменения в яичниках: метастазы диагностируются в 9,5 % случаев, гиперплазия эндометрия — в 11,6 %, поликистоз — в 6,8 %, доброкачественные опухоли — в 2 %. У каждой десятой женщины при верифицированной аденокарциноме в полости матки имеет место высокий риск наличия метастазов в яичниках, что до операции можно определить с помощью онкомаркера СА-125.

3. Гематогенный путь — самый поздний, возникает тогда, когда РТМ имеет III или IV стадию, и опухоль уже проросла кровеносные сосуды матки. В этом случае появляются метастазы в легких, печени, головном мозге и костях. В последнем случае вторичный опухолевый процесс локализуется чаще всего в теле подвздошной кости и поясничном отделе позвоночника. Однако при гематогенном распространении, что установлено при аутопсии 423 женщин, могут быть поражены и другие органы (рис. 10). О наличии отдаленных метастазов свидетельствует повышение температуры тела, слабость, желтушность кожных покровов, боли в правом подреберье, пояснице, одышка, кашель и головная боль. Наиболее часто вторичный опухолевый процесс при гематогенном метастазировании возникает в легких (27,2 %) с поражением плевры и наличием плеврита, печени (28,6 %) и в костях скелета (8,7 %).

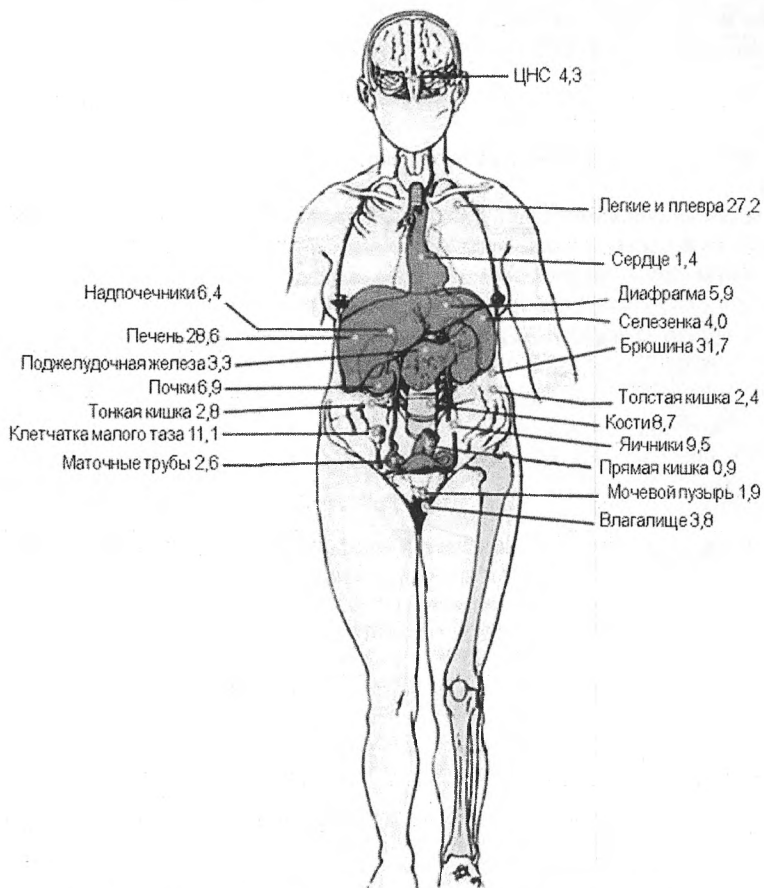


Рис. 10. Частота метастазов при РТМ по данным вскрытий (%)

ДИАГНОСТИКА

Для верификации диагноза РТМ необходимо использовать, кроме сбора анамнеза, комплекс диагностических методов, чтобы определить причину кровянистых выделений из половых путей в постменопаузе и установить или исключить наличие опухоли в органе.

При сборе анамнеза необходимо уточнить состояние менструальной и генеративной функций, включающих время появления менархе, длительность репродуктивного периода, перенесенные заболевания, обратив особое внимание на маточные кровотечения, уточнить время их наступления и оценить особенности течения постменопаузального периода. При осмотре пациентки необходимо решить вопрос о наличии у нее ожирения (по данным индекса массы тела), сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Индекс массы тела (*ВМІ*) рассчитывается по формуле

$$ВМІ = \frac{m}{h^2},$$

где *m* — масса тела человека (в килограммах), а *h* — рост человека (в метрах).

Согласно рекомендации ВОЗ, различают следующие значения *ВМІ*:

- 16 и менее — выраженный дефицит массы тела;
- 16–18,5 — недостаточная (дефицит) масса тела;
- 18,5–25 — норма;
- 25–30 — избыточная масса тела (предожирение);
- 30–35 — ожирение I степени;
- 35–40 — ожирение II степени;
- 40 и более — ожирение III степени (морбидное).

Физикальное обследование и методы лабораторной диагностики РТМ включают:

- общий осмотр пациентки;
- пальпацию молочных желез, лимфатических узлов (надключичных, парааортальных и паховых) и органов брюшной полости;
- перкуссию и аускультацию легких, живота;
- осмотр женских половых органов (в зеркалах, вагинально, ректовагинально);
- взятие мазка для цитологического исследования из экзо- и эндоцервикса;
- аспирационную биопсию из полости матки;
- общий анализ крови, мочи;
- биохимический анализ сыворотки крови;
- определение показателей коагулограммы;
- оценку функции внешнего дыхания;
- определение онкомаркера СА-125.

Неинвазивные методы диагностики РТМ представлены:

– эхоскопией органов брюшной полости, таза, забрюшинного пространства, надпочечных и паховых лимфатических узлов и вен нижних конечностей;

- рентгенографией легких;
- КТ органов брюшной полости (по показаниям);
- МРТ органов таза (по показаниям);
- колоноскопией (по показаниям);
- внутривенной урографией (по показаниям);
- цистоскопией (по показаниям);
- скенированием костей скелета (по показаниям);
- ПЭТ (по показаниям).

К одному из основных методов диагностики рака эндометрия относится эхоскопия, которая позволяет определить размер злокачественной опухоли, ее форму, структуру, локализацию, глубину инвазии в миометрий, а также установить переход РТМ на шейку, яичники, брюшину, покрывающую таз, большой сальник и выявить наличие метастазов в органах брюшной полости, забрюшинном пространстве (регионарные лимфатические узлы), а также по париетальной и висцеральной брюшине.

При эхоскопии используют три вида датчиков: абдоминальный, вагинальный и ректовагинальный. Каждый из них дает определенную информацию об органах таза, брюшной полости и забрюшинного пространства. Для изучения матки и придатков лучше использовать вагинальный датчик. Для осмотра органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов следует применять абдоминальный датчик. В тех случаях, когда невозможен осмотр гениталий через влагалище, нужно использовать ректальный датчик, который позволяет оценить состояние женских половых органов, расположенных в тазу. Показанием к трансректальному УЗИ служат: кровотечение с гноевидными выделениями из распадающейся опухоли, сужение преддверия влагалища, аномалии развития половых органов, заращение влагалища, наличие перегородки в нем и девственной плевы.

Все изменения, характерные для РТМ, диагностируемые при эхоскопии, можно разделить на четыре группы:

1. Увеличение размеров М-эха (в постменопаузе > 4 мм, в репродуктивном периоде в зависимости от фазы менструального цикла: в лютеиновую > 16–17 мм, в фолликулиновую > 7–12 мм).

2. Строение опухоли: неоднородность внутренней структуры образования; неровность контуров; более высокая эхогенность опухолевой ткани, чем у миометрия; большие размеры опухоли; наличие в новообразовании жидкостных включений (рис. 11).

3. Глубина инвазии злокачественной опухоли в миометрий, что весьма значимо для стадирования РТМ. Для РТМ IA стадии характерно поражение эндометрия или инвазия рака до половины мышечного слоя; при РТМ IB стадии опухоль занимает половину миометрия или более. На эхограмме так-

же можно обнаружить отсутствие четких контуров матки при переходе опухоли на смежные органы.

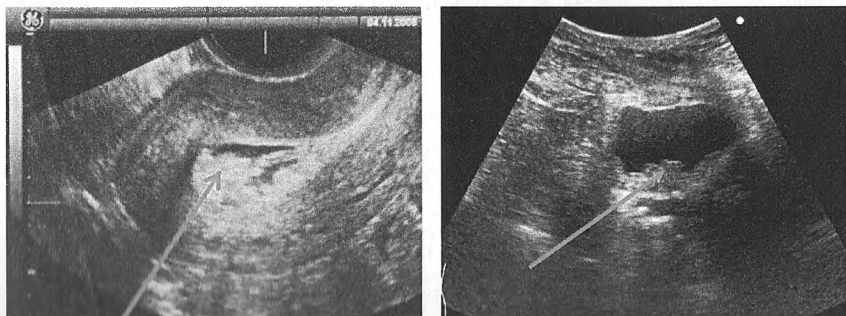


Рис. 11. Эхограммы при раке эндометрия

4. Наличие внутриопухолевого кровотока у 90 % пациенток при доплерографии. При РТМ в опухоли встречается три вида кровотока: 1) «бедный» — имеется до 4 сосудистых локусов; 2) «средний» — до 5–8 локусов; 3) «выраженный» кровоток > 8 локусов (рис. 12).

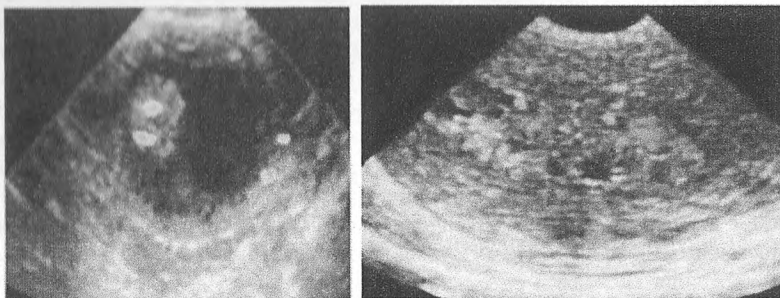


Рис. 12. Эхограммы (доплеровское картирование) при РТМ

Современная эхоскопия органов брюшной полости и таза состоит из четырех этапов. На I этапе проводится трансабдоминальное сканирование органов брюшной полости и таза; на II — трансвагинальное УЗИ таза; на III — цветное доплеровское картирование (выявление сосудов в опухоли); на IV — доплерография (определение параметров гемодинамики в сосудах опухоли и маточных артериях).

Информативность сонографии у обследуемых женщин для диагностики РТМ различных возрастных групп разная. Совпадение диагнозов наиболее часто имеет место у пациенток, находящихся в постменопаузе, и составляет 97,1 %; в перименопаузе — 56,8 %; а в репродуктивном возрасте — 48,3 %. Эхоскопия позволяет диагностировать метастазы в большом сальнике, печени, селезенке, лимфатических узлах таза, брюшной полости, паховых, под-

мышечных и надключичных лимфатических узлах, а также выявить небольшие метастазы, расположенные на брюшине, покрывающей органы таза и брюшной полости.

Для цитологической верификации РТМ в амбулаторных условиях применяют метод аспирационной биопсии, для чего используют зонды отечественного производства (рис. 13).

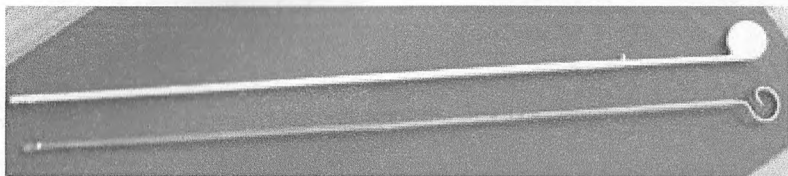


Рис. 13. Зонды аспирационные с пластмассовым и металлическим переходником

Содержимое из полости матки берется в асептических условиях этим зондом, а затем полученный материал наносится на несколько стекол. На рис. 14 представлена техника выполнения манипуляций аспирационным зондом.

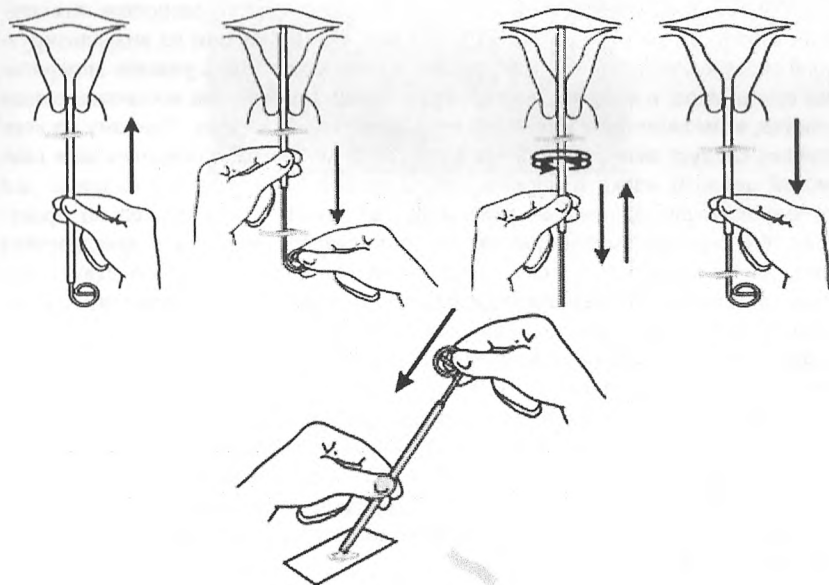


Рис. 14. Техника выполнения манипуляции аспирационным зондом

В Беларуси создан также аспирационный зонд с переходником, с помощью которого можно взять из полости матки большее количество содержимого (рис. 15).

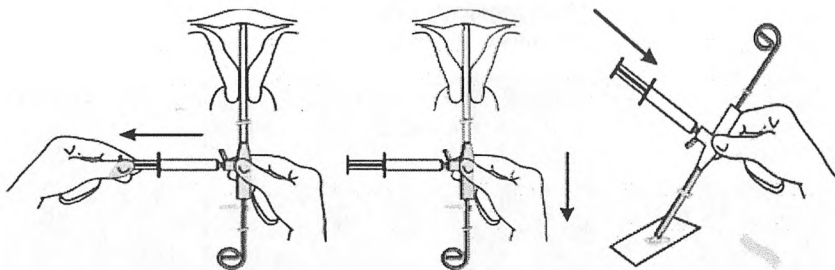


Рис. 15. Техника выполнения манипуляции аспирационным зондом с переходником

Обнаружение в полученном аспирате раковых клеток может свидетельствовать не только о наличии РТМ, но и о злокачественной опухоли в маточной трубе, которая встречается крайне редко.

Инвазивные методы диагностики рака эндометрия включают:

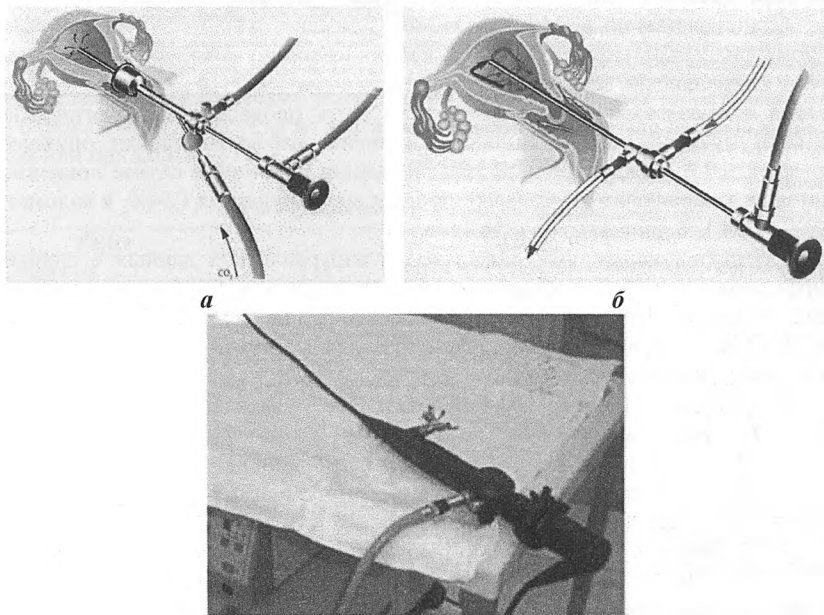
- гистероскопию с прицельной биопсией;
- раздельное выскабливание слизистой цервикального канала и слизистой полости матки.

С помощью гистероскопии можно обнаружить место расположения опухоли в полости матки. Однако только прицельной биопсии из визуализируемого образования недостаточно, поскольку это может быть участок гиперплазии или полипа, а аденокарцинома будет локализоваться на малоизмененном участке, возможно даже в области атрофичного эндометрия. Поэтому во всех случаях следует выполнять раздельное диагностическое выскабливание слизистой полости матки и цервикального канала (последнее необходимо для уточнения перехода рака на цервикальный канал). Надо тщательно проверить оба рога и дно матки, так как на этих участках чаще всего локализуется опухоль, видимая не во всех случаях при гистероскопии. Существует три вида гистероскопий: газовая (полость матки заполняется стерильным углекислым газом), жидкостная (для заполнения матки используются различные стерильные жидкости) и «офисная». Последняя выполняется обычно в амбулаторных условиях. Газовую и жидкостную гистероскопию можно проводить как в условиях стационара, так и амбулаторно (рис. 16).

Цитоскопию, колоноскопию, внутривенную урографию, а также КТ и МРТ органов брюшной полости и таза, ПЭТ и сцинтиграфию костей скелета следует проводить только при наличии определенных показаний и, в первую очередь, при подозрении на прорастание опухоли в эти органы или на наличие метастазов.

Онкомаркеров, специфичных для РТМ, до настоящего времени не существует. Однако установлено, что при раке эндометрия в крови может быть повышено содержание СА-125. У 87 % женщин с увеличенным содержанием этого маркера встречаются метастазы опухоли в лимфатических узлах и/или яичниках. Если уровень СА-125 увеличен до начала лечения и снизился после его окончания до нормы, то целесообразно использовать этот показатель

для мониторинга и в дальнейшем. При РТМ у пациенток в 1,8 раза также повышен уровень онкомаркера НСЕ, который продуцируют клетки нейроэндокринной системы (АПУД-системы).



а *б*

в

Рис. 16. Гистероскопы:

а — для газовой гистероскопии; *б* — для жидкостной; *в* — для «офисной»

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

РТМ следует отличать от таких заболеваний яичников, тела и шейки матки, как:

- 1) эндофитная форма рака шейки матки с переходом на тело;
- 2) полип цервикального канала;
- 3) полип эндометрия;
- 4) доброкачественная гиперплазия эндометрия;
- 5) эндометриальная интраэпителиальная неоплазия;
- 6) миома матки;
- 7) саркома матки;
- 8) рак яичников с переходом на тело матки;
- 9) рак верхней трети влагалища;
- 10) рак маточной трубы;
- 11) рак сигмовидной кишки с прорастанием в тело матки;
- 12) рак мочевого пузыря.

КЛАССИФИКАЦИИ

Для РТМ существует три классификации, рекомендуемые ВОЗ: две — для определения стадии (TNM и FIGO), одна — морфологическая.

Стадирование по TNM и FIGO (2009) применимо по отношению ко всем эндометриальным карциномам и к карциносаркоме, которую в последнее время американские специалисты стали причислять к РТМ. Для определения стадии в обязательном порядке должна быть проведена гистологическая верификация диагноза с указанием степени дифференцировки опухоли. Согласно 10-й Международной классификации болезней в случае локализации рака в перешейке опухольевый процесс маркируют как C54.0, в эндометрии — C54.1, в дне матки — C54.3.

Стадирование по FIGO основано на хирургических данных и данных морфологического исследования удаленного органа, а TNM — на клинической и/или патологоанатомической классификации. При написании стадии по FIGO используют римские цифры и заглавные буквы, по TNM — арабские цифры и прописные буквы.

Стадирование РТМ по TNM и FIGO (ВОЗ, 2009) (табл. 3):

- *T* — *первичная опухоль*;
- TX — первичная опухоль не может быть оценена;
- T0 — отсутствие данных о первичной опухоли;
- Tis — карцинома *in situ* (преинвазивная карцинома);
- T1 (FIGO — I) — опухоль ограничена телом матки;
- T1a (FIGO — IA) — опухоль ограничена эндометрием или прорастает менее половины толщи миометрия;
- T1b (FIGO — IB) — опухоль прорастает в миометрий на половину толщи или более;
- T2 (FIGO — II) — опухоль прорастает в строму шейки матки, но не распространяется за пределы матки;
- T3 и/или N1 (FIGO — III) — очаговое и/или региональное распространение;
- T3a (FIGO — IIIA) — опухоль прорастает в серозную оболочку тела матки или в придатки (непосредственное распространение или метастаз);
- T3b (FIGO — IIIB) — вовлечение влагалища или параметрия (непосредственное распространение или метастаз);
- N1 (FIGO — IIIC) — метастазы в тазовых или околоаортальных лимфатических узлах:
 - а) IIIC1 — метастазы в тазовых лимфатических узлах;
 - б) IIIC2 — метастазы в околоаортальных лимфатических узлах с метастазами или без них в тазовых лимфатических узлах;
- T4 (FIGO — IVA) — опухоль прорастает в слизистую оболочку мочевого пузыря/прямой кишки;
- M1 (FIGO — IVB) — отдаленные метастазы;
- *N* — *регионарные лимфатические узлы*;

- NX — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;
- N0 — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах;
- N1 — есть метастазы в регионарных лимфатических узлах;
- M — *отдаленные метастазы*;
- M0 — нет отдаленных метастазов;
- M1 — есть отдаленные метастазы, в т. ч. метастазы в паховых и внутрибрюшных лимфатических узлах, кроме околоаортальных или тазовых узлов (исключены метастазы во влагалище, серозные оболочки органов малого таза или придатки).

Таблица 3

Группировка по стадиям TNM и FIGO

FIGO	TNM		
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b	N0	M0
Стадия IIIC	T1,T2,T3	N1	M0
Стадия IVA	T4	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Патологоанатомическая классификация pTNM основана на обследовании до лечения и дополнении или изменении стадии после хирургического вмешательства и морфологического исследования удаленного органа. Категории pT, pN и pM соответствуют категориям T, N и M.

По TNM гистологическая степень дифференцировки PTM для эндометриоидного и неэндометриоидного гистотипов обозначается буквой G. Она свидетельствует о степени злокачественности рака и позволяет оценить агрессивность опухоли, что влияет на выбор лечения и прогноз. В отличие от большинства других опухолей при PTM выделяют не четыре, а три степени дифференцировки:

- G1 — высокодифференцированная, наименее злокачественная опухоль, она имеет солидный компонент ткани 5 % и менее;

- G2 — умереннодифференцированная карцинома, имеет более высокую степень злокачественности, чем G1, поскольку в большей степени представлена солидными структурами (от 6 до 50 %);

- G3 — низкодифференцированная, весьма злокачественная опухоль, что подтверждает высокое содержание в ней солидного компонента (более 50 %).

В случае наличия в опухоли различных степеней дифференцировки в диагнозе указывают менее благоприятную. У аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией степень дифференцировки определяют по железистому компоненту. У таких неэндометриоидных карцином, как серозная папиллярная и светлоклеточная, о степени дифференцировки свидетельствует наличие ядерного атипизма, хотя большинство ученых все эти опухоли рекомендуют считать низкодифференцированными.

Особенность стадирования РТМ в случае выявления метастазов — обязательное изменение стадии злокачественного процесса по FIGO после оперативного вмешательства.

Согласно морфологической классификации ВОЗ (2003), РТМ относится к эндометриальной аденокарциноме, которая подразделяется на две группы, или два типа: эндометриоидную аденокарциному (I тип — 80–85 %) и неэндометриоидную (II тип — 15–20 %).

Эндометриоидная аденокарцинома представлена следующими гистотипами: аденокарциномой с плоскоклеточной дифференцировкой, виллогландулярной аденокарциномой, секреторной аденокарциномой, цилиарноклеточной аденокарциномой. Следует отметить, что именно эндометриоидная карцинома развивается на фоне атипической гиперплазии эндометрия.

Неэндометриоидная, более злокачественная, аденокарцинома включает такие гистотипы, как: муцинозная аденокарцинома, серозная, или папиллярная серозная, аденокарцинома, светлоклеточная аденокарцинома, плоскоклеточный рак, переходно-клеточный рак, недифференцированный рак, мелкоклеточный рак, смешанная аденокарцинома и некоторые другие, крайне редкие гистотипы (рис. 17). В последнее время в эту группу стали включать и карциносаркому, поскольку наиболее злокачественным компонентом в этой опухоли является раковый, а не саркоматозный, который имеет благоприятное течение и не способен метастазировать.

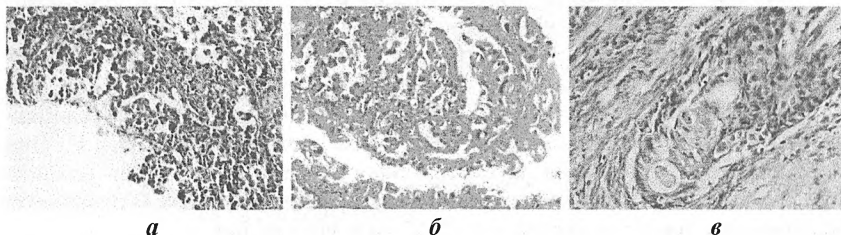


Рис. 17. Гистологическая картина рака:
а — серозного; б — светлоклеточного; в — плоскоклеточного

Особенностью неэндометриоидных аденокарцином является то, что их чаще всего диагностируют в III–IV стадиях, но даже опухолевый процесс I–II стадии протекает, как правило, весьма агрессивно, что связано с быстрым прогрессированием. Наиболее неблагоприятное течение имеют серозная, светлоклеточная, плоскоклеточная и недифференцированная аденокарциномы и карциносаркома. Муцинозный рак протекает более благоприятно, встречается приблизительно в 5 % случаев, относится к высокодифференцированным опухолям и диагностируется в глубокой постменопаузе. Фоном для неэндометриоидного рака довольно часто служат полипы.

Серозный рак среди всех неэндометриоидных карцином составляет 67,3 %, а среди всех РТМ — 4–10 % и занимает в структуре редких форм РТМ первое место. Он встречается у женщин в возрасте 60–70 лет, редко

диагностируется в начальных стадиях, поскольку клинические симптомы болезни появляются лишь при глубокой инвазии опухоли в миометрий. Для серозного рака не характерно наличие обменно-эндокринных нарушений в организме женщины. Он развивается, как правило, на фоне атрофического эндометрия и растет мультицентрично. Опухоль может дать метастазы даже при локализации ее в пределах эндометрия. Для этого рака характерны сразу три вида метастазирования: лимфогенное, гематогенное и имплантационное. Серозный рак, располагаясь в основании полипа способен быстро давать метастазы в большой сальник, по брюшине с развитием асцита.

Светлоклеточная аденокарцинома встречается реже, чем серозный рак, всего в 1,7–6 % случаев. Данный вид опухоли также возникает у женщин пожилого и старческого возрастов и характеризуется отсутствием эндокринно-обменных нарушений. Этот гистотип злокачественного новообразования, кроме эндометрия, может встречаться в яичниках, шейке матки и во влагалище. Некоторые клетки светлоклеточной аденокарциномы напоминают клетки серозного рака, что свидетельствует об их более глубокой связи и одинаковой степени злокачественности.

Крайне редко встречается в теле матки плоскоклеточный рак (0,42 %), который большинство авторов также относит к высокозлокачественной опухоли. Он часто сочетается со стенозом цервикального канала и пиометрой и начинается с болей, имеющих схваткообразный характер.

Недифференцированный рак эндометрия составляет не более 2 % от всех РТМ. Для этой опухоли также характерно наличие в отдельных случаях в ней даже клеток мелкоклеточного рака, а также гигантских остеокластов или клеток трофобласта. Прогноз в данном случае у пациенток такой же, как и при эндометриоидной низкодифференцированной карциноме.

Смешанно-клеточная аденокарцинома состоит из клеток эндометриоидного и неэндометриоидного раков, при этом число опухолевых клеток последнего варьирует от 10 до 25 %, среди которых, как правило, преобладают папиллярно-серозная или светлоклеточная структуры.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ СТАДИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ

С 1988 г. FIGO рекомендует определять стадию РТМ интра- и послеоперационно с обязательным гистологическим исследованием удаленного органа (так называемое хирургическое стадирование). Связано это с тем, что в 51% случаев используемыми клиническими методами распространенность злокачественного процесса определяется неправильно. При этом до и после хирургического вмешательства гистотип опухоли не совпадает у 27 % женщин, а у пациенток, имеющих I стадию злокачественного процесса, во время операции находят микрометастазы в различных органах таза и брюшной полости, по висцеральной и париетальной брюшине, а также в большом сальнике, которые при клиническом обследовании обнаружить не удается.

РТМ имеет три анатомические формы: экзофитную, эндофитную и смешанную. Наиболее часто опухоль локализуется в дне полости матки, реже — на остальных ее участках.

Основным методом лечения РТМ служит хирургический, который может быть дополнен различными другими методами: лучевым, химиотерапевтическим и, крайне редко, гормональным. Объем оперативного вмешательства зависит от степени распространенности злокачественного процесса, гистотипа опухоли, степени ее дифференцировки, сопутствующих заболеваний пациентки и некоторых других факторов, значимых для прогноза. Отказ от операции возможен только тогда, когда риск смертельного исхода после нее превышает риск смерти от нелеченного РТМ. Во всех других случаях этот отказ должен быть четко аргументирован и зафиксирован в истории болезни.

В настоящее время установлено, что существующие консервативные методы лечения карциномы эндометрия малоэффективны, и после них довольно быстро наступает ее прогрессирование. В последние годы врачи из-за тяжелых сопутствующих заболеваний и пожилого возраста большинства пациентов в хирургическом вмешательстве, как правило, практически не отказывают, поскольку современные технологии операций и анестезиологического пособия крайне редко приводят к тяжелым осложнениям. Только в случае категорического отказа самой пациентки от выполнения ей операции предлагают курс облучения или, в отдельных случаях, химио- или гормонотерапию.

Хирургический метод — это не только основной лечебный, но и основной метод стадирования РТМ, поскольку при клиническом определении стадии этой локализации рака врачи допускают большое число ошибок.

Современное хирургическое стадирование включает:

- 1) лапаротомию;
- 2) взятие смывов из брюшной полости и таза для срочного цитологического исследования;
- 3) ревизию (осмотр и пальпацию) органов брюшной полости и таза (печени, диафрагмы, селезенки, петель тонкого и толстого кишечника, большого сальника, брюшины, матки с придатками). При подозрении на наличие метастазов в яичниках их удаляют и направляют на срочное гистологическое исследование;
- 4) биопсию всех подозрительных очагов, найденных при ревизии;
- 5) гистерэктомию I типа (тотальная, экстрафасциальная экстирпация матки) с билатеральной сальпингоофорэктомией;
- 6) изучение хирургом во время операции полости матки на разрезе для определения размеров опухоли, глубины ее инвазии в миометрий, степени распространенности опухолевого процесса и выбора дальнейшей оперативной тактики;
- 7) изучение разрезанных яичников для исключения в них метастазов;
- 8) селективное удаление увеличенных тазовых и/или забрюшинных лимфатических узлов.
- 9) послойное ушивание передней брюшной стенки.

Объем операции расширяется до оментэктомии в следующих случаях:

- 1) наличии метастазов в яичниках или трубах;
- 2) обнаружении раковых клеток при срочном цитологическом исследовании смывов из брюшной полости;
- 3) прорастании серозной оболочки матки опухолью;
- 4) обнаружении в большом сальнике образований, подозрительных на метастазы;
- 5) высоком риске имплантационного микрометастазирования в большой сальник, что встречается при таких гистотипах РТМ, как папиллярный серозный, светлоклеточный, мелкоклеточный, плоскоклеточный, недифференцированный раки и низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома.

При РТМ I стадии часть хирургов не делают тазовой лимфодиссекции, часть из врачей выполняют ее по показаниям, а некоторые производят тазовую и поясничную лимфоденэктомию всем пациенткам. В настоящее время в мире для окончательного решения вопроса о необходимости выполнения лимфодиссекции регионарных лимфатических узлов проводят крупное рандомизированное исследование.

Удаление всех регионарных лимфатических узлов, по мнению ряда авторов, следует выполнять в следующих случаях: при инвазии РТМ миометрия более чем на $1/2$ его толщины; при размерах опухоли 2 см и более; при переходе РТМ на перешеек или шейку матки; а также при таких гистотипах злокачественной опухоли, как светлоклеточный и плоскоклеточный раки, папиллярная серозная и недифференцированная аденокарциномы, эндометриоидный низкодифференцированный рак; а также при распространении опухолевого процесса за пределы матки (на трубы, яичники и т. д.).

В последние годы выбор объема хирургического вмешательства при РТМ I стадии тесно связан с риском развития рецидивов и метастазов: чем он выше, тем больше данных за появление в дальнейшем после проведенного лечения прогрессирования злокачественного процесса. Существует три группы риска развития рецидивов и метастазов после лечения РТМ, основанные на стадии злокачественного процесса и гистотипе опухоли: группа низкого, промежуточного и высокого риска (табл. 4).

В зависимости от группы риска рекомендуется выполнение различного объема оперативного вмешательства. При низкой степени риска производится гистерэктомия I типа с двухсторонней сальпингофорэктомией. При промежуточном риске указанная выше операция дополняется двухсторонней тазовой лимфодиссекцией, а при высоком — дополнительно производится еще и поясничная лимфаденэктомия. Таким образом, только при IA стадии эндометриоидной аденокарциномы G1 и G2 (низкая степень риска) не удаляются регионарные лимфатические узлы, при стадиях IA G3 и IB G1 и G2 выполняется тазовая лимфодиссекция, а во всех остальных случаях, указанных в табл. 4, при РТМ IA и IB стадиях объем операции расширяют до поясничной лимфаденэктомии.

Разделение пациенток, имеющих РТМ I стадии по степени риска развития рецидивов и метастазов

Гистотип опухоли	Группа риска	
	IA	IB
Эндометриоидная аденокарцинома G1, G2	низкая	промежуточная
Эндометриоидная аденокарцинома G3	промежуточная	высокая
Светлоклеточный рак	высокая	высокая
Папиллярный серозный рак	высокая	высокая
Недифференцированный рак	высокая	высокая
Плоскоклеточный рак	высокая	высокая

Лимфодиссекция тазовых и парааортальных лимфатических узлов производится при РТМ I стадии не во всех клинических центрах, поскольку, по мнению многих исследователей, эта операция не повышает эффективности лечения, а число осложнений резко увеличивается. При проведении хирургического вмешательства с лимфодиссекцией общая частота осложнений составляет около 20 %, при этом 6 % из них являются тяжелыми. К интраоперационным осложнениям относятся: повреждение мочеточника, ранение мочевого пузыря, повреждение тонкой и толстой кишок и ранение сосудов. В группу послеоперационных осложнений входят: вторичное кровотечение, тромбозы вен нижних конечностей, ТЭЛА, спаечная кишечная непроходимость, инфекционные осложнения и образование ректовагинальных и везиковагинальных фистул.

Показанием к выбору метода адьювантного лучевого воздействия после хирургического лечения может служить группа риска, в которую входят пациентки, страдающие РТМ I стадии. При II и III стадиях облучение проводят в обязательном порядке. В случаях низкого риска развития прогрессирования опухоли лучевая терапия чаще всего не используется, при промежуточном применяют, в основном, эндовагинальную брахитерапию, при высоком риске проводят либо дистанционную лучевую терапию, либо сочетание наружного облучения малого таза с брахитерапией. Суммарная опухолевая доза (СОД) от дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) составляет 40–46 Гр, разовая — 2 Гр. Показания для послеоперационного дистанционного облучения пациенток, проводимого через 2–3 недели при РТМ I стадии, представлены в табл. 5.

Таблица 5

Показания к наружному облучению после операции при РТМ I стадии

Эндометриоидная аденокарцинома	Стадия		
	IA (без инвазии миометрия)	IA (инвазия миометрия до 1/2)	IB
G1	—	—	—
G2	—	—	+ ^b
G3	+	+ ^b	+ ^b
LVSI ^a	+	+	+

Примечание: LVSI — наличие лимфососудистой инвазии; ^a — любая G; (—) — облучение не показано; (+) облучение показано; ^b — не показано только после лимфодиссекции.

В послеоперационном периоде можно использовать также и брахитерапию культы влагалища, поскольку именно в ней в первую очередь возникает рецидивы и метастазы РТМ. Разовые и суммарные опухолевые дозы в этом случае могут быть различными. Описаны режимы по 3 Гр за фракцию, СОД 21 Гр; по 5 Гр, СОД 30 Гр; по 5,5 Гр, СОД 22 Гр; по 6 Гр, СОД 30 Гр; по 7 Гр, СОД 21 Гр и по 10 Гр, СОД 40 Гр. Сочетание ДЛТ с эндовагинальной брахитерапией в послеоперационном периоде, по данным отдельных авторов, может наоборот повышать процент рецидивов и метастазов, поэтому эта методика лечения используется крайне редко.

Химиотерапия проводится как адьювантный либо как паллиативный метод лечения. Показанием к ее использованию служит РТМ III–IV стадий, неизлеченность опухолевого процесса или его генерализация. В последние годы стали рекомендовать адьювантное лечение РТМ I стадии цитостатиками при таких гистотипах опухоли, как серозный папиллярный и светлоклеточный, а также эндометриодный как низкой степени дифференцировки. Наиболее часто для лечения рака тела матки используют препараты таксанового, платинового и антрациклинового ряда. Эффективность отдельных препаратов при монотерапии варьирует от 21 до 40 % (паклитаксел). Сочетание цитостатиков повышает число излеченных пациенток до 36–67 %. По данным ВОЗ, «золотым» стандартом полихимиотерапии при РТМ служит сочетание доксорубицина в дозе 50 мг/м^2 и цисплатина 50 мг/м^2 , которую проводят в течение одного дня. Выполняется 6 курсов лечения с интервалом в 3 недели. В последние годы наиболее эффективными режимами стали считать те, где одним из препаратов является паклитаксел, чаще в сочетании с карбоплатином или цисплатином. При таких комбинациях объективный эффект наблюдается с повышением выживаемости без прогрессирования в 50 % случаев и более. Эти режимы эффективны и при неэндометриодных аденокарциномах.

В качестве 1-й линии в настоящее время рекомендуют использовать следующие схемы неoadьювантной и адьювантной полихимиотерапии:

- 1) доксорубицин 50 мг/м^2 , карбоплатин АUC 5 в 1-й день;
- 2) цисплатин 50 мг/м^2 в 1-й день, паклитаксел 160 мг/м^2 во 2-й день;
- 3) паклитаксел 175 мг/м^2 , карбоплатин АUC 5–7 в 1-й день;
- 4) винорельбин 25 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни, эпопозид 50 мг/м^2 в 1-й и 3-й дни, цисплатин 50 мг/м^2 в 1-й день;
- 5) иофосфамид $1,6 \text{ мг/м}^2$ с 1–3 дня, паклитаксел 135 мг/м^2 в 3-й день; каждые 3 недели.

При прогрессировании РТМ после препаратов химиотерапии 1-й линии назначают:

- 1) иофосфамид $1,2 \text{ мг/м}^2$ с 1-го по 5-й дни каждые 4 недели;
- 2) топотекан $1,25 \text{ мг/м}^2$ с 1-го по 5-й дни каждые 4 недели;
- 3) оксалиплатин 130 мг/м^2 каждые 3 недели.

В качестве двух стандартных схем в последнее время в основном стали применять такие цитостатики, как доксорубицин + цисплатин и карбоплатин + паклитаксел.

Гормонотерапию при начальных стадиях РТМ в последние годы не используют, поскольку в крупных рандомизированных исследованиях установлено, что она не эффективна. Показаниями для применения гормонов служат в основном генерализация или прогрессирование злокачественного процесса. Адьювантная паллиативная гормонотерапия применяется в основном при РТМ III–IV стадий. В этих случаях удастся добиться стабилизации опухолевого процесса в 15–30 % случаев, что коррелирует с наличием и содержанием в опухолевой ткани гормональных рецепторов. При обнаружении последних эффект от применения прогестинов наблюдается у 40 % пациенток, при их отсутствии — только у 17 %. Однако при отсутствии в опухоли рецепторов прогестерона отмечена более высокая противоопухолевая активность химиопрепаратов. Используют в основном препараты прогестеронового ряда: медроксипрогестерон ацетат (Провера, Фарлутал) 200–800 мг/сут внутрь (не менее 8–10 недель), мегестролацетат 160–320 мг/сут внутрь (длительно), тамоксифен 20 мг × 2 раза в сутки внутрь (длительно), реже — 17-ОПК. Назначают также Депо-провера — 500–1500 мг в/м ежедневно 20–30 дней, а затем длительно 2 раза в неделю; гестонорек (Депостат) — 200 мг в/м 1 раз в неделю (длительно). Увеличение дозы гормонов не приводит к повышению эффективности терапии, но способствует росту осложнений, таких как тромбофлебит, ТЭЛА, отеки и увеличение массы тела.

В Беларуси, начиная с 90-х гг. прошлого столетия, при РТМ за 24 ч до хирургического вмешательства стали проводить сеанс высокодозной брахитерапии на аппарате «microSelectron-HDR» (рис. 18) в дозе 13,5 Гр на середину миометрия (доза эквивалентна 40 Гр стандартного фракционирования), при этом опухоль получает до 200 % от дозы в референтной точке.

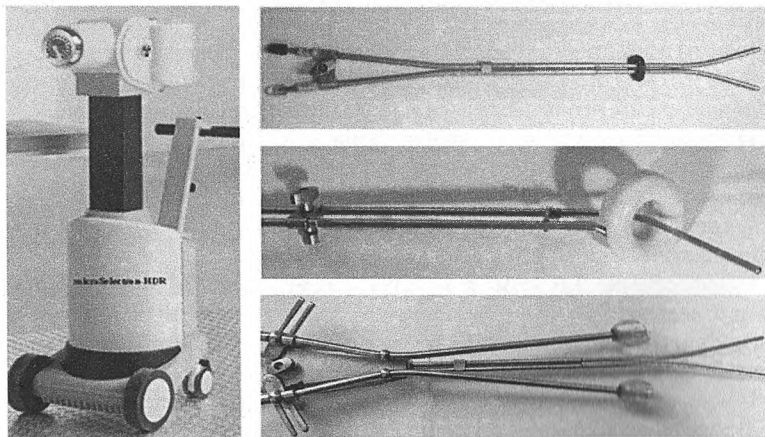


Рис. 18. Аппарат microSelectron-HDR и эндостаты

Цель предоперационной брахитерапии заключается в повышении аблас-тичности операционного поля и снижении жизнеспособности раковых кле-ток, что способствует профилактике рецидивов и метастазов. Этой же цели служит послеоперационная дистанционная лучевая терапия, при которой об-лучается ложе опухоли, верхняя треть культи влагалища и регионарные (кроме парааортальных) лимфатические узлы с двух противоположных по-лей. Однако наружное облучение в отличие от предоперационной брахите-рапии проводится через 3–4 недели после хирургического вмешательства. Это позволяет жизнеспособным раковым клеткам, попадающим в операци-онное поле, распространяться по кровеносным и лимфатическим сосудам в тазу и в брюшной полости. После сеанса же высокодозной брахитерапии в операционное поле попадают в основном облученные опухолевые клетки, получившие летальные и/или сублетальные повреждения. Такие клетки реже являются источником развития отдаленных метастазов и рецидивов в культе влагалища и в параметральной клетчатке.

При отказе пациентки, имеющей РТМ I стадии, от операции можно ограничиться брахитерапией на аппарате microSelectron по 5 Гр 2 раза в не-делю в т. А до СОД 50 Гр. При РТМ II–III стадии следует проводить соче-танную лучевую терапию: ДЛТ с двух открытых полей по 2 Гр до 10–12 Гр, после чего начать брахитерапию по 5 Гр в т. А 2 раза в неделю до СОД 45–50 Гр и ДЛТ с блоком по 25 Гр до СОД 46–50 Гр. При наличии метастазов в лимфатических узлах таза с профилактической целью следует облучить парааортальные лимфатические узлы в СОД 45 Гр по 2 Гр ежедневно.

В Беларуси в 2012 г. для лечения РТМ были разработаны очередные национальные стандарты, утвержденные МЗ Республики Беларусь, которые рекомендованы к применению во всех онкологических учреждениях страны (табл. 6).

Таблица 6

Национальные стандарты лечения РТМ в Беларуси

Стадия	Схема лечения
0, рак in situ	Гистерэктомия (тип I) без придатков у менструирующих женщин, с придатками у женщин в постменопаузе
IA (GI-II) без ин-вазии	Тотальная гистерэктомия с билатеральной сальпингоофорэктомией (тип I). Индивидуально: контактная лучевая терапия (при соматиче-ской неоперабельности)
IA (GI-II) инва-зия до 1/2	Предоперационная контактная лучевая терапия + тотальная гистерэк-томия с билатеральной сальпингоофорэктомией (тип I)
IA (GIII и др. не-благоприятный гистотип, LVSI+)	Предоперационная контактная лучевая терапия + тотальная гистерэк-томия с билатеральной сальпингоофорэктомией (тип I) + дистанцион-ная лучевая терапия (в случае невыполненной лимфодиссекции)
IB (GI-II)	Предоперационная контактная лучевая терапия + тотальная гистерэк-томия с билатеральной сальпингоофорэктомией (тип I) и тазовой лимфаденэктомией + дистанционная лучевая терапия
IB (GIII)	Предоперационная контактная лучевая терапия + тотальная гистерэк-томия с билатеральной сальпингоофорэктомией (тип I) и тазовой лимфаденэктомией + оментэктомия + дистанционная лучевая терапия

Стадия	Схема лечения
II	Предоперационная контактная лучевая терапия + радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией (тип III) + дистанционная лучевая терапия. Индивидуально: предоперационная контактная лучевая терапия + гистерэктомия с верхней третью влагалища (при невозможности осуществления радикальной операции) + дистанционная лучевая терапия; сочетанная лучевая терапия
IIIА	Предоперационная контактная лучевая терапия + радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией (тип III) + оментэктомия + дистанционная лучевая терапия + полихимиотерапия
IIIВ	Индивидуально: неoadъювантная дистанционная лучевая терапия + гистерэктомия с резекцией влагалища + эндовагинальное облучение + полихимиотерапия; химиолучевая терапия
IIIС1	Гистерэктомия с тазовой лимфодиссекцией ± забрюшинной лимфодиссекцией + дистанционная лучевая терапия + полихимиотерапия; гистерэктомия (при нерезектабельности патологических очагов или ослабленном физическом статусе больной — IV класс летальных осложнений по ASA) + дистанционная лучевая терапия; сочетанная лучевая терапия (при наличии метастазов в подвздошных лимфоузлах показано дополнительное облучение парааортальных лимфоузлов)
IIIС2	Гистерэктомия с тазовой лимфодиссекцией + забрюшинной лимфодиссекцией + дистанционная лучевая терапия + полихимиотерапия; гистерэктомия (при нерезектабельности патологических очагов или ослабленном физическом статусе больной — IV класс летальных осложнений по ASA) + дистанционная лучевая терапия; сочетанная лучевая терапия
IV и рецидивы	Индивидуально: различные по объему циторедуктивные или паллиативные оперативные вмешательства; химио-, гормонотерапия; лучевая терапия
	Дистанционная лучевая терапия + брахитерапия

В мире показатель 5-летней выживаемости пациенток, имеющих РТМ I стадии составляет в среднем 88 %, варьируя от 86 до 98 % (Республика Беларусь — 83,8 %); II — 70,0–74,8 % (Республика Беларусь — 74,4 %); III — 32,2–55 % (Республика Беларусь — 39,3 %); IV — от 5,3 до 16,2 % (Республика Беларусь — 16,6 %). В 2013 г. в Беларуси отмечено повышение аналогичных показателей при РТМ I–II стадии до 90,2 %, III — до 43,7 %, IV — до 11,9 %. В целом по всем стадиям 5-летняя выживаемость при аденокарциноме составила 80,7 %.

К факторам, определяющим прогноз злокачественного процесса в эндометрии, относятся: стадия злокачественной опухоли, пожилой возраст (старше 60 лет), гистотип опухоли, степень ее дифференцировки, размеры опухоли, глубина инвазии в миометрий, распространение опухоли на цервикальный канал, опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах, метастазы в яичники и лимфатические узлы, диссеминация по брюшине, наличие раковых клеток в перитонеальных смывах.

РЕЦИДИВЫ И МЕТАСТАЗЫ

Прогрессирование злокачественного процесса после специального лечения РТМ наступает в большинстве случаев в течение первых трех лет. Метастазы при РТМ возникают в 6 раз чаще, чем рецидивы. В табл. 7 представлены ткани и органы, в которых наиболее часто появляются рецидивы и метастазы у пациенток Беларуси.

Таблица 7

Расположение рецидивов и метастазов РТМ

Локализация	Количество случаев, %
<i>Рецидивы</i>	
Купол культи	14,3
Влагалище	
Параметрии	
<i>Метастазы</i>	
	85,7
Брюшина	20,0
Лимфатические узлы	11,4
Легкие	8,6
Культи влагалища	8,6
Кости	2,8
Множественные	34,3

Эти данные помогут врачу женской консультации выявлять после лечения рецидивы и метастазы.

ВИДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Для РТМ существуют три вида профилактики: первичная, вторичная и третичная, которые по своей характеристике идентичны профилактике других злокачественных опухолей. Популяционный скрининг для РТМ не разработан, но имеется оппортунистический и селективный. При последнем ежегодно наблюдаются и обследуются женщины, входящие в группы риска по развитию РТМ, и пациентки, пролеченные по поводу злокачественной опухоли эндометрия. Группы риска формируются на основании трех факторов риска, приведенных ранее, при этом особо значимы ожирение и сахарный диабет.

Учеными США установлено, что прием современных контрацептивов, в которых содержится много прогестерона, способен снижать риск развития РТМ в 2 раза по сравнению с группой женщин, которые их не получали. Этот защитный эффект гормональных препаратов наблюдается лишь в том случае, если медикаменты пациентка принимает не менее 12 месяцев. Благодаря приему контрацептивов с высоким содержанием прогестерона в США удалось предотвратить в течение только одного года около 2000 случаев рака эндометрия.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентки после специального лечения по поводу РТМ согласно приказу МЗ Республики Беларусь в течение двух лет наблюдаются в онкологическом учреждении, а затем постоянно — у врача акушера-гинеколога по месту жительства. В течение первых двух лет женщина должна один раз в 3 месяца посещать врача-онкогинеколога. Перед посещением онкологического учреждения ей необходимо: выполнить осмотр молочных желез, эхоскопию органов брюшной полости и таза, рентгенографию легких (один раз в год). На третьем году наблюдения пациентка должна осматриваться 1 раз в 6 месяцев врачом женской консультации. В дальнейшем на протяжении всей жизни ей рекомендуется наблюдение у врача акушера-гинеколога по месту жительства. После перенесенного РТМ, кроме появления метастазов, у женщины может возникнуть вторая опухоль, которая наиболее часто локализуется в молочной железе, кишечнике и почках.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

У менструирующей женщины 51 года с сопутствующими заболеваниями (ожирение 3-й степени, диабет (легкая форма), гипертоническая болезнь II ст.), появились между месячными кровянистые выделения из половых путей. В аспирате из полости матки обнаружены атипичные клетки.

Проведите обследование. Поставьте диагноз. Назначьте лечение. Назовите прогноз.

Задача 2

У пациентки 67 лет возникли кровянистые выделения из половых путей. При гистологическом исследовании соскоба из полости матки обнаружена низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома.

Проведите дополнительное обследование. Поставьте диагноз. Назначьте лечение. Назовите прогноз.

Задача 3

Пациентка 49 лет с нарушением жирового и углеводного обмена обратилась к врачу акушеру-гинекологу с жалобами на ациклические кровянистые выделения из половых путей в течение 6 месяцев.

Проведите обследование. Поставьте диагноз. Назначьте лечение. Назовите прогноз.

Задача 4

При обследовании пациентки в женской консультации, входящей в группу риска по заболеванию РТМ, в мазках из цервикального канала об-

наружены клетки, подозрительные на раковые, а в аспирате из полости матки — клетки светлоклеточного рака.

Проведите обследование. Поставьте диагноз. Назначьте лечение. Назовите прогноз.

Задача 5

У пациентки 71 года с тяжелыми сопутствующими заболеваниями появились кровянистые выделения из половых путей. С какими заболеваниями может быть связано появление кровянистых выделений в период постменопаузы?

Проведите обследование. Поставьте диагноз. Назначьте лечение. Назовите прогноз.

Задача 6

Женщина, 69 лет (постменопауза 19 лет), жалуется на появление кровянистых выделений из половых путей. При гистологическом исследовании соскоба из полости матки обнаружен серозно-папиллярный рак.

Проведите дальнейшее обследование. Поставьте диагноз. Назначьте лечение. Назовите прогноз.

Задача 7

У пациентки в постменопаузе появились кровянистые выделения из половых путей. При влагалищном обследовании выявлено, что матка увеличена до 9–10 недель беременности. Область придатков свободна, под уретрой во влагалище — образование 2×1,5 см. При исследовании соскоба из полости матки обнаружен светлоклеточный рак.

Проведите дополнительное обследование. Поставьте диагноз. Назначьте лечение. Назовите прогноз.

Задача 8

Пациентка, 58 лет (постменопауза — 6 лет), жалуется на кровянистые выделения из половых путей. В соскобе из слизистой полости матки — аденокарцинома G3. В аспирате обнаружены раковые клетки. При УЗИ малого таза в левом яичнике найдено образование до 3 см в диаметре.

Проведите дополнительное обследование. Поставьте диагноз. Назначьте лечение. Назовите прогноз.

Задача 9

У женщины 53 лет появились в постменопаузе кровянистые выделения из половых путей, продолжающиеся 12 месяцев. Дважды производилось диагностическое выскабливание слизистой полости матки. В 1-м соскобе найдена атипичная гиперплазия эндометрия. От хирургического лечения больная отказалась, получала гормонотерапию. Кровянистые выделения из половых путей возобновились после 6 месяцев их отсутствия.

Проведите обследование. Поставьте диагноз. Назначьте лечение. Назовите прогноз.

Задача 10

Пациентка 56 лет поступила в гинекологическое отделение с сильными схваткообразными болями внизу живота и наличием образования над лоном. Два месяца назад у женщины в постменопаузе были однократные, скудные кровянистые выделения из половых путей. К врачу не обращалась, не лечилась.

Проведите обследование. Поставьте диагноз. Назначьте лечение. Назовите прогноз.

Задача 11

Пациентку, находящуюся в постменопаузе 7 лет, стали беспокоить боли внизу живота и обильные жидкие выделения из половых путей. При осмотре гинекологом патологии не выявлено. Сделано УЗИ органов малого таза. Обнаружено образование в полости матки, прорастающее в миометрий до его половины.

Проведите обследование. Поставьте диагноз. Назначьте лечение. Назовите прогноз.

Задача 12

Женщина 38 лет с жалобами на обильные месячные в течение 6 месяцев обратилась к врачу. Пациентка страдает сахарным диабетом, ожирением и гипертонической болезнью.

Проведите обследование. Поставьте диагноз. Назначьте лечение. Назовите прогноз.

Задача 13

На фоне 10-летней постменопаузы у женщины развилось кровотечение из половых путей. Госпитализирована в гинекологическое отделение. Выполнена экоскопия органов таза. В полости матки обнаружен атрофичный эндометрий, в левом яичнике образование 3×5 см.

Проведите обследование. Поставьте диагноз. Назначьте лечение. Назовите прогноз.

ОТВЕТЫ

Задача 1. Обследование следует проводить по национальным стандартам (Собрание научных статей «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», 2012 г.). Диагноз ставится после раздельного выскабливания слизистой полости матки и цервикального канала. При наличии EIN выполняется операция в объеме гистерэктомии I типа с придатками. При наличии РШМ выбор метода лечения зависит от стадии. Прогноз заболелания зависит от стадии и гистотипа опухоли.

Задача 2. Дополнительное обследование проводят по национальным стандартам (Собрание научных статей «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», 2012 г.), а затем ставят диагноз в зависимости от полученных данных. Выбор метода лечения зависит от стадии злокачественного процесса, но при хирургическом вмешательстве обязательно удаляется большой сальник. Прогноз заболевания сомнительный.

Задача 3. Полное обследование по национальным стандартам (Собрание научных статей «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», 2012 г.) для исключения РТМ. При диагностике эндометриоидного рака (G1) IA стадии выполняют сеанс брахитерапии в дозе 13,5 Гр и гистерэктомию I типа с придатками. Прогноз благоприятный.

Задача 4. Проводят полное обследование по национальным стандартам (Собрание научных статей «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», 2012 г.). Диагноз зависит от данных обследования, но поскольку светлоклеточная аденокарцинома относится к неэндометриоидным ракам, выполняют сеанс брахитерапии в дозе 13,5 Гр, гистерэктомию II типа с придатками и резекцию большого сальника, ДЛТ на область малого таза в дозе 46 Гр и 6 курсов полихимиотерапии. Прогноз заболевания неблагоприятный.

Задача 5. Появление кровянистых выделений может быть связано с РТМ. Обследование проводят по национальным стандартам (Собрание научных статей «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», 2012 г.). Диагноз ставят после полученных данных. Выбор метода лечения и прогноз зависят от стадии и гистотипа РТМ.

Задача 6. Проводят полное обследование по национальным стандартам (Собрание научных статей «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», 2012 г.). Поскольку серозный папиллярный рак встречается чаще в IIIA стадии, то выполняют брахитерапию в дозе 13,5 Гр, операцию в объеме гистерэктомии II типа с придатками и резекцию большого сальника, а затем ДЛТ в дозе 46 Гр и 6 курсов полихимиотерапии. Прогноз неблагоприятный.

Задача 7. Дополнительное обследование проводят по национальным стандартам (Собрание научных статей «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», 2012 г.). Диагноз — РТМ IIIB стадии. Лечение: сеанс брахитерапии в дозе 13,5 Гр, гистерэктомию II типа с придатками, резекция большого сальника, ДЛТ в дозе 46 Гр и 6 курсов полихимиотерапии. Прогноз неблагоприятный.

Задача 8. Обследование следует провести по национальным стандартам (Собрание научных статей «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», 2012 г.). У пациентки имеется РТМ IIIA стадии. Лечение: сеанс брахитерапии в дозе 13,5 Гр, гистерэктомию II типа с придат-

ками, резекция большого сальника, ДЛТ в дозе 46 Гр на область малого таза и 6 курсов полихимиотерапии. Прогноз неблагоприятный.

Задача 9. Обследование проводят по национальным стандартам (Собрание научных статей «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», 2012 г.) для исключения РТМ. При его отсутствии и подтверждении диагноза EIN выполняют гистерэктомию I типа с придатками. Прогноз благоприятный.

Задача 10. Обследование проводят по национальным стандартам (Собрание научных статей «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», 2012 г.) для верификации РТМ. Описанная в задаче клиника характерна для гематометры, появившейся на фоне РТМ. После зондирования полости матки и удаления содержимого следует выполнить раздельное диагностическое выскабливание слизистой полости матки и цервикального канала. В соскобах из полости матки в таких случаях выявляется аденокарцинома. Вопрос о лечении и прогноз заболевания зависят от стадии и гистотипа опухоли.

Задача 11. Обследование проводят по национальным стандартам (Собрание научных статей «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», 2012 г.). У пациентки имеется РТМ I стадии. Лечение: сеанс брахитерапии, операция в объеме гистерэктомии I типа с придатками. Вопрос о лимфодиссекции, резекции большого сальника, ДЛТ и курсов полихимиотерапии зависит от гистотипа опухоли. Прогноз также связан с гистотипом.

Задача 12. Обследование, учитывая сопутствующую патологию и клинику заболевания, следует проводить по национальным стандартам (Собрание научных статей «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», 2012 г.). Диагноз — РТМ IV стадии. Лечение: сеанс брахитерапии в дозе 13,5 Гр, гистерэктомия I типа с придатками, ДЛТ на область малого таза в дозе 46 Гр.

Задача 13. Обследование проводят по национальным стандартам (Собрание научных статей «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», 2012 г.). У пациентки имеется, судя по приведенным данным, РТМ IIIA стадии (неэндометриоидный гистотип). Лечение: сеанс брахитерапии в дозе 13,5 Гр, гистерэктомия II типа с придатками, резекция большого сальника, ДЛТ в дозе 46 Гр и 6 курсов полихимиотерапии. Прогноз неблагоприятный.

ВОПРОСЫ

1. Назовите показатели заболеваемости и смертности от РТМ в мире и Республике Беларусь.
2. Причины, приводящие к возникновению РТМ.
3. Патогенез развития злокачественного процесса.
4. Характеристика предраковых заболеваний.
5. Что такое эндометриальная интроэпителиальная неоплазия?
6. Перечислите существующие методы диагностики РТМ, дайте краткую их характеристику.
7. Инструменты и техника взятия аспирационной биопсии.
8. Гистероскопия и гистологическая верификация диагноза.
9. Клиническая картина РТМ.
10. Эхоскопия и информация, получаемая с помощью этого метода.
11. Эндометриоидный и неэндометриоидный РТМ, их различия.
12. Перечислите основные гистотипы неэндометриоидного РТМ.
13. Какие классификации рака тела матки существуют?
14. С какими заболеваниями надо дифференцировать РТМ?
15. Методы лечения РТМ, их краткая характеристика.
16. Деление РТМ I стадии на группы риска и их значимость для выбора объема оперативного вмешательства.
17. Что такое хирургическое стадирование при раке эндометрия? Его основные этапы.
18. Перечислите показания к удалению большого сальника.
19. Роль и методы лучевой терапии при специальном лечении РТМ.
20. Химиотерапия РТМ.
21. Результаты лечения и прогноз при РТМ.
22. Рецидивы и метастазы после лечения пациенток, имеющих РТМ.
23. Виды профилактики РТМ.
24. Селективный скрининг РТМ и формирование групп риска.
25. Диспансерное наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Онкология* : учеб. пособие / Н. Н. Антоненкова [и др.] ; под общ. ред. И. В. Залуцкого. Минск : Выш. шк., 2007. С. 490–506.

Дополнительная

2. *Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований*. Собр. науч. статей. Вып. 2. Минск, 2012. С. 278–289.

3. *Клиническая онкогинекология* : в 2 т. / под ред. Ф. Дж. Дисан, У. Т. Крисмана. М. : Практическая медицина, 2012. Т. 2. С. 9–86.

4. *Лекции по онкогинекологии* : учеб. для студентов / В. В. Кузнецов [и др.] ; под общ. ред. М. И. Давыдова. М. : Медпресс-информ, 2009. С. 226–255.

5. *Онкология*. Национальное руководство / под ред. В. И. Чисова, М. И. Давыдова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 453–467.

6. *Русакевич, П. С.* Гиперпластические процессы эндометрия в гинекологии : учеб. пособие / П. С. Русакевич. Минск : Адукацыя і выхаванне, 2012. 448 с.

7. *Океанов, А. Е.* Статистика онкологических заболеваний. Белорусский канцер-регистр / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин ; под ред. О. Г. Суконко. Минск, 2014. С. 134–140.

8. *Табакман, Ю. Ю.* Рак эндометрия : пособие для врача / Ю. Ю. Табакман. М. : Практ. медицина, 2009. 171 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Общие сведения о раке тела матки.....	4
Эпидемиология	5
Этиология	7
Патогенез.....	9
Фоновые и предраковые заболевания	11
Клиника	14
Пути метастазирования.....	18
Диагностика	20
Дифференциальная диагностика	25
Классификация	26
Хирургическое стадирование и лечение.....	29
Рецидивы и метастазы	37
Виды профилактики	37
Диспансерное наблюдение	38
Ситуационные задачи	38
Вопросы	43
Литература	44

Учебное издание

Литвинова Татьяна Михайловна
Косенко Ирина Александровна
Шелкович Светлана Евгеньевна
Хорошун Марина Васильевна

РАК ТЕЛА МАТКИ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Прохоров
Редактор Ю. В. Киселёва
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 27.11.14. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,47. Тираж 50 экз. Заказ 131.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

