

Участники издания
Главные редакторы



Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист онколог Минздрава России (Центрального, Приволжского, Северо-Кавказского федеральных округов), президент Ассоциации онкологов России



Ашрафян Лев Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Института онкогинекологии и маммологии, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России



Стилиди Иван Сократович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный специалист онколог Минздрава России (Северо-Западного, Южного, Уральского, Сибирского, Дальневосточного федеральных округов)

Ответственный редактор

Мухтарулина Светлана Валерьевна — доктор медицинских наук, заведующая гинекологическим отделением отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Рецензент

Поддубная Ирина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заслуженный деятель образования РФ

Авторский коллектив

Абузарова Гузаль Рафаиловна — доктор медицинских наук, заведующая Центром паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Алентов Игорь Игоревич — кандидат биологических наук, научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Анпилов Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Анурова Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Бахидзе Елена Вильевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии, профессор учебно-методического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Бибнева Тамара Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины РНМО ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач акушер-гинеколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Беляев Алексей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, президент Ассоциации онкологов Северо-Западного федерального округа

Берлев Игорь Викторович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Виллерт Алиса Борисовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гинекологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»

Востров Александр Николаевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена —

филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Грецова Ольга Петровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Участники издания

Давыдова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Демидова Людмила Владимировна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевой терапии с модификацией Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Жаров Александр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Жордания Кирилл Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Зароченцева Нина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по науке ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Киселева Марина Викторовна — доктор медицинских наук, заведующая отделением новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Коломиец Лариса Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», заслуженный деятель науки РФ

Коржевская Екатерина Викторовна — кандидат медицинских наук, врач-онколог ООО «Городской центр медицинских исследований»

Короленкова Любовь Ивановна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-консультативного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Краснопольский Владислав Иванович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, президент ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», заслуженный деятель науки РФ

Крикунова Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Леонтьев Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением радионуклидной диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Максимов Сергей Янович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Малинова Ирина Вадимовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Маршуткина Нина Викторовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Мещерякова Людмила Александровна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Мкртчян Лиана Сирекановна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Молчанов Сергей Валериевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гинекологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»

Мухтарулина Светлана Валерьевна — доктор медицинских наук, заведующая гинекологическим отделением отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Никогосян Седа Овиковна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Участники издания

Новикова Елена Григорьевна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ

Новикова Ольга Валерьевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Паяниди Юлия Геннадьевна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Радзинский Виктор Евсеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Ронина Елена Александровна — кандидат медицинских наук, врач-онколог гинекологического отделения отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Рубцова Наталья Алефтиновна — доктор медицинских наук, заведующая отделом лучевой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Сарманаева Регина Рашитовна — врач-онколог стационара Центра паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Сергеева Наталья Сергеевна — доктор биологических наук, профессор, заведующая отделением прогноза эффективности консервативного лечения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ

Солопова Алина Евгеньевна — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

Старинский Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий Российским центром информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ

Степанов Станислав Олегович — доктор медицинских наук, заведующий отделением ультразвуковой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Титова Вера Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России

Трушина Ольга Ивановна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Трякин Алексей Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Тюляндин Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Ульрих Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Урманчеева Адилия Феттеховна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Феденко Александр Александрович — доктор медицинских наук, заведующий отделом лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Федянин Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Участники издания

Халимон Александр Игоревич — врач-рентгенолог отделения компьютерной и магнитно-резонансной томографии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Хохлова Светлана Викторовна — доктор медицинских наук, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

Чекалова Марина Альбертовна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель группы амбулаторной ультразвуковой диагностики научно-консультативного отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Чекини Дженнет Ашировна — кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Чердынцева Надежда Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»

Чернышова Алена Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»

Чулкова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, врач-онколог поликлиники Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Чулкова Ольга Владимировна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института

им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Чуруксаева Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гинекологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»

Шевчук Алексей Сергеевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Методология создания и программа обеспечения качества

Национальные руководства — первая в России серия руководств по медицинским специальностям, включающих всю основную информацию, необходимую врачу для практической деятельности и непрерывного медицинского образования.

В отличие от большинства других руководств, в национальных руководствах равное внимание уделено профилактике, диагностике, фармакотерапии и немедикаментозным методам лечения заболеваний.

Почему необходимы национальные руководства?

Динамичное развитие медицинской науки, быстрое внедрение в клиническую практику новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения требуют от врача непрерывного повышения профессионализма и обновления знаний на протяжении всей его профессиональной жизни. Данная задача лишь частично решается системой последипломного образования и периодической сертификацией специалистов. Быстро возрастающий объем научной медицинской информации предъявляет особые требования к качеству используемых учебных и справочных руководств, особенно с учетом внедрения в широкую клиническую практику достижений медицины, основанной на доказательствах. Имеющиеся на сегодня руководства для врачей и фармакологические справочники не в полной мере отвечают современным потребностям врачебной аудитории.

Ниже приведено описание требований и мероприятий по их обеспечению, которые были использованы при подготовке национального руководства по онкогинекологии.

КОНЦЕПЦИЯ И УПРАВЛЕНИЕ ПРОЕКТОМ

Для работы над проектом была создана группа управления в составе руководителя и менеджеров проекта.

Для разработки концепции и системы управления проектом его менеджеры провели множество консультаций с отечественными и зарубежными специалистами — руководителями профессиональных обществ, ведущими разработчиками клинических рекомендаций, организаторами здравоохранения, представителями страховых компаний и компаний, производящих лекарственные средства (ЛС) и медицинское оборудование.

В результате разработаны концепция проекта, сформулированы этапы, их последовательность и сроки исполнения, требования к этапам и исполнителям; утверждены инструкции и методы контроля.

ЦЕЛЬ

Обеспечить врача всей современной информацией в области онкогинекологии, необходимой для непрерывного медицинского образования, что позволит значительно повысить качество специализированной медицинской помощи в Российской Федерации.

ЗАДАЧИ

Проанализировать все современные источники достоверной высококачественной информации.

На основе полученных данных составить обобщающие материалы с учетом особенностей отечественного здравоохранения по следующим направлениям:

клинические рекомендации;

диагностические методы;

ЛС.

Подготовить издание, соответствующее всем современным требованиям к национальному руководству по отдельной специальности.

АУДИТОРИЯ

Национальное руководство предназначено для онкологов, гинекологов, рентгенологов, хирургов, врачей смежных специальностей, а также студентов старших курсов медицинских вузов, интернов, ординаторов, аспирантов.

ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ

Создание команды управления, команды разработчиков концепции, выбор тем, поиск литературы, написание авторских материалов, экспертиза, редактирование, независимое рецензирование с получением обратной связи от рецензентов (специалистов, практикующих врачей, организаторов здравоохранения, производителей ЛС, медицинского оборудования, представителей страховых компаний и др.), публикация, внедрение, получение обратной связи и дальнейшее улучшение.

СОДЕРЖАНИЕ

Как и все книги серии, национальное руководство по онкогинекологии включает описание методов диагностики и лечения, клинко-анатомических форм заболеваний с особенностями у разных групп пациентов.

РАЗРАБОТЧИКИ

Авторы-соавторы — практикующие врачи, сотрудники лечебно-профилактических и научно-исследовательских учреждений России, профессора и преподаватели кафедр.

Главные редакторы — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН **А.Д. Каприн**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН **Л.А. Ашрафян**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН **И.С.**

Стилиди.

Редакторы издательства — практикующие врачи с опытом работы в издательстве не менее 5 лет.

Руководители проекта — опыт руководства проектами с большим числом участников при ограниченных сроках создания, владение методологией создания специализированных медицинских руководств.

Всем специалистам были предоставлены описание проекта, формат статьи, инструкция по составлению каждого элемента содержания, источники информации и инструкции по их использованию, пример каждого элемента содержания.

В инструкциях для составителей указывались необходимость подтверждения эффективности (польза/вред) вмешательств в независимых источниках информации, недопустимость упоминания каких-либо коммерческих наименований.

Приведены международные (некоммерческие) названия ЛС, которые проверялись редакторами издательства по Государственному реестру лекарственных средств. В требованиях к авторам-составителям было подчеркнуто, что материалы должны кратко и конкретно отвечать на клинические вопросы. После редактирования текст согласовывали с авторами.

Со всеми разработчиками руководитель проекта и ответственные редакторы поддерживали непрерывную связь по телефону и электронной почте с целью решения оперативных вопросов.

Мнение разработчиков не зависело от производителей ЛС и медицинской техники.

Таким образом, руководство в удобной и доступной форме содержит все необходимые для практической деятельности и непрерывного медицинского образования сведения по онкогинекологии. Все приведенные материалы рекомендованы ассоциацией России и ведущими научно-исследовательскими институтами.

РЕКЛАМА

Методология создания и программа обеспечения качества

В инструкциях для авторов, научных редакторов и рецензентов подчеркивалась необходимость использования при работе над национальным руководством только достоверных источников информации, не зависящих от мнения производителей ЛС и медицинской техники, что в конечном счете обеспечило отсутствие информации рекламного характера в авторских материалах руководства.

Реклама производителей ЛС и медицинской техники в этом издании представлена в следующих видах:

цветная рекламная вставка;

- тематический врез, публикуемый на сером фоне.

ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА «КОНСУЛЬТАНТ ВРАЧА»

Проект представлен в электронной информационно-образовательной системе «Консультант врача».

Система содержит полный текст национального руководства по онкогинекологии, фармакологический справочник, медицинские калькуляторы, раздел «Обучение пациентов» и другую дополнительную информацию. Программа снабжена уникальной системой модульного обучения. Информацию об электронной системе «Консультант врача» можно получить по тел.: 8 (495) 921-39-07; на интернет-сайте: www.rosmedlib.ru.

ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ

Замечания и пожелания по содержанию издания «Национальное руководство. Онкогинекология» можно направлять по адресу: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12; электронный адрес: rio@geotar.ru.

Дополнительную информацию о проекте «Национальные руководства» можно получить на интернет-сайте:

<http://www.geotar.ru>.

Список сокращений и условных обозначений

◆ — торговое название лекарственного средства

Ⓢ — лекарственное средство не зарегистрировано в РФ

β-ХГЧ — бета-субъединица хорионического гонадотропина человека

АМГ — антимюллеров гормон

АФП — альфа-фетопротеин

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ВПЧ (HPV) — вирус папилломы человека

ГКОВ — гранулезоклеточная опухоль взрослого типа

ГКОЮ — гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа

ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон

ДКУ — динамическое контрастное усиление

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ИКСИ — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов

КТ — компьютерная томография

ЛГ — лютеинизирующий гормон

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

МПК — минеральная плотность кости

МРТ — магнитно-резонансная томография

НАХТ — неоадъювантная химиотерапия

НЭО — нейроэндокринные опухоли

ПМЗН — первично-множественные злокачественные новообразования

ПЦР — полимеразная цепная реакция

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ-КТ — совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография

РГЭ — радикальная гистерэктомия

РНК — рибонуклеиновая кислота

РОД — разовая очаговая доза

РЭА — раково-эмбриональный антиген

РШМ — рак шейки матки

СОД — суммарная очаговая доза

T1-ВИ — T1-взвешенные изображения

T2-ВИ — T2-взвешенные изображения

ТС — трансдермальная терапевтическая система

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФДГ — фтордезоксиглюкоза

ФДТ — фотодинамическая терапия

ФСГ — фолликул-стимулирующий гормон

ХГ — хорионический гонадотропин

ЭГДС — эзогастродуоденоскопия

CIN (cervical intraepithelial neoplasia) — цервикальная интраэпителиальная неоплазия

CIS (carcinoma in situ) — карцинома in situ

HE4 (human epididymis protein 4) — эпидидимальный белок-4 человека

HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) — тяжелые плоскоклеточные внутриэпителиальные повреждения

LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) — легкие плоскоклеточные внутриэпителиальные повреждения

SCC (squamous cell carcinoma antigen) — антиген плоскоклеточной карциномы

SIL (squamous intraepithelial lesion) — плоскоклеточные внутриэпителиальные повреждения

VIN (vulval intraepithelial neoplasia) — вульварная интраэпителиальная неоплазия

Предисловие

Несмотря на имеющиеся данные в этиологии и канцерогенезе отдельных гинекологических нозологий, известные, но «не работающие» программы скрининга, разработку новых диагностических и лечебных методик, до настоящего времени не удается весомо снизить показатели заболеваемости и смертности от рака женских половых органов. Это является очень тревожным фактором, поскольку молодая женщина нередко лишается возможности реализовать репродуктивную функцию, оставаться членом семьи и активно участвовать в профессиональной и общественно-политической жизни страны.

Глубокое осознание и внедрение в практику имеющихся достижений современной онкогинекологии позволят выявить злокачественный процесс на ранних стадиях и полностью излечить пациентку. Более того, наши знания основ этиопатогенеза рака женских половых органов позволят начать лечение на этапе предрака, а, например, вакцинация девочек — предотвратить возникновение злокачественных опухолей на шейке матки.

В настоящее время опубликовано много рекомендательных материалов, как отечественных, так и зарубежных, по лечебно-диагностической тактике. Тем не менее, по нашему мнению, возникает необходимость в «адаптации» имеющихся сведений для практического использования врачами-онкогинекологами.

Национальное руководство по онкогинекологии является совместным трудом ведущих специалистов научно-исследовательских онкологических центров Москвы, Санкт-Петербурга, Томска. Главы руководства включают современные взгляды ученых не только на наиболее часто диагностируемые злокачественные новообразования у женщин, но и редкие опухоли, вызывающие наибольшие затруднения для специалистов. Затронуты вопросы, касающиеся рака и беременности, ошибок в онкогинекологической практике и реабилитации излеченных пациенток. Руководство окажется полезным для общих онкологов, гинекологов, радиологов, химиотерапевтов и студентов медицинских вузов.

Глава 1. Основоположники московской и петербургской онкогинекологических школ

Е.Г. Новикова, Е.В. Бахидзе, Л.А. Мещерякова

Одна из первых онкогинекологов московской школы — выдающийся ученый, профессор, член-корреспондент АМН СССР, почетный член Берлинской академии наук, член Международного общества по трофобластической болезни, заслуженный деятель науки РФ Людмила Алексеевна Новикова. Она возглавила отделение онкогинекологии Государственного онкологического института им. П.А. Герцена в 1953 г., где проработала в течение 7 лет.

В 1955 г. она защитила докторскую диссертацию на тему «Комбинированное лечение рака шейки матки», а спустя год была утверждена в ученом звании профессора по специальности «Гинекология». В 1961 г. Л.А. Новикова была избрана членом-корреспондентом АМН СССР. Л.А. Новикова являлась выдающимся онкогинекологом и создателем одной из ведущих школ онкогинекологии страны.



Член-корреспондент АМН СССР Людмила Алексеевна Новикова (1901–1977)

С 1960 по 1977 г. Л.А. Новикова стала руководить открывшимся отделением гинекологии в составе Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР, созданного по инициативе академика Н.Н. Блохина. Под ее руководством разработана и внедрена в практику методика комбинированного лечения больных раком шейки матки с предоперационным облучением, актуальность которой сохраняется и в настоящее время. Людмила Алексеевна впервые в СССР стала применять химиотерапию у больных хорионкарциномой, что позволило снизить летальность среди молодых женщин с 80 до 50%. Результаты исследования легли в основу монографии «Хорионэпителиома матки», опубликованной в 1968 г. За цикл работ по проблеме трофобластической болезни Л.А. Новиковой была присуждена премия им. В.С. Груздева АМН СССР.

Благодаря ее усилиям в стране коренным образом изменилась тактика лечения пациенток с трофобластическими опухолями, резко уменьшилось число оперативных вмешательств. Молодые женщины, страдавшие ранее неизлечимой болезнью, после применения химиотерапии сохраняли не только менструальную, но и репродуктивную функцию.

Разработанные и усовершенствованные ею методы хирургического и комбинированного лечения рака шейки матки с предоперационным облучением используются в клинике до настоящего времени.

На протяжении последующих лет методика комбинированного лечения усовершенствуется за счет применения новых источников излучения и разработки оптимальных доз. Большой клинический материал убеждает в высокой эффективности комбинированного лечения и целесообразности применения его при определенных показаниях.

В последующие 25 лет Владимир Павлович Козаченко являлся руководителем отделения онкогинекологии Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР. Под руководством профессора, доктора медицинских наук В.П. Козаченко в отделении проведены исследования по изучению злокачественных новообразований женских половых органов. Владимир Павлович не только сохранил научные традиции, но и значительно расширил диапазон

научных и практических интересов, направленных на совершенствование медицинской помощи больным, страдающим злокачественными гинекологическими опухолями. Интенсивная научно-практическая деятельность способствовала созданию фундаментальных докторских диссертационных работ по различным направлениям онкогинекологии под руководством профессора В.П. Козаченко: «Оптимизация диагностики и лечения рака яичников», «Рак тела матки», «Гормонально-метаболические нарушения при раке яичников», «Лучевая терапия в комбинированном лечении рака шейки матки IV–II стадий», «Злокачественные трофобластические опухоли: современная диагностика, лечение и прогноз». До настоящего времени является консультантом по основным вопросам диагностики и лечения онкогинекологической патологии.



Профессор, доктор медицинских наук Владимир Павлович Козаченко (1932 – по настоящее время) Гинекологической клиникой Государственного онкологического института им. П.А. Герцена с 1960 по 1970 г. руководила профессор Ирина Сергеевна Краевская. Разносторонний клинический опыт, знание смежных дисциплин позволили ей развить и широко использовать в отделении диагностическое направление.



Профессор Ирина Сергеевна Краевская (даты работы в отделении гинекологии 1960–1970) В этот период внимание было сосредоточено на вопросах ранней диагностики рака шейки матки. Разработан комплекс диагностических методов исследования (кольпоскопия, цитологическое, морфологическое, радиоизотопное). Издан атлас кольпоскопических картин при различных патологических состояниях шейки матки (М.Л. Винокур). Изучаются критерии различных патологических состояний шейки матки и методы их лечения

(диатермокоагуляция, конизация). Сотрудниками отделения опубликованы научные работы по предраковым состояниям шейки матки (лейкоплакия) и по внутриэпителиальному раку. Изданы методические письма. Итоги ранней диагностики рака шейки матки были доложены на Всероссийском симпозиуме в 1969 г., проходившем в МНИОИ им. П.А. Герцена. Для уточнения локализации опухолевого процесса и определения степени его распространения разработаны и широко используются контрастные рентгенологические методы исследования (лимфография, ангиография, флебография, урография). Полученная информация позволила индивидуализировать план лечения, объем оперативного вмешательства и избежать возможных операционных осложнений. Целесообразность и диагностическая ценность каждого метода отражены в статьях. Практические рекомендации по каждому из методов изложены в методических письмах.

В поисках наиболее эффективных методов лечения рака яичников проводились разносторонние исследования по химиотерапии. Экспериментально обоснованы наиболее рациональные методы введения химиопрепаратов. Изучено токсическое влияние химиопрепарата на организм в зависимости от различных факторов. Разработаны методики по определению индивидуальной чувствительности опухоли к химиопрепаратам. Все это позволило использовать наиболее оптимальные варианты лечения злокачественных опухолей яичников. Заболеваниям яичников посвящена монография И.С. Краевской «Дисгерминомы яичников». Изданы методические письма по лечению распространенных форм рака яичников.

Глава 1. Основоположники московской и петербургской онкогинекологических школ

С 1971 г. отделением руководила профессор, доктор медицинских наук, кавалер ордена Трудового Красного Знамени и ордена «Знак Почета» Наталья Ивановна Шуваева.

Отделение проводило большую организационно-методическую работу. Изучалось состояние онкогинекологической службы в РСФСР на основании данных обследования, проведенного сотрудниками отделения, и анализа годовых отчетов. Полученная информация дала возможность оказывать реальную помощь онкологическими диспансерами и улучшить онкологическую службу. В гинекологическом кабинете поликлиники кольпоскопическому методу исследования обучались врачи из краев и областей РСФСР, московских женских консультаций. В клинике проходили специализацию и усовершенствование врачи на рабочих местах. Сотрудники отделения участвовали в выездных сессиях института, проводили специальные семинары по онкологии, организовывали научно-практические конференции для врачей г. Москвы. Проводилась большая просветительская лекционная работа в рамках общества «Знание».

Революционным по тем временам стала идея экономных операций при микроинвазивном раке шейки матки и их воплощение в практику. Н.И. Шуваева стояла у истоков организации скрининга рака шейки матки в России. Под ее руководством в институте были начаты исследования по органосохраняющему лечению неэпителиальных опухолей яичников, самостоятельной гормонотерапии у больных начальным раком эндометрия. Н.И. Шуваева внесла весомый вклад в усовершенствование методов комбинированного и комплексного лечения рака шейки матки и эндометрия, в разработки методик химиотерапии рака яичников с использованием отечественных цитостатиков. Прекрасный оратор, эрудированный клиницист, великолепный хирург, она обладала глубокими знаниями в цитологии и гистологии злокачественных опухолей, сама смотрела микропрепараты и учила этому своих учеников.



Профессор, доктор медицинских наук Наталья Ивановна Шуваева (1924 г. – по настоящее время; даты работы в отделении гинекологии 1971–1986)

Сейчас Н.И. Шуваевой 94 года, она продолжает давать ценные советы ученикам.

Петербургская — ленинградская школа онкогинекологии зародилась в г. Ленинграде в 1927 г., когда на базе Ленинградской многопрофильной больницы им. И.И. Мечникова (бывшая больница Петра Великого) основоположником отечественной онкологии Николаем Николаевичем Петровым был организован Научно-исследовательский институт онкологии, носящий ныне его имя, в котором появилось женское отделение. В 1945 г. Институт был переведен в здания на Каменном острове, где разместилось онкогинекологическое отделение, а в июне

1964 г. состоялся переезд основного клинического корпуса Института во вновь отстроенное здание в поселке Песочный.

За 90-летнюю историю гинекологического отделения Института в нем работали выдающиеся клиницисты, определившие развитие многих направлений онкогинекологии.

Более 25 лет гинекологическим отделением руководил академик АМН СССР Александр Иванович Серебров, создатель отечественной школы онкологов-гинекологов. А.И. Серебров был учеником выдающихся профессоров гинеколога Людвиг Людвиговича Окинчица и онколога Николая Николаевича Петрова. Разносторонне одаренный человек, А.И. Серебров сочетал в себе талант хирурга и художника, и всегда сам иллюстрировал свои книги. Являясь хирургом-виртуозом, А.И. Серебров учил своих сотрудников бережному обращению с тканями, оперировать «не масляными красками, а акварельным туше». Исключительное значение имеет литературное наследие А.И. Сереброва. Его классические руководства «Рак матки» (1957) и «Оперативная онкогинекология» (1968) способствовали воспитанию многих поколений онкологов-гинекологов.



Академик АМН Александр Иванович Серебров (1895–1980)

Учеником А.И. Сереброва был Серафим Сергеевич Роговенко, труды которого «Рак влагалища» (1954), «Диагностика рака шейки матки» (1957) сохранили свою актуальность до нашего времени. С.С. Роговенко усовершенствовал технику операции на шейке матки при предопухолевых заболеваниях шейки матки, в связи с чем прибор для конизации шейки матки носит его имя (конизатор Роговенко). Существенный вклад в разработку методов диагностики и лечения онкогинекологических болезней внесли ученики и сподвижники профессора Роговенко. Среди них доктор медицинских наук Галина Петровна Лоскутова, труды которой во многом способствовали ранней диагностике злокачественных опухолей матки и яичников.



Доктор медицинских наук Серафим Сергеевич Роговенко (1904–1970)

В 1958 г. на посту руководителя онкогинекологического отделения А.И. Сереброва сменил его ученик профессор Владимир Павлович Тобилевич, внесший огромный вклад в усовершенствование лучевого лечения рака матки. Этого многогранного человека отличали отточенное мастерство хирурга, глубокое понимание лучевой терапии, энциклопедические познания во многих областях человеческой культуры. В 1943 г. В.П. Тобилевич защитил кандидатскую диссертацию на тему «Импланты трубного эпителия в брюшной полости, их судьба». Эта работа более чем за 70 лет предвосхитила современное представление о развитии рака яичников из эпителия маточных труб. Сорокалетняя врачебная и научная деятельность В.П. Тобилевича в Институте ознаменовалась созданием оригинальных методик лучевого лечения рака шейки и тела матки, основанных на стандартизации и индивидуализации. В 1953 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Анализ условий успеха и неудач лучевого лечения рака шейки матки». К сожалению, лишь небольшая часть его многочисленных практических рекомендаций и

усовершенствований методик лучевого лечения рака матки была опубликована. Среди них — книга «Рак матки» (1957). В.П. Тобилович лично создавал проекты и чертежи аппликаторов для лучевого лечения. Так, им был создан цепной аппликатор для внутриматочного облучения рака тела матки, подробное описание которого приведено в статье «Дальнейшее усовершенствование методики сочетанного лучевого лечения больных раком тела матки» (Вопросы онкологии, 1969). В.П. Тобилович фактически был пионером лучевой терапии в плане индивидуального подхода при лечении рака шейки и тела матки. Он лично отработывал методики лучевой терапии и вылечил сотни больных.

Глава 1. Основоположники московской и петербургской онкогинекологических школ



Доктор медицинских наук, профессор Владимир Павлович Тобилович (1900–1981)

Многие вопросы диагностики и лечения опухолей яичников и трофобластических опухолей были разработаны профессором Ириной Дмитриевной Нечаевой. В 1959 г. И.Д. Нечаева защитила докторскую диссертацию по проблеме патогенеза и лечения дисгормональных опухолей яичников. Под руководством И.Д. Нечаевой в отделении были внедрены в практику многие основополагающие методы диагностики и лечения опухолей яичников, а также трофобластической болезни, прежде всего химиотерапия, благодаря чему был достигнут значительный прогресс в лечении этих заболеваний. Написанные И.Д. Нечаевой монографии «Лечение опухолей яичников» (1972), «Опухоли яичников» (1987), «Трофобластическая болезнь» (1976) способствовали оптимизации лечения этих заболеваний. При ее участии в 1965 г. в Институте онкологии было создано уникальное, единственное в мире специализированное отделение опухолей яичников. Это отделение было создано как база международного реферативного центра по изучению опухолей яичников (номенклатура, классификация и гистопатология), возглавляемого профессором М.Ф. Глазуновым, и просуществовало до 1989 г. В 1965 г. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова состоялся Первый съезд группы ВОЗ по изучению опухолей яичников. Благодаря работе центра совместно с группой ВОЗ была выработана гистологическая классификация опухолей яичников (Серов С.Ф., Скалли Р.Е., Собин Л.Г. Женева, 1973).



Доктор медицинских наук, профессор Ирина Дмитриевна Нечаева (1914–2000)

Ученики И.Д. Нечаевой — профессор В.Л. Винокуров, доктор медицинских наук А.В. Семеновский, кандидат медицинских наук М.Е. Лившиц, в своей врачебной и научной деятельности последовательно продолжали ее дело. В 1965 г. после выделения первого онкогинекологического отделения как центра ВОЗ по изучению опухолей яичников вновь созданное второе онкогинекологическое отделение возглавил основоположник отечественной радиогинекологии профессор В.П. Тобилович. На этом посту в 1976 г. В.П. Тобиловича сменил его ученик — профессор Ян Владимирович Бохман.

Талантливый ученик и последователь двух выдающихся ученых академика А.И. Серебров и профессора В.П. Тобиловича, Я.В. Бохман своими ставшими классическими трудами поднял отечественную онкогинекологию на новую высокую ступень. В 1963 г. Я.В. Бохман защитил кандидатскую диссертацию на тему «Рецидивы и метастазы рака матки», посвященную закономерностям местного распространения и лимфогенного метастазирования рака шейки и тела матки. Результаты, полученные в этих исследованиях, позволили Я.В. Бохману обосновать целесообразность комбинированного лечения больных раком шейки матки II–III стадий при выявленных метастазах в лимфатических узлах в связи с относительной резистентностью последних к облучению. Так хирургическое направление в онкогинекологии получило новый виток развития. Позже исследования вошли в монографию «Метастазы рака матки», опубликованную в 1976 г. Эта книга стала настольным пособием для многих поколений онкогинекологов и в настоящее время является раритетной. Я.В. Бохман не только обосновал показания к комбинированному лечению рака шейки матки, но и описал методику операции Вертгейма, сочетающую в себе мировой опыт этой операции (Wertheim E., 1902; Okabayashi H., 1932; Meigs J., 1954; Yagi H., 1957; Magara, 1967).



Доктор медицинских наук, профессор Ян Владимирович Бохман (1933–1996). Руководил онкогинекологическим отделением с 1976 по 1996 г.

Развивая хирургическое направление в онкогинекологии, Я.В. Бохман предложил оригинальную методику модифицированной расширенной экстирпации матки с придатками при раке тела матки, ставшей в настоящее время классической операцией пангистерэктомии с лимфаденэктомией. Позже под руководством Я.В. Бохмана были разработаны показания к трем видам операции при раке тела матки: простой экстирпации матки с придатками, операции Вертгейма (классической расширенной экстирпации матки с придатками) и модифицированной расширенной экстирпации матки с придатками, разработанной в НИИ онкологии им. Петрова Я.В. Бохманом. В хирургической практике Я.В. Бохман следовал фундаментальным положениям в хирургической онкологии, разработанным ее основоположниками, касающимся принципов футлярности и анатомической зональности. «Несоблюдение этого принципа у больных раком вульвы приводит к высокой частоте местных и регионарных рецидивов». Исходя из этого принципа, Я.В. Бохман предложил выполнять у больных раком вульвы модифицированную расширенную двухбригадную операцию. Предложенная модификация позволяла не только удалять вульву с регионарными пахово-бедренными лимфатическими узлами одним блоком с соблюдением принципов футлярности и зональности, но за счет одновременного оперирования двумя бригадами хирургов сокращала время операции. Разработать такой подход было особенно важно для пожилых пациенток, удельный вес которых среди больных раком вульвы особенно высок.

Я.В. Бохман был выдающимся исследователем, обосновавшим фундаментальные концепции в онкогинекологии. Талантливый хирург и ученый, он заражал своими идеями окружающих его исследователей из смежных лабораторий — морфологов, эндокринологов, биохимиков, и совместно с ними создавал оригинальные концепции, которые становились фундаментальными. Так, на основе клинко-морфологических сопоставлений и эндокринно-метаболических исследований, проводимых в лаборатории эндокринологии, возглавляемой в те годы выдающимся эндокринологом профессором В.М. Дильманом, были сформулированы положения о двух патогенетических вариантах рака эндометрия.

Глава 1. Основоположники московской и петербургской онкогинекологических школ

Эти данные были обобщены в докторской диссертации, которую Я.В. Бохман защитил в 1971 г., — «Клинические и патогенетические обоснования рационального лечения больных раком тела матки», легшей в основу опубликованной в 1972 г. монографии «Рак тела матки».

Вклад этих разработок в мировую онкогинекологическую науку был настолько велик, что концепция о двух патогенетических типах рака эндометрия ассоциируется в мировом научном сообществе с именем Я.В. Бохмана. Именно Я.В. Бохман впервые установил принципиальную возможность излечения высокодифференцированного рака эндометрия с помощью одной только гормонотерапии. В 1985 г. в Нью-Йорке в журнале «Gynecologic Oncology» была опубликована статья, в которой изложен первый опыт применения самостоятельной гормонотерапии у больных раком эндометрия. Позднее идеи органосохраняющего лечения получили развитие в создании «функционального направления» в терапии предопухолевых и опухолевых заболеваний. Эти идеи были изложены в ряде монографий: «Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия», 1979; «Гормонотерапия рака эндометрия», 1992; «Онкологические аспекты ановуляции», 1980. Позднее идеи органосохраняющего лечения получили развитие в создании «функционального направления» в терапии предопухолевых и опухолевых заболеваний.

В клинике Я.В. Бохмана были проведены исследования по уникальной проблеме онкогинекологии — проблеме сочетания злокачественных опухолей и беременности, которые легли в основу целого цикла публикаций. В этих исследованиях решался комплекс акушерских, онкологических и этических проблем: оказывает ли беременность

влияние на возникновение злокачественных опухолей, влияет ли беременность на клиническое течение и прогноз онкологических заболеваний, влияют ли злокачественные опухоли на течение беременности, какова рациональная тактика ведения беременности и лечения опухоли.

Ни одна локализация гинекологического рака не осталась без исследовательского внимания Я.В. Бохмана. Это касается и исследований по проблеме неэпителиальных опухолей матки, по которой в клинике был выполнен цикл клинико-морфологических исследований и опубликованы две монографии: «Саркомы женских гениталий» и «Саркомы матки».

Большое значение для отечественной онкогинекологии имеют широкие монографические обобщения Я.В. Бохмана по различным проблемам новообразований женских половых органов. Я.В. Бохман опубликовал 300 статей, 17 монографий, в том числе цикл лекций и руководств: «Лекции по онкогинекологии» (1985), «Руководство по онкогинекологии» (1989), и совместно с коллективом сотрудников отделения — «Клиническая онкология для семейного врача» (1995).

Монографии «Клиника и лечение рака шейки матки» (1976), «Метастазы рака матки» (1976) и «Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия» (1979) в 1981 г. удостоены именной премии им. В.С. Груздева Президиума АМН СССР как лучшие работы по гинекологии за 1976–1980 гг.

Ян Владимирович Бохман опубликовал 300 статей, 17 монографий, из которых «Руководство по онкогинекологии» (1989) является настольной книгой широкого круга специалистов. Под руководством Я.В. Бохмана защищено более 60 кандидатских и докторских диссертаций.

Авторитет профессора Я.В. Бохмана был очень велик. Я.В. Бохман был удостоен премий им. В.С. Груздева и Н.Н. Петрова Российской академии медицинских наук. Он был избран действительным членом Нью-Йоркской академии наук, экспертом нескольких комитетов ВОЗ.

В последние годы ученики московской и питерской школ онкогинекологии, такие как академик Л.А. Ашрафян, профессора Е.Г. Новикова, В.В. Кузнецов, К.И. Жордания, С.Я. Максимов, А.Ф. Урманчеева, И.В. Берлев и другие, продолжают разрабатывать актуальные проблемы современной онкогинекологии.

Раздел I. Общие вопросы онкогинекологии

Глава 2. Статистика заболеваемости злокачественными опухолями шейки, тела матки и яичников

В.В. Старинский, О.П. Грецова

Злокачественные опухоли шейки матки

На протяжении длительного времени злокачественные новообразования шейки матки стабильно занимают высокое 4-е ранговое место (6,6–7,0%) в структуре заболеваемости женщин. При сравнении в 2017 г. было выявлено 17 587 случаев злокачественных новообразований шейки матки, что на 52,4% больше, чем в 1997 г. (11 822 случая). «Грубый» показатель заболеваемости в 2017 г. составил 22,3 на 100 тыс. женского населения. За 20 лет этот показатель вырос на 49,7%, средний темп прироста составил около 2% в год. За этот же период времени вырос до уровня 15,8 на 100 тыс. населения стандартизованный по мировому стандарту возрастного распределения населения показатель заболеваемости (прирост — 50,8%) при среднегодовом темпе прироста 2,1% (рис. 2.3).

По сравнению с другими злокачественными новообразованиями женской половой сферы (тела матки, яичника), пик заболеваемости злокачественными новообразованиями шейки матки в 2017 г. определяется в более молодом возрасте — 40–49 лет (41,8 на 100 тыс. соответствующего населения) (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Повозрастные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями тела и шейки матки, яичника в 2017 г. в РФ

Смещение пика заболеваемости произошло за последние 20 лет, в 1997 г. наибольший уровень заболеваемости приходился на возрастную группу 70–79 лет (35,8–36,0 на 100 тыс. соответствующего населения) (рис. 2.2).

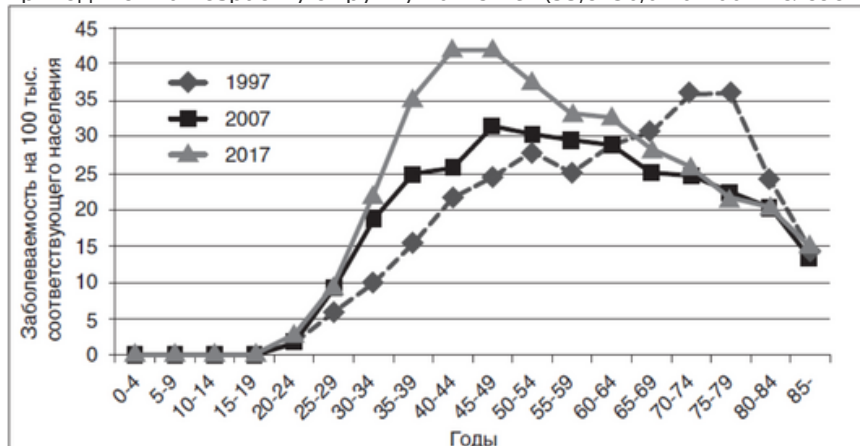


Рис. 2.2. Динамика повозрастных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями шейки матки (1997–2017 гг.) в РФ

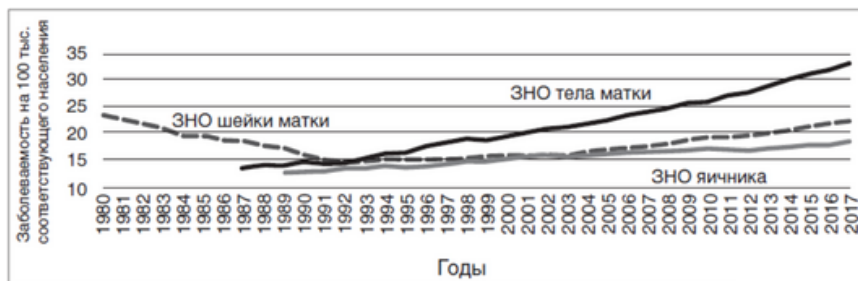


Рис. 2.3. Динамика «грубого» показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями яичника, шейки и тела матки на 100 тыс. женского населения

В структуре заболеваемости женщин злокачественные новообразования шейки матки в возрастной группе 25–34 года занимают 1-е, а в возрастной группе 35–49 лет — 2-е ранговое место. Наибольшее число впервые выявленных случаев злокачественных новообразований шейки матки (2258) выявлено в возрасте 40–44 года.

Статистически значимого изменения среднего возраста заболевших за последние 5 лет не произошло, и в 2017 г. он составил 52,05 года. За период 2012–2017 гг. на 13,1% вырос показатель кумулятивного риска развития злокачественных новообразований шейки матки в возрасте 0–74 года, т.е. риск развития злокачественных новообразований шейки матки, которому подверглось бы лицо в течение жизни до 75 лет при условии отсутствия всех причин смерти, в 2017 г. составил 1,54%.

Распределение по стадиям распространения вновь выявленных злокачественных новообразований шейки матки имеет в 2017 г. следующую структуру: в I стадии выявлено 35,8%, прирост за 5 лет — 24,7%, во II стадии — 29,9%, снижение показателя на 3,4%, в III стадии выявлено 23,1%, снижение — на 19,3%, в IV стадии заболевания выявляется 9,3% случаев, статистически значимого изменения показателя за представленный период не наблюдается. В 2017 г. было выявлено 4435 случаев злокачественных новообразований шейки матки in situ (в 2011 г. — 3144 случая).

В 2017 г. от злокачественных новообразований шейки матки умерло 6480 женщин. В структуре причин онкологической смертности женщин злокачественные новообразования тела матки занимают 10-е место (4,8%). Показатели смертности женщин от злокачественных новообразований шейки матки неуклонно растут. В динамике за 10 лет «грубый» показатель смертности от злокачественных новообразований шейки матки вырос на 4,5% и составил в 2017 г. 8,2 на 100 тыс. женского населения, стандартизованный показатель смертности женщин от злокачественных новообразований шейки матки за этот же период вырос на 4,3% и составил 5,2 на 100 тыс. женского населения. За 20 лет (1997–2017) прирост показателей составил 5,4 и 7,5% соответственно (рис. 2.4).

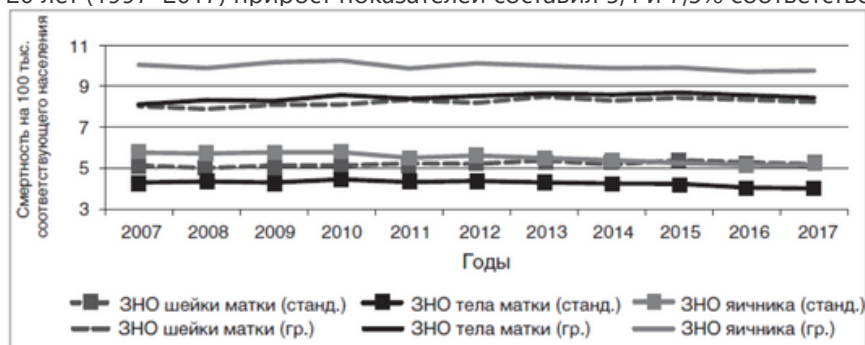


Рис. 2.4. Динамика «грубого» и стандартизованного по мировому стандарту возрастного распределения показателя смертности от злокачественных новообразований яичника, шейки и тела матки женского населения РФ

Наиболее высокое значение показателя смертности в 2017 г. от злокачественных новообразований шейки матки отмечается в возрастной группе 75–79 лет — 15,7 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста (рис. 2.5).

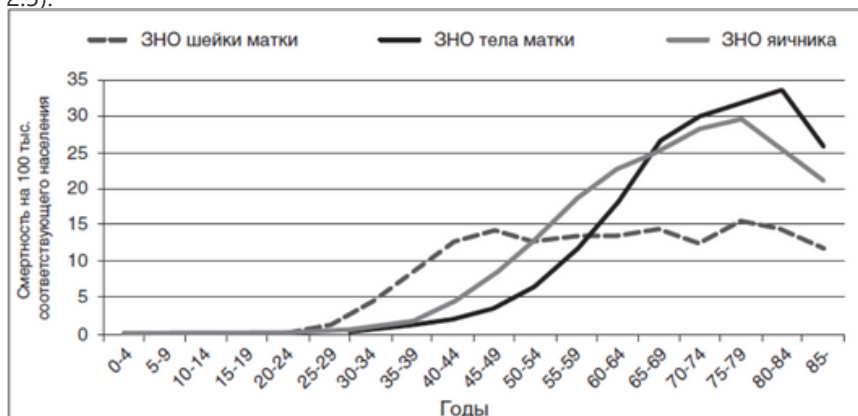


Рис. 2.5. Повозрастные показатели смертности от злокачественных новообразований яичника, тела и шейки матки женского населения РФ в 2017 г.

Отмечается рост показателя смертности женщин от злокачественных новообразований шейки матки в возрасте 35–59 лет, за 20 лет показатель в возрастной группе 35–39 лет вырос на 85,2%, 40–44 года — 73,2%.

В возрастной группе 30–34 года с 1997 г. отмечался рост показателя с 3,0 до 5,7, затем отмечается снижение показателя до 4,3 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста.

Злокачественные опухоли тела матки

В России, начиная с 1993 г., опухоли тела матки занимают ведущее место среди злокачественных новообразований женских половых органов. В структуре заболеваемости у женщин в 1989 г. рак тела матки занимал 7-е ранговое место (5,7%) а уже в 2017 г. переместился на 3-е ранговое место (9,0%).

Раздел I. Общие вопросы онкогинекологии

В 2017 г. был выявлен 26 081 случай злокачественных новообразований тела матки. «Грубый» показатель заболеваемости в 2017 г. составил 33,1 на 100 тыс. женского населения. За 20 лет этот показатель вырос на 87,8%,

средний темп прироста составил около 3% в год. За этот же период времени вырос на 55,2% и стандартизованный по мировому стандарту возрастного распределения населения показатель заболеваемости, его уровень в 2017 г. составил 18,4 на 100 тыс. населения при среднегодовом темпе прироста 2,1% (см. рис. 2.3).

За прошедшее десятилетие (2007–2017) несколько изменились тенденции заболеваемости злокачественными новообразованиями тела матки в различных возрастных группах. До 25-летнего возраста выявлялись единичные случаи заболеваемости, затем до 60 лет происходил экспоненциальный рост показателя заболеваемости. До 2011 г. в возрастной группе 60–65 лет наблюдался максимум показателя (75,3–91,9 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста), начиная с 2012 г. пик заболеваемости определяется в более старшей возрастной группе, 65–69 лет, и значения составляют 88,9–99,8 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста, затем происходит плавное снижение показателя и в возрастной группе 85 лет и старше уровень его составляет 24,7–29,1 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста в различные годы. В 2017 г. в возрастной группе 65–69 лет показатель достиг максимального за прошедшие десять лет значения 99,8 на 100 тыс. соответствующего населения (см. рис. 2.1).

В возрастных группах 50–54 и 55–59 лет злокачественные новообразования тела матки занимают 2-е ранговое место в структуре заболеваемости, в возрастной группе 45–49 лет, 60–64 и 65–69 лет — 3-е ранговое место, 70–74 года — 4-е место, в других возрастных группах — 6-е и ниже.

За 5 лет увеличился средний возраст заболевших с 62,1 в 2012 г. до 62,9 года в 2017.

В 2017 г. кумулятивный риск развития злокачественных новообразований тела матки в возрасте 0–74 года, т.е. риск развития злокачественных новообразований тела матки, которому подверглось бы лицо в течение жизни до 75 лет при условии отсутствия всех причин смерти, составил 2,29%, за 10 лет этот показатель вырос на 26,1%.

Распределение по стадиям распространения вновь выявленных злокачественных новообразований тела матки имеет в 2017 г. следующую структуру: в I стадии выявлено 67,4%, прирост за 5 лет — 15,1%, во II стадии — 16,8%, снижение показателя на 25,0%, в III стадии выявлено 9,2%, снижение — на 15,2%, в IV стадии заболевания выявляется 5,3% случаев, статистически значимого изменения показателя за представленный период не наблюдается.

В 2017 г. от злокачественных новообразований тела матки умерло 6665 женщин. В структуре причин онкологической смертности женщин злокачественные новообразования тела матки занимают 9-е место (4,9%).

В динамике за 10 лет «грубый» показатель смертности от злокачественных новообразований тела матки вырос на 4,6% и составил в 2017 г. 8,5 на 100 тыс. женского населения, при этом стандартизованный показатель смертности женщин от злокачественных новообразований тела матки снижается, в 2007 г. он составлял 4,3, в 2017 г. — 4,0 на 100 тыс. женского населения, убыль — 7,1%, что свидетельствует об истинном снижении смертности от этой патологии (см. рис. 2.4).

Наиболее высокие значения показателя смертности отмечаются в старших возрастных группах (75 лет и старше) — от 30,1 до 33,6 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста (см. рис. 2.5).

Злокачественные новообразования яичников

На протяжении последних 20 лет доля злокачественных новообразований яичника в структуре заболеваемости женщин в РФ постепенно уменьшается с 5,6% (7-е ранговое место) в 1997 г. до 4,3% (9-е место) в 2017 г.

В 2017 г. был выявлен 14 567 случаев злокачественных новообразований яичника. «Грубый» показатель заболеваемости в 2017 г. составил 18,5 на 100 тыс. женского населения. За 20 лет этот показатель вырос на 24,4%, средний темп прироста составил около 1% в год. С 1997 по 2017 г. на 11,6% вырос стандартизованный по мировому стандарту возрастного распределения населения показатель заболеваемости, его уровень в 2017 г. составил 11,4 на 100 тыс. населения при среднегодовом темпе прироста 0,6% (см. рис. 2.3).

За 20-летний период значимых различий в показателях заболеваемости злокачественными новообразованиями яичника женщин в различных возрастных группах не наблюдалось, максимум заболеваемости отмечается в возрасте 60–75 лет, пик заболеваемости приходится на возрастной период 60–64 года — 41,9 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста.

Наиболее высокое, 3-е ранговое место, в структуре женской заболеваемости злокачественными новообразованиями яичника занимает возрастная группа 40–44 года (15,4 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста), 4-е место — возрастная группа 15–19 (1,3), 35–39 (9,6), 45–49 лет (26,1), 5-е место — 20–24 (2,3), 30–34 (6,1), 50–54 (32,9) и 55–59 лет (35,7). В возрасте 60–64 года злокачественные новообразования яичника занимают 6-е ранговое место, а в возрастной группе 65–70 лет — 10-е место (см. рис. 2.1).

С 1997 по 2014 г. средний возраст заболевших составлял около 58,4–58,6 года, с 2015 г. возраст превысил 59 лет и в 2017 г. составил 59,3 года.

Статистически значимого изменения показателя кумулятивного риска развития злокачественных новообразований яичника (риск развития злокачественных новообразований яичника, которому подверглось бы лицо в течение жизни до 75 лет при условии отсутствия всех других причин смерти) в возрасте 0–74 года за 10 лет не произошло, в 2017 г. он составил 1,26%.

Раздел I. Общие вопросы онкогинекологии

Распределение по стадиям распространения опухолевого процесса вновь выявленных злокачественных новообразований яичника имеет в 2017 г. следующую структуру: в I стадии выявлено 26,9%, прирост за 5 лет — 14,6%, во II стадии — 12,5%, статистически значимого изменения показателя с 2012 г. нет, на 5,2% снизилась доля выявленных в III стадии заболеваний злокачественными новообразованиями яичника и составила 39,0%, также отмечается снижение на 4,3% доли злокачественных новообразований яичника, выявленных в IV стадии заболевания, в 2017 г. этот показатель составил 19,5%.

В 2017 г. от злокачественных новообразований яичника умерло 7685 женщин. В структуре причин онкологической смертности женщин злокачественные новообразования яичника занимают 8-е место (5,7%).

В динамике за 10 лет отмечается убыль показателей, характеризующих уровень смертности от злокачественных новообразований яичника, «грубый» показатель снизился на 3,0% и составил в 2017 г. 9,8 на 100 тыс. женского населения, стандартизованный показатель снизился на 11,5% и составил в 2017 г. 5,1 на 100 тыс. женского населения, убыль показателей свидетельствует об истинном снижении смертности от злокачественных новообразований яичника (см. рис. 2.4).

Наиболее высокое, 2-е ранговое место, в структуре смертности от злокачественных новообразований яичника занимают женщины в возрасте 50–54 и 55–59 лет, 13,0 и 18,6 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста (в 2007 г. в этих возрастных группах злокачественные новообразования яичника занимали 3-е место — 14,8 и 19,0 соответственно) (см. рис. 2.5).

В 2017 г. наиболее высокое значение показателя смертности от злокачественных новообразований яичника отмечается в возрастной группе 75–79 лет — 29,5 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста (см. рис. 2.5).

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. и др. Злокачественные новообразования женских половых органов в России: ситуация и проблемы // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014. Т. 1. № 2. С. 44–47.

2. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России, обзор статистической информации за 1993–2013 гг. М., 2015. 511 с.

3. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой, М.: РИИС ФИАН, 2018. С. 235.

4. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: РИИС ФИАН, 2018. С. 250.

5. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: РИИС ФИАН, 2017. С. 235.

6. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: РИИС ФИАН, 2018. С. 250.

Раздел I. Общие вопросы онкогинекологии

Глава 3. Серологические опухоль-ассоциированные маркеры в онкогинекологии

Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина, И.И. Алентов

Серологические опухоль-ассоциированные маркеры, входящие в класс биомаркеров, — это вещества, концентрация которых может повышаться в биологических жидкостях (крови, моче, асцитической жидкости, содержимом кист и др.) при развитии опухолевого процесса, что дает дополнительную информацию о степени его распространенности и, что особенно важно, об эффективности проведенной терапии. Кроме того, повышенный уровень опухолевых маркеров после завершения лечения — аргумент в пользу наличия остаточной опухоли, а периодическое исследование опухолевых маркеров после окончания лечения позволяет заподозрить развитие рецидива заболевания раньше традиционно используемых методов диагностики.

Маркеры, ассоциированные с опухолями органов женского полового тракта, описано достаточно большое количество. Однако в онкогинекологии широко применяют не более 10 серологических опухолевых маркеров. Это связано прежде всего с тем, что для их внедрения в медицинскую практику необходима аналитическая и клиническая валидации теста, демонстрация клинической значимости по принципам доказательной медицины — по результатам метаанализа крупных рандомизированных исследований.

Диагностическую значимость опухолевых маркеров определяют их чувствительность и специфичность. Чувствительность опухолевых маркеров — процентное выражение частоты истинно положительных результатов теста в группе онкологических больных. Специфичность опухолевых маркеров представляет собой процентное выражение частоты истинно отрицательных результатов теста в группе здоровых людей и пациентов с доброкачественными заболеваниями.

Наилучшей оценкой диагностической точности теста на опухолевый маркер является площадь под ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic), которая строится на основании показателей чувствительности и специфичности. Не существует идеального серологического опухолевого маркера, который обладал бы 100% чувствительностью и специфичностью. Используемые в настоящее время маркеры выявляются в повышенных количествах в сыворотке крови не только при раке, но также у части пациентов с доброкачественными процессами и воспалительными заболеваниями, но, как правило, в более низких концентрациях.

Еще одной характеристикой опухолевых маркеров является дискриминационный уровень, т.е. допускаемая верхняя граница концентрации этого белка у здоровых лиц. Маркер удовлетворяет требованиям, если при выбранном дискриминационном уровне его специфичность не ниже 90%, а чувствительность превышает 50%. Кроме того, существует такое понятие, как «серая зона» (переходная зона), обозначающее диапазон опухолевых маркеров, характерный для пациентов с доброкачественными опухолями, воспалительными и иными неонкологическими заболеваниями, а также для небольшой доли больных со злокачественными новообразованиями. То есть уточняющая лабораторная диагностика «по маркеру» в этой зоне затруднена. В то же время это «зона онкологического риска».

При изучении диагностической чувствительности опухолевых маркеров у онкологических больных для многих из них была показана стадиязависимость: чем больше стадия процесса, тем чаще и до более высоких уровней повышается маркер. Степень ее выраженности для разных опухолевых маркеров разная. Маркер-негативность на этапе диагностики онкологического заболевания не является основанием для исключения данного маркера из схемы дальнейшего мониторинга пациентки. Так, если нормальный уровень опухолевых маркеров обусловлен начальными стадиями опухолевого процесса, то в дальнейшем в случае прогрессирования вполне возможно, что содержание данного маркера будет возрастать, а его динамику целесообразно использовать для мониторинга эффективности терапии. Такая ситуация может быть объяснена как изменением клеточного состава опухоли, прежде всего в результате консервативного лечения, так и нарастанием опухолевой массы при прогрессировании процесса. Все эти факторы способны менять не только спектр, но и уровень экспрессии ряда опухолевых маркеров в опухолевых клетках.

Закономерности снижения уровней тех или иных опухолевых маркеров, так же как и сроки их нормализации в процессе разных видов лечения — различаются. Время полужизни (период полувыведения) «классических» опухолевых маркеров, как правило, не превышает 7–10 дней. Поэтому они быстро «реагируют» на изменение клинического статуса больной. В связи с этим большинство опухолевых маркеров после проведенного хирургического лечения отражают клиническую ситуацию через 10–14 дней, при условии благоприятного послеоперационного течения.

Серологические опухолевые маркеры используются в онкогинекологии в разных аспектах: оценивается возможность использования некоторых (CA 125, HE4) — в скрининге, направленном на активное/раннее выявление рака яичников у женщин в постменопаузе; ряд маркеров — для дифференциальной/уточняющей диагностики, а большинство — для прогноза течения опухолевого процесса, мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов заболевания.

В настоящее время для опухолей органов женского полового тракта подобраны один или несколько серологических опухолевых маркеров с приемлемой чувствительностью и специфичностью (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Наиболее информативные серологические опухолевые маркеры для злокачественных новообразований органов женского полового тракта

№	Локализация карциномы	Опухолевые маркеры
1	Опухоли яичников: • эпителиальные; • герминогенные; • гранулезоклеточные	Рак яичников: • серозный; • муцинозный; • эндометриоидный
2	Рак шейки матки: • плоскоклеточный; • аденокарцинома	CA 125, HE4, CA 19-9 CA 72-4, CA 125, (CA 19-9)* CA 125, HE4, (CA 19-9) β-ХГЧ, альфа-фетопротеин (АФП), ингибин В, антимюллеровский гормон (АМГ) Эстрадиол
3	Рак вульвы	SCC Раково-эмбриональный антиген (РЭА) SCC

4	Рак эндометрия	CA 125, HE4, (CA 19-9, PЭA, CA 72-4)
---	----------------	--------------------------------------

Раздел I. Общие вопросы онкогинекологии

* В скобках приведен дополнительный серологический опухолевый маркер.

В соответствии с данными табл. 3.1 среди используемых в онкогинекологической практике маркеров есть онкофетальные и онкоплацентарные антигены, ферменты и их ингибиторы, а также гормоны.

Применение серологических опухолевых маркеров в мониторинге пациенток с установленным диагнозом злокачественного новообразования органа малого таза в общих чертах сводится к следующей схеме.

1. В начале лечения оценивают уровень всех опухолевых маркеров, информативных для опухоли данной локализации, и выявляют маркеры с повышенной концентрацией.
2. В случае проведения неоадьювантной химиотерапии (например, у больных раком яичников) после ее окончания по уровню маркеров можно оценить степень ее эффективности и спрогнозировать максимально достижимый объем циторедукции при последующем хирургическом вмешательстве.
3. Через 2–3 нед после операции определяют содержание маркеров, повышенных в начале лечения. Сохранение высокого уровня какого-либо из опухолевых маркеров с большой вероятностью свидетельствует о нерадикальности хирургического вмешательства.
4. При проведении адьювантной химиотерапии для оценки ее эффективности определяют уровень маркера/ов перед каждым следующим курсом лечения.
5. В случае начала лечения больной с консервативной противоопухолевой терапией уровень серологических опухолевых маркеров определяют до лечения и затем перед началом каждого следующего курса как контроль его эффективности. Устойчивое снижение уровня маркера после проведенного лечения свидетельствует о его эффективности. Отсутствие изменений или рост значений опухолевых маркеров в процессе терапии дает основание думать о резистентности опухоли к проводимому лечению и является основанием для пересмотра его тактики.
6. Если после операции пациентка не получает дополнительного лечения или больная вышла в ремиссию после комбинированного лечения, то в процессе динамического наблюдения в этих случаях исследуют опухолевый маркер, уровень которого превышал дискриминационный уровень на старте лечения. Периодичность исследования маркеров (1 раз в несколько месяцев) определяется закономерностью сроков развития рецидивов при опухолях различных локализаций и стадий опухолевого процесса. Как правило, в группах риска развития рецидива эта периодичность не должна превышать 3 мес. Два последовательных повышения уровня маркера(ов) в большинстве случаев свидетельствует о развитии рецидива злокачественного процесса. Важно отметить, что возрастание уровня опухолевых маркеров может наблюдаться уже за 3–6 мес до клинических проявлений рецидива.

Основные методы определения уровня опухолевых маркеров — иммуноферментный и хемилюминесцентный (с помощью специфических антител к этим белкам). Объектом исследования большинства серологических опухолевых маркеров служит сыворотка (или плазма) венозной крови, полученной от пациентки натощак, а также некоторые другие тканевые жидкости (например, асцитическая). Нельзя использовать гемолизированные биообразцы. Важное значение для получения точного результата анализа имеет правильное хранение материала для исследования. Сыворотку крови необходимо отделить от сгустка в течение не более 3 ч, хранить при 2–8 °С (до 24 ч), затем — при –20 °С и ниже (до 6 мес). Не допускать повторных циклов замораживания–оттаивания биообразца.

Рак яичников

В настоящее время в литературе описывают большое количество серологических опухолевых маркеров у больных раком яичников: CA 125, HE4, CA 19-9, CA 72-4, раково-эмбриональный антиген (PЭA), CA 15-3, HMFG-2, CASA, LAS A, CYFRA 21-1, TAT1 и др.

Однако маркерами выбора при серозном раке яичников признан CA 125, и для мониторинга FDA рекомендовал дополнительно к CA 125 использовать белок эпидидимиса человека HE4.

Характеристика CA 125

CA 125 относится к классу онкофетальных белков, так как выявляется в эпителии серозных оболочек плода и тканях — производных эпителия целома, включая эпителий Мюллера и клетки, выстилающие брюшину, плевру и перикард. Во взрослом состоянии основным источником антигена у доноров является эндометрий и далее — по убыванию — эпителий маточных труб и эндоцервикс.

У подавляющего большинства здоровых женщин в пременопаузе сывороточные уровни CA 125 не превышают 35 ЕД/мл, а в постменопаузе — 21 ЕД/мл, в связи с чем эти величины приняты в качестве дискриминационного уровня. У женщин после экстирпации матки и у мужчин уровни CA 125 не превышают 10–12 ЕД/мл. Транзиторное увеличение сывороточных концентраций CA 125 может наблюдаться при циклическом изменении толщины эндометрия во время менструального цикла, а также во время беременности (чаще в I триместре).

Сывороточные уровни CA 125 могут существенно повышаться при заболеваниях, сопровождающихся вовлечением в процесс серозных оболочек: экссудативном плеврите, перикардите, асците, перитоните любой этиологии. Источником CA 125 в этих случаях является, вероятно, реактивный мезотелий. Причиной высокого уровня CA 125 может стать также распространенный туберкулез брюшины или тазовых органов. Кроме того, повышением его сывороточной концентрации в ряде случаев сопровождаются острый панкреатит, острый гепатит, пневмония, почечная недостаточность, кишечная непроходимость, диабет, аутоиммунные заболевания, таким образом CA 125 проявляет свойства острофазного белка.

Повышение CA 125 может наблюдаться при доброкачественных опухолях гинекологических органов. Однако доля CA 125-позитивных случаев среди таких больных не превосходит 15–30%, а концентрации маркера не превышают, как правило, 100 ЕД/мл.

Раздел I. Общие вопросы онкогинекологии

Возрастание уровня CA 125 наблюдается при эндометриозе, коррелируя с выраженностью этого процесса. Так, при эндометриозе I–II степени уровень CA 125 редко (13–17%) превышает норму. В то же время при III степени болезни чувствительность теста достигает 54%. В целом концентрации CA 125 в СК при эндометриозе не превышают 150 ЕД/мл.

Сывороточные уровни CA 125 могут повышаться у больных с негинекологическими злокачественными новообразованиями: до 19% — рак желудка, 16,6% — рак толстого кишечника, 16,7% — аденокарцинома легкого, 16,6% — рак молочной железы, 26,3% — рак поджелудочной железы. Возрастание уровней этого маркера также отмечается в отдельных случаях при первичном раке печени и развитии метастазов других новообразований в печень. Повышенный уровень CA 125 при неходжкинской лимфоме является индикатором диссеминации опухоли по брюшине.

Повышенные уровни CA 125 в сыворотке крови выявляются при раке маточных труб, шейки матки (в основном при аденокарциномах) и эндометрия.

Таким образом, CA 125 является маркером аденогенных раков. Повышение его уровней при злокачественных новообразованиях иной гистологической структуры часто свидетельствует о вовлечении в неопластический процесс серозных оболочек.

В настоящее время СА 125 остается «маркером выбора» для рака яичников. Его чувствительность (и уровни) возрастает со стадией заболевания, составляя около 50% при I стадии и более 90% — при распространенных стадиях. Диагностическая чувствительность СА 125 при раке яичников зависит от его гистологической формы. Наиболее высокие уровни маркера и чувствительность характерны для серозного (85%) и в меньшей степени — для эндометриоидного (65%), светлоклеточного (40%) и муцинозного (30%) рака яичников.

При распространенном раке яичников, сопровождающемся асцитом, концентрации СА 125 в сыворотке крови могут достигать чрезвычайно больших значений — более 30 тыс. ЕД/мл. В этих случаях основным источником маркера является мезотелий брюшины. Концентрации маркера в асците больных раком яичников, как правило, в несколько раз превышают его сывороточные уровни и снижаются в сыворотке крови после парацентеза.

У больных раком яичников после завершения первичного лечения определено прогностическое значение изменения сывороточного СА 125: для пациентов с достигнутым минимальным показателем — «надир» СА 125 меньше или равен 10 ЕД/мл, возрастание маркера ≥ 20 ЕД/мл служит ранним сигналом развития рецидива. Для пациенток, у которых достигнутый уровень превосходит 10 ЕД/мл, значение СА 125, превышающее удвоенный надир, служит фактором прогноза прогрессирования заболевания. По этому показателю медиана времени опережения клинического подтверждения прогрессии составляет 56 дней.

Динамика изменения СА 125 при проведении нео- и адъювантной химиотерапии, выполнении операции (эксципации матки с придатками) используется как прогностический фактор. Уровни маркера выше 35 и 65 ЕД/мл у пациенток после проведения оптимальной и неоптимальной циторедуктивной операции соответственно ассоциированы с неблагоприятным прогнозом общей и безрецидивной выживаемости.

Снижение уровня маркера более чем на 50% после первого курса адъювантной химиотерапии ассоциируется с более благоприятным прогнозом у больных раком яичников как косвенный критерий высокой химиочувствительности. Устойчивое повышение СА 125 в динамике наблюдения (после завершения первичного лечения) в большинстве случаев свидетельствует о начале развития рецидива заболевания. В соответствии с рекомендациями GCIg, определением «маркерного рецидива» является двукратное увеличение сывороточной концентрации СА 125 в сравнении с верхней границей нормы, т.е. до 70 ЕД/мл (для случаев, когда достигнута нормализация маркера в результате первичного лечения), или в сравнении с наименьшим значением (если не достигнута нормализация его уровня в результате первичного лечения).

Измерение уровней СА 125 рекомендуется проводить с периодичностью 1 раз в 3 мес в течение первых трех лет после завершения первичного лечения, 1 раз в полгода — в интервале 3–5 лет и раз в год — в последующие годы. В настоящее время остается открытым вопрос о целесообразности начала химиотерапии второй линии лишь на основании роста уровня маркера при отсутствии клинических симптомов прогрессирования рака яичников. Основным аргументом сторонников данного лечебного подхода является бо́льшая вероятность достижения ремиссии при минимальном объеме опухолевой массы, что, в свою очередь, может привести к увеличению общей выживаемости больных. Однако это мнение разделяется не всеми исследователями, опираясь на одинаковые результаты по общей выживаемости и качеству жизни пациенток, которым противорецидивное лечение было назначено при констатации «физического» рецидива рака яичников.

По итогам проведенных скрининговых исследований рекомендации основных экспертных групп сводятся к тому, что рутинный скрининг в генеральной популяции женщин постменопаузального возраста, не имеющих специфической симптоматики, для выявления спорадического рака яичников не целесообразен. Вместе с тем, по мнению ряда исследователей, уровни СА 125 необходимо определять каждые 6 мес с ежегодным трансвагинальным ультразвуковым исследованием (УЗИ) для раннего выявления рака яичников только у лиц с отягощенной семейной историей по раку молочной железы и яичников у близких родственников и лиц с установленными мутациями в генах BRCA 1 и BRCA 2.

Характеристика HE4

HE4 (human epididymis protein 4) был впервые идентифицирован С. Kirchhoff и соавт. в 1991 г. в эпителии эпидидимиса человека.

Среди нормальных тканей наиболее значительная экспрессия HE4 наблюдается в железистом эпителии мужского и женского репродуктивного тракта, а также в респираторных органах. Среди злокачественных новообразований этот белок выявляется в гистологических образцах серозного рака яичников и в меньшей степени — при аденокарциноме легкого, злокачественных новообразованиях слюнных желез, раке желудка и ряде других опухолей.

Раздел I. Общие вопросы онкогинекологии

Отмечено, что уровни HE4 увеличиваются с возрастом. Одним из наиболее существенных факторов, влияющих на уровни HE4, считается функциональное состояние почек. Его сывороточные концентрации при хронической почечной недостаточности возрастают пропорционально снижению скорости клубочковой фильтрации. Функциональное состояние почек может влиять на HE4 и при физиологических значениях скорости клубочковой фильтрации: концентрации этого антигена находятся в прямой зависимости от сывороточного уровня креатинина. Другим значимым фактором, оказывающим влияние на уровни HE4, является курение. Показано, что у курящих лиц его концентрации в сыворотке крови в среднем на 29% выше, чем у некурящих, причем эти различия были более выражены у обследуемых людей в молодом возрасте.

Помимо нарушения функции почек, уровни HE4 могут неспецифически повышаться при заболеваниях печени (гепатиты, цирроз), неопухолевых заболеваниях легких и ряде других патологий. Важно отметить, что доброкачественные заболевания женского репродуктивного тракта, как правило, не приводят к увеличению уровней этого маркера.

В настоящее время не существует единого установленного дискриминационного уровня HE4. Различные фирмы-производители реагентов устанавливают собственные границы нормы этого маркера. Так, Fujirebio Diagnostics — производитель наборов для иммуноферментного анализа HE4 — указывает в качестве дискриминационного уровня значение 150 пмоль/л. В то же время в наборах для проведения иммунохемилюминесцентного анализа фирмы Abbott установлены зависимые от менопаузального статуса нормы: 70 пмоль/мл для женщин в пременопаузе и 140 пмоль/л — для постменопаузы. Производители наборов Roche предлагают использовать единый дискриминационный уровень, равный 140 пмоль/л. Тем не менее, результаты исследования уровней HE4 у доноров показывают, что рассчитанные референсные значения этого маркера в обследуемых когортах оказались гораздо ниже границ, установленных фирмами-производителями.

Наиболее часто этот маркер повышен у больных серозным раком яичников и значительно реже — среди больных муцинозным и другими типами рака яичников. HE4 способен превосходить СА 125 по чувствительности и специфичности, особенно при ранних стадиях рака яичников и у молодых пациенток. Общая чувствительность HE4 при раке яичников составляет 78%, а специфичность — 86,4%. В группе пременопаузальных пациенток значения чувствительности и специфичности составляют 69 и 88%, а среди больных в постменопаузе — 74,0 и 87,0% соответственно. На ранних стадиях заболевания чувствительность и специфичность HE4 составляет 65 и 85%, а на поздних — 88 и 86% соответственно.

В сравнении с СА 125 HE4 характеризуется большей специфичностью, значительно реже повышаясь при доброкачественных заболеваниях женского репродуктивного тракта. Вместе с тем, данные, касающиеся его чувствительности при раке яичников (в том числе на ранних стадиях), остаются неоднозначными.

Алгоритм ROMA в уточняющей диагностике больных раком яичников

С целью увеличения диагностической значимости комбинации СА 125 и HE4 для дифференциальной диагностики рака яичников и доброкачественных опухолей яичников в 2009 г. R. Moore с соавт. разработали алгоритм оценки риска наличия рака яичников у женщин с образованием в малом тазу — ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). Данный алгоритм включает в себя три показателя — сывороточные концентрации СА 125 и HE4, а также менопаузальный статус обследуемой (табл. 3.2). Расчет ROMA производится с помощью компьютерной программы, представленной на сайтах фирм-производителей.

Полученное значение ROMA отражает вероятность иметь рак яичников у обследуемой женщины с образованием в малом тазу.

Таблица 3.2. Верхние границы нормы ROMA (в %) при использовании различных тест-систем для определения СА125 и HE4

Статус обследуемой	Тест-системы			
	Elecsys HE4 + Elecsys CA 125	ИФА HE4 + ARCHITECT CA 125	ИФА HE4 + CanAg CA 125	ARCHITECT HE4 + ARCHITECT CA 125
Пременопауза	11,4%	13,1%	12,5%	7,4%
Постменопауза	29,9%	27,7%	14,4%	25,3%

В 2012 г. ROMA был утвержден FDA как алгоритм разделения пациенток с доброкачественными и злокачественными новообразованиями яичников. Данный алгоритм существенно увеличивает точность стратификации пациенток в группы низкого и высокого риска рака яичников при наличии у них новообразования в малом тазу.

Уровень HE4 на старте лечения больных раком яичников коррелируют со стадией опухоли, степенью агрессивности, вовлечением в опухолевый процесс лимфатических узлов. Отмечено, что высокий исходный уровень HE4 является независимым прогностическим фактором короткой безрецидивной и общей выживаемости.

Отсутствие значимого снижения HE4 в динамике неоадьювантной химиотерапии может свидетельствовать о неэффективности терапии. При развитии рецидивов рака яичников рост HE4 в ряде случаев начинается на 5–8 мес раньше, чем уровень СА 125.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют рассматривать HE4 как маркер для мониторинга эффективности лечения, прогноза и раннего выявления рецидивов рака яичников.

Дополнительным к СА 125 информативным опухолевым маркером для рака яичников является антиген СА 72-4. Он отличается сравнительно высокой специфичностью для злокачественных новообразований, так как редко повышается при воспалительных процессах и доброкачественных опухолях.

В то же время сывороточный уровень этого маркера может незначительно повышаться при панкреатите, циррозе печени, заболеваниях легких, кистах и доброкачественных опухолях яичников. Содержание СА 72-4 существенно возрастает в сыворотке крови ряда пациентов, страдающих не только раком яичников, но и при других злокачественных опухолях железистого генеза (толстой кишки, желудка, легких).

Раздел I. Общие вопросы онкогинекологии

В сравнении с СА 125 повышенный уровень СА 72-4 реже обнаруживают в сыворотке крови больных серозным раком яичников — в 54–60% случаев. В то же время при муцинозном раке яичников чувствительность СА 72-4 доходит до 80%, тогда как СА 125 — только в 64% наблюдений. Комбинированное использование СА 72-4 и СА 125 повышает диагностическую чувствительность метода до 85%. В связи с этим СА 72-4 рекомендуется как маркер выбора при муцинозном раке яичников.

В мониторинге больных серозным раком яичников дополнительно к СА 125 и СА 72-4 используется серологический опухолевый маркер СА 19-9, его дискриминационный уровень составляет 37 ЕД/мл. Биологический период полураспада СА 19-9 — 5 дней. Маркер выводится из организма исключительно с желчью, поэтому холестаз любой этиологии может служить причиной повышения сывороточного уровня этого маркера. В целом СА 19-9 обладает умеренной специфичностью, так как повышенные концентрации обнаруживают и у больных с различными неонкологическими заболеваниями: холестаз любой этиологии, панкреатит, цирроз, гепатит, муковисцидоз, ревматизм.

Среди всех злокачественных новообразований наиболее часто уровень СА 19-9 повышается при раке поджелудочной железы (около 75% случаев) и для этой патологии является маркером выбора. Кроме того, его уровень в сыворотке крови может повышаться при гепатобилиарном раке, карциномах желудка, эндометрия и толстой кишки.

У больных серозным раком яичников повышенный уровень СА 19-9 встречается в 40–45% случаев. Этот опухолевый маркер можно использовать в качестве дополнения к маркерам СА 72-4 и СА 125 у больных с муцинозным раком яичников, так как около 70% из них имеют повышенный уровень СА 19-9.

Герминогенные опухоли яичников

Серологические опухолевые маркеры альфа-фетопротеин (АФП) и бета-субъединица хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ) считаются специфичными для герминогенных опухолей яичников β-ХГЧ. Способность продуцировать серологические опухолевые маркеры является уникальной особенностью герминогенной опухоли яичника (табл. 3.3). Использование АФП и β-ХГЧ позволяет уточнить диагноз, проводить мониторинг больных в процессе лечения и в период ремиссии с целью доклинического выявления развития рецидива соответствующих опухолей.

Таблица 3.3. Серологические опухолевые маркеры герминогенных опухолей яичников

Герминогенные опухоли	Маркеры		
	АФП	β-ХГЧ	ЛДГ
Дисгерминома	–	±	+
Опухоль эндодермального синуса (опухоль желточного мешка)	+	–	+
Незрелая тератома	+	±	–
Эмбриональный рак	+	+	±
Полиэмбриома	–/±	+	–
Хориокарцинома	–	+	±
Гонадобластома	–	–	–

ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

АФП — онкофетальный α-глобулин с молекулярной массой 70 кДа, имеющий структурное сходство с альбумином. В I триместре беременности АФП является физиологическим продуктом желточного мешка, а с 13-й недели вырабатывается печенью плода. Основная функция АФП в период эмбрионального развития — транспортная. АФП начинает обнаруживаться в сыворотке крови плода с 4-й недели беременности, с пиком концентрации между 12–13-й недель. Затем содержание его постепенно снижается, достигая нормального уровня (менее 15 нг/мл) у годовалого

ребенка. Биологический период полувыведения — 4–5 дней. Уровень АФП в сыворотке взрослого человека (независимо от возраста и пола) не превышает 12–15 нг/мл (в зависимости от тест-систем).

β -ХГЧ — гликопротеидный гормон с молекулярной массой 40 кДа, секретируется нормальной тканью плаценты и хориона. Биологический период полувыведения β -ХГЧ — 2–3 дня. Содержание β -ХГЧ в сыворотке крови мужчин и небеременных женщин не превышает 5 МЕ/мл, пограничные значения составляют 5–10 МЕ/л.

Определение лактатдегидрогеназы, хотя и неспецифического маркера для герминогенных опухолей яичников, может быть полезным при мониторинге в процессе лечения и последующего наблюдения, особенно в случаях опухолей, негативных по β -ХГЧ и АФП (прежде всего при дисгерминомах).

Для дисгермина характерен нормальный уровень АФП. Повышенные концентрации этого маркера свидетельствуют о смешанной структуре опухоли, как правило, при сочетании с опухолью желточного мешка. В 5–8% случаев при дисгермине определяются гигантские клетки синцитиотрофобласта с фокусом хориокарциномы, т.е. смешанной герминогенной опухоли, при которой повышаются уровни β -ХГЧ. Примерно у 95% больных с дисгерминами отмечается повышение лактатдегидрогеназы в сыворотке крови. Как правило, уровень лактатдегидрогеназы коррелирует с размерами опухоли, степенью распространенности процесса, эффективностью лечения и выявления доклинического развития рецидива.

Раздел I. Общие вопросы онкогинекологии

В качестве маркера выбора новообразований желточного мешка служит АФП. Его значения могут достигать более 1000 нг/мл. Данный маркер используется для мониторинга эффективности лечения и прогноза течения опухолевого процесса. Уровень АФП более 10 тыс. нг/мл свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

Повышенный уровень АФП выявляется в 33–65% случаев незрелых тератом, однако уровни маркера, как правило, значительно ниже, чем при опухолях желточного мешка. В некоторых случаях при этих опухолях могут повышаться и уровни β -ХГЧ, нейронспецифической энзимы и СА 125.

При эмбриональном раке обнаруживаются повышенные уровни АФП и β -ХГЧ. Эти серологические опухолевые маркеры используются для оценки эффективности лечения и мониторинга пациенток, находящихся в ремиссии. Маркером выбора при полиэмбриоме служит β -ХГЧ, хотя в некоторых случаях этого заболевания отмечено повышение АФП.

Определение концентрации маркеров (АФП, β -ХГЧ, лактатдегидрогеназа) необходимо осуществить до и через 2 нед после оперативного вмешательства или ранее в случае начала химиотерапии. Нормализация ранее повышенных опухолевых маркеров свидетельствует о радикальности выполненной операции. Повторные определения маркеров в процессе химиотерапии позволяют оценить ее эффективность. Повышение маркеров свидетельствует о неэффективности лечения. Определение уровней маркера — важная составляющая при наблюдении за больными с герминогенными опухолями после оперативного и лекарственного лечения.

Гранулезоклеточные опухоли (опухоли стромы полового тяжа)

Существенную роль в диагностике гранулезоклеточных опухолей, безусловно, играют серологические опухолевые маркеры. Гранулезоклеточные опухоли яичников продуцируют ряд стероидных и гликопротеидных гормонов. При данном заболевании показано определение сывороточных уровней ингибина В, антимюллеровского гормона (АМГ) и эстрадиола. Ингибины и АМГ принадлежат семейству трансформирующего фактора роста. Ингибины в норме у женщин продуцируются гранулезой и текой фолликулов яичников и селективно подавляют секрецию фолликулстимулирующего гормона (ФСГ). В сыворотке крови ингибины представлены димерами (с молекулярной массой 32 кДа) α -субъединицы и одной из двух β -субъединиц (β А и β В). Таким образом, существует по крайней мере два вида димеров — $\alpha\beta$ А (ингибин А) и $\alpha\beta$ В (ингибин В). Для опухолей стромы полового тяжа яичников (гранулезоклеточных опухолей, теком, гонадобластом) чувствительность ингибина В превосходит таковую для ингибина А. Уровни ингибинов могут повышаться, хотя и в меньшей степени, у больных с аденокарциномами (особенно муцинозными) яичников. В крови кастрированных женщин или в менопаузальном периоде уровни ингибина В крайне низки. У лиц репродуктивного возраста его концентрации колеблются в зависимости от фазы менструального цикла, но не превышают 200 нг/л. При типичной гранулезоклеточной опухоли повышение уровня ингибина В отмечается в 92–99% наблюдений. Уровень сывороточного ингибина В при рецидивах и метастазах гранулезоклеточной опухоли повышен более чем в 70% случаев, что позволяет использовать его в качестве серологического опухолевого маркера для мониторинга данной группы пациенток.

Вторым серологическим маркером гранулезоклеточной опухоли служит АМГ. У женщин репродуктивного возраста в норме уровни гормона не превышают 10,6–12,0 нг/мл, а в постменопаузе гормон не определяется. Чувствительность АМГ для гранулезоклеточной опухоли составляет около 90%. При сочетанном определении ингибина В и АМГ диагностическая чувствительность уточняющей лабораторной диагностики приближается к 100%. Поэтому оба маркера необходимо использовать в мониторинге больных с гранулезоклеточной опухолью для оценки эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов болезни. При гранулезоклеточной опухоли яичников дополнительное диагностическое значение имеет содержание эстрадиола, значительно превышающее возрастную норму у больных с этим заболеванием. Тем не менее уровни эстрадиола у этих больных менее показательны и чаще применяются при невозможности выполнения анализа на ингибин В или АМГ.

Следует иметь в виду, что ингибин В, АМГ и эстрадиол считаются непригодными для мониторинга женщин репродуктивного возраста, после органосохраняющих операций (аднексэктомия на стороне поражения), так как концентрации этих маркеров в сыворотке крови сильно зависят от фазы менструального цикла.

Трофобластическая болезнь

При трофобластической болезни, как в случае пузырного заноса, при хориокарциноме матки, опухоли плацентарного ложа и эпителиодной трофобластической опухоли маркером выбора является β -ХГЧ. При хориокарциноме матки маркер повышается до десятков тысяч МЕ/мл, при опухолях плацентарного ложа — до 500–1000 МЕ/мл. Это является отличительной особенностью последней. Уровень β -ХГЧ выше 50 тыс. МЕ/мл свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

Плоскоклеточный рак шейки матки

Наиболее информативным для мониторинга больных плоскоклеточным раком шейки матки на сегодняшний день признан антиген SCC (squamous cell carcinoma antigen).

Характеристика SCC

SCC — гликопротеид, основным источником которого во взрослом организме является кожа. Кроме того, у взрослых людей сохраняется экспрессия SCC в тех органах, в состав которых входит многослойный плоский эпителий.

Дискриминационный уровень SCC равен 1,5–2,0 нг/мл, в зависимости от тест-системы.

Повышением сывороточного уровня SCC могут сопровождаться такие заболевания кожи, как экзема, псориаз, красный плоский лишай, пемфигоид. Концентрация SCC в сыворотке крови может увеличиваться и при некоторых доброкачественных заболеваниях шейки матки, сопровождающихся вовлечением в процесс многослойного плоского эпителия, в частности при лейкоплакии и эктопиях шейки матки. Как и многие опухолевые маркеры, SCC может повышаться при легочном туберкулезе, обострении хронического холецистита, бронхита и в остром периоде респираторной вирусной инфекции. Кроме того, уровень SCC, как и других опухолевых маркеров, увеличивается в

сыворотке крови (в 57,5–72,0% случаев) при острой и хронической печеночной или почечной недостаточности. Не исключено, что рост маркера в этих случаях связан не с усилением его секреции (так как ни почки, ни печень не относятся к SCC-синтезирующим органам), а с нарушением его метаболизма и выведения.

Раздел I. Общие вопросы онкогинекологии

Кроме плоскоклеточного рака шейки матки, SCC может возрастать в сыворотке крови больных со злокачественными плоскоклеточными новообразованиями других локализаций: голова и шея, пищевод, легкие, анальный канал, уретра, половой член, вульва; при переходноклеточном раке мочевого пузыря.

Общая диагностическая чувствительность маркера для плоскоклеточного рака шейки матки составляет от 60 до 87% при специфичности 90%. При аденоплоскоклеточном раке шейки матки уровень SCC превышает дискриминационный уровень реже (около 56% случаев), а при аденокарциноме шейки матки может повышаться, но лишь в 25% случаев. Для этого маркера при раке шейки матки характерна стадийная зависимость: при стадиях IB и IIA уровни SCC повышены в 24–53% и в 75–90% наблюдений со стадиями опухолевого процесса IIB и выше (FIGO). Средний уровень данного антигена составляет в разных клинических группах — от 0,8 нг/мл при карциноме *in situ* до 10,9 нг/мл при III стадии опухолевого процесса. Таким образом, с увеличением объема опухолевых масс, распространенности процесса и стадии рака шейки матки вероятность иметь повышенный уровень SCC достоверно увеличивается.

SCC является маркером дифференцированного плоского эпителия. При равных стадиях опухолевого процесса существует зависимость между исходным уровнем антигена и степенью дифференцировки плоскоклеточного рака шейки матки: при высокодифференцированном раке маркер повышен в 78% наблюдений, при умереннодифференцированном — в 67%, при низкодифференцированном — в 38% случаев.

SCC считают независимым прогностическим фактором при раке шейки матки: если он исходно повышен, особенно при IB и IIA стадиях, то вероятность риска развития рецидива возрастает в 3 раза. Концентрация SCC, превышающая у первичных больных 4 нг/мл, свидетельствует о вовлечении в процесс регионарных лимфатических узлов и является фактором плохого прогноза независимо от степени дифференцировки опухоли. Высокий уровень маркера у первичных больных должен настораживать в плане недооценки стадии процесса.

Уровень SCC, которого удалось достичь у каждой конкретной больной раком шейки матки после завершения первичного лечения, является биологическим критерием его радикальности и базовым в последующем мониторинге. Показано, что если через 6–8 нед после лучевой терапии у пациентки уровень SCC остается повышенным, это свидетельствует о наличии остаточной опухоли.

Оценку эффективности лечебных мероприятий по изменению уровня SCC необходимо осуществлять, сравнивая исходный уровень с его концентрациями: через 2 нед после операции (ампутация шейки матки, экстирпация матки, операция Вертгейма) в случае отсутствия послеоперационных осложнений; через 6 нед после окончания курса сочетанной лучевой терапии, через 4–6 нед после проведенного химиолучевого лечения.

SCC обладает высокой чувствительностью (более 80%) для выявления рецидива рака шейки матки. Уровень SCC, при котором удается подтвердить рецидив, варьирует в широких пределах — от 0,5 до 227,8 нг/мл, в среднем составляя 9,8 нг/мл, что превышает его дискриминационный уровень. Следовательно, рост уровня SCC начинается задолго до клинического проявления рецидива. Временной промежуток между повышением уровня антигена и клиническим проявлением рецидива колеблется, по разным данным, от 2 до 10 мес, в среднем составляя 4 мес. Это подтверждает целесообразность использования антигена SCC в мониторинге больных раком шейки матки с целью раннего доклинического выявления рецидивов заболевания.

Случаи значительного повышения SCC, не связанные с развитием рецидива заболевания у больных раком шейки матки, могут быть обусловлены прежде всего серометрой. Последующее буживание цервикального канала и опорожнение серометры приводит к снижению SCC при контрольном исследовании через 2–4 нед.

Возможно неспецифическое увеличение уровня SCC после гинекологического осмотра, особенно при взятии мазков или проведении биопсии шейки матки. Однако уже через 2 сут после этих процедур его уровень снижается до исходных значений. Вероятно, механическая травма эпителия шейки матки приводит к выделению SCC в сыворотке крови, а его достаточно быстрая нормализация связана с относительно коротким периодом полувыведения (около суток). Поэтому для получения истинного значения SCC в сыворотке крови необходимо брать кровь для анализа на SCC до, либо через 2–3 дня после гинекологического осмотра и инвазивных диагностических процедур.

В случае отсутствия неспецифических причин повышения концентрации SCC у больных раком шейки матки, находящихся в ремиссии, с высоким риском рецидива болезни, маркер определяют с интервалом, не превышающим 2 мес. При этом рост уровня маркера в двух последовательных измерениях требует расширенного клинического обследования.

В целом изменения уровня SCC отражают клиническое течение опухолевого процесса у больных плоскоклеточным раком шейки матки и могут быть использованы для доклинического выявления рецидивов заболевания.

При **аденокарциноме шейки матки** используют маркер аденогенных раков —РЭА. Верхняя граница нормы РЭА для некурящих составляет (для разных тест-систем) 3–5 нг/мл, для курильщиков она повышается до 7–10 нг/мл. Следует отметить, что РЭА проявляет свойства белка острой фазы: высокий уровень маркера может сопровождать острый бронхит, различные воспалительные процессы. Относительно умеренное (до 10 нг/мл) повышение уровня РЭА может наблюдаться у 20–50% больных при различных неопухолевых заболеваниях: цирроз, гепатит, язвенный колит, полипы толстой кишки, эмфизема легких, эндометриоз, муковисцидоз, аутоиммунные заболевания, болезнь Крона. При эффективном лечении этих заболеваний уровень РЭА снижается. Являясь маркером аденогенных раков, РЭА считается серологическим опухолевым маркером выбора прежде всего для колоректального рака. Уровень антигена повышается в 22–50% случаев при других злокачественных опухолях органов желудочно-кишечного тракта, эндометрия, легких, молочной железы. Поэтому он пригоден для динамического мониторинга не только при аденокарциноме шейки матки, но и при перечисленных выше процессах.

Раздел I. Общие вопросы онкогинекологии

Рак вульвы

В мониторинге больных раком вульвы используется маркер SCC. Повышенное его содержание в сыворотке крови обнаружено у 14–40% больных с опухолями этой локализации. Показана положительная корреляция между клинической стадией болезни и уровнем SCC: при I–II стадиях повышенный уровень антигена выявляется в 10% наблюдений, при III–IV стадиях — у 40%. Отмечается, что в случаях развития рецидива диагностическая чувствительность SCC выше, чем при первичном раке вульвы — 42–63%. Повышенный уровень SCC при раке вульвы до начала лечения ассоциирован с коротким безрецидивным периодом и низкой пятилетней выживаемостью. Кроме того, при повышенном уровне SCC до начала лечения существует большая вероятность метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Рак эндометрия

При раке эндометрия могут повышаться уровни таких серологических опухолевых маркеров, как CA 125, CA72-4, CA19-9, РЭА и HE4.

Однако чувствительность CA 72-4, CA 19-9 и РЭА составляет менее 20%, поэтому в настоящее время их редко используют для мониторинга больных раком эндометрия. Наиболее информативными маркерами для рака

эндометрия являются СА 125 и HE4. Диагностическая чувствительность каждого из них в отдельности для рака эндометрия сходная и приближается к 50%. Предоперационные уровни СА 125 коррелируют со стадией и поражением регионарных лимфатических узлов. СА 125 при раке эндометрия также является стадиязависимым маркером: повышенные его уровни обнаруживаются менее чем у 20% больных раком эндометрия с ранними стадиями и более чем в 50% — при распространенном опухолевом процессе. Исследования клинической значимости HE4 в мониторинге больных раком эндометрия в настоящее время продолжаются. Однако сообщаются сходные с СА 125 показатели стадиязависимости для HE4 (8% для pT1 стадии и 50% для pT3). Установлено, что СА 125 и HE4 комплементарны друг другу: при использовании их сочетанного определения чувствительность лабораторной уточняющей диагностики возрастает от 44 до 74% — в зависимости от доли больных с 3-й стадией процесса в исследуемой выборке.

Исходные уровни СА 125 и HE4 при раке эндометрия считаются факторами прогноза течения опухолевого процесса. Так, в группе больных раком эндометрия, у которых впоследствии развился рецидив болезни, уровни СА 125 и HE4, превышающие дискриминационный уровень, наблюдались в 85 и 88% случаев соответственно, тогда как в группе пациенток без рецидива маркеры повышались только в 50 и 44% случаев. Считается, что чем выше уровень маркеров на старте лечения, тем больше вероятность развития рецидива болезни. Таким образом, оба маркера могут быть полезны в плане выявления доклинического развития рецидива болезни. При субклинических рецидивах рака эндометрия повышение HE4 наблюдается в 81% случаев, а СА 125 — у половины пациенток. Очевидно, что для выявления рецидива рака эндометрия HE4 имеет некоторое преимущество перед СА 125. В настоящее время серологические опухолевые маркеры стали поистине незаменимым лабораторным инструментом в онкогинекологической практике для уточняющей диагностики, оценки эффективности лечения, прогноза течения опухолевого процесса и доклинического выявления рецидивов заболеваний.

Список литературы

1. Сергеева Н.С., Дубовецкая О.Б., Маршутина Н.В. и др. Использование серологического опухолевого маркера SCC в мониторинге больных раком шейки матки. Практическое пособие. М., 2005. 22 с.
2. Сергеева Н.С., Дубовецкая О.Б., Новикова Е.Г. и др. Антген плоскоклеточного рака (SCCA) в норме, при раке шейки матки и других патологических состояниях // Российский онкологический журнал. 2004. № 5. С. 50–54.
3. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Алентов И.И. и др. Серологические опухолеассоциированные маркеры СА 125 и HE4 у больных раком яичников // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59. № 2. С. 12–20.
4. Солопова А.Е., Сологуб Ю.Н., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Герминогенные опухоли яичников – современный взгляд на проблему // Жур. акушерства и женских болезней. — 2016. Т. LXV. Вып. 2. С. 4–15.
5. Anton C., Carvalho F.M., Oliveira E.I. et al. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses // Clinics. Sao Paulo, 2012. Vol. 67. N. 5. P. 437–441.
6. Brennan D.J., Hackethal A., Mann K.P. et al. Serum HE4 detects recurrent endometrial cancer in patients undergoing routine clinical surveillance // BMC Cancer. 2015. Vol. 15. N. 33. P. 1–9. Doi 10.1186/s12885-015-1028-0.
7. Chudecka-Gláz A.M. ROMA, an algorithm for ovarian cancer // Clin Chim Acta. 2015. Vol. 440. P. 143–151.
8. Duffi M.J. How to Validate a New Cancer Biomarker: From Discovery to Clinical Application // Tumor Biology. 2014. Vol. 35. Suppl. 1. P. 2–5.
9. Faten-Moghadam A., Stieber P. Sensible use of tumor markers // J. Hartmann (ed). Basel. – Switzerland: Springer Verlag, 1993. 70 p.
10. Granato T., Porpora M., Longo F. et al. HE4 in the differential diagnosis of ovarian masses // Clin Chim Acta. 2015. Vol. 15. P. 147–155.
11. Horta M., Cunha T.M., Lisbon P.T. Malignant Ovarian Germ Cell Tumours: Is there any clue for its diagnosis? 2014. Doi: 10.1594/ecr2014/C-0485. Available at: <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2014/C-0485>.

Раздел I. Общие вопросы онкогинекологии

12. Jacobs I., Menon U., Ryan A. et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial // Lancet. 2016. N. 387. P. 945–956.
13. Kaijser J., Van Belle V., Van Gorp T. et al. Prognostic value of serum HE4 levels and risk of ovarian malignancy algorithm scores at the time of ovarian cancer diagnosis // Int J Gynecol Cancer. 2014. Vol. 24. P. 1173–1180.
14. Leung F., Diamandis E., Kulasingam V. Ovarian cancer biomarkers: current state and future implications from high-throughput technologies // Adv Clin Chem. — 2014. Vol. 66. P. 25–77.
15. Li J., Chen H., Mariani A. et al. HE4 (WFDC2) Promotes Tumor Growth in Endometrial Cancer Cell Lines // Int J Mol Sci. 2013. Vol. 14. P. 6026–6043.
16. Macedo A.C., da Rosa M.I., Lumertz S. et al. Accuracy of serum human epididymis protein 4 in ovarian cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis // Int J Gynecol Cancer. 2014. Vol. 24. P. 1222–1231.
17. Menon U., McGuire A., Raikou M. et al. The cost-effectiveness of screening for ovarian cancer: results from the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) // Br J of Cancer. 2017. P. 1–9. Doi: 10.1038/bjc.2017.222.
18. Mosbech C.H., Rechnitzer C., Brok J.S. et al. Recent Advances in Understanding the Etiology and Pathogenesis of Pediatric Germ Cell Tumors // J Pediatr Hematol Oncol. 2014. N. 36. P. 263–270. Doi: 10.1097/MPH.0000000000000125.
19. Mutz-Dehbalae I., Egle D., Fessler S. et al. HE4 Is an Independent Prognostic Marker in Endometrial Cancer Patients // Gynecologic Oncology. 2012. Vol. 126. N. 2. P. 186–191. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.04.022>
20. Oaknin A., Guarch R., Barretina P. et al. Recommendations for biomarker testing in epithelial ovarian cancer: a National Consensus Statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology // Clinical and Translational Oncology. 2018. Vol. 20. N. 3. P. 274–285.
21. Ortiz-Munoz B., Aznar-Oroval E., García García A. et al. Ortiz-Munoz B. HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer // Tumour Biol. 2014. Vol. 35. P. 7249–7258.
22. Park Y., Kim Y., Lee E. et al. Reference ranges for HE4 and CA125 in a large Asian population by automated assays and diagnostic performances for ovarian cancer // Int J Cancer. 2012. Vol. 130. P. 1136–1144.
23. Pinsky P.F., Yu K., Kramer B.S. et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up // Gynecol Oncol. — 2016. N. 143. P. 270–275.
24. Rustin G.J., Marples M., Nelstrop A.E. et al. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels // J Clin Oncol. 2001. Vol. 19. P. 4054–4057.
25. Sartori E., Pasinetti B., Chiudinelli F. et al. Surveillance Procedures for Patients Treated for Endometrial Cancer. A Review of the Literature // Int J of Gynecological Cancer. 2010. Vol. 20. N. 6. P. 985–992.
26. Soletormos G., Duffy M.J., Othman A.H.S. et al. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European group on tumor markers // Int J Gynecol Cancer. 2016. N. 26. P. 43–51.

Раздел II. Диагностика

Раздел II. Диагностика

Глава 4. Ультразвуковая диагностика в онкогинекологии М.А. Чекалова

Рак тела матки

Накопленный опыт ультразвукового обследования пациенток с диагнозом «рак тела матки» позволяет выделить несколько основных направлений в диагностике этого заболевания:

ранняя, доклиническая диагностика гиперпластических процессов эндометрия;

определение местного распространения опухоли;

выявление регионарных и отдаленных метастазов;

ультразвуковой мониторинг эффективности лечения, раннее выявление рецидивов заболевания.

Учитывая наибольшие показатели чувствительности (90,9%) и специфичности (92,3%) эхографии в группе пациенток постменопаузального периода, а также принимая в расчет удельный вес (89,2%) пациенток этой возрастной группы, целесообразно скрининг этой локализации рака ограничить постменопаузальным периодом. Обобщенные данные литературы свидетельствуют о том, что большинство исследователей в качестве порогового диагностического критерия в постменопаузальном периоде выбирают толщину срединных маточных структур (М-эхо) 4 или 5 мм. Уже многие годы ультразвуковой метод является методологической базой скрининга гиперплазии и рака тела матки. При этом следует отметить, что гиперплазия эндометрия и рак тела матки начальных стадий не имеют достоверных дифференциально-диагностических критериев. Рак эндометрия наиболее часто дифференцируют с гиперплазией эндометрия, полипозом эндометрия, плацентарным полипом, нарушенной маточной беременностью, субмукозной миомой матки, саркомой матки.

Цель расширенного ультразвукового поиска после морфологической верификации диагноза «рак тела матки» — определение клинической стадии. Правильная оценка распространенности опухолевого процесса, т.е.

предоперационное стадирование, позволяет адекватно произвести отбор пациенток для определенного вида лечения.

В стандартной ситуации для определения стадии рака тела матки необходимы УЗИ малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.

Ультразвуковая семиотика рака тела матки

Эхографическое исследование при раке тела матки включает в себя:

оценку размеров первичной опухоли, ее формы, структуры, локализации;

определение глубины инвазии в миометрий;

выявление инвазии в шейку матки;

обнаружение регионарных и отдаленных метастазов.

Основным ультразвуковым семиотическим признаком при раке тела матки стандартно является толщина срединных маточных структур, в первую очередь следует оценивать этот параметр. Помимо этого, для изучения семиотики рака тела матки возможно использовать и другие биометрические показатели (протяженность и объем опухоли), но они менее информативны.

Ультразвуковая картина рака тела матки практически в половине случаев характеризуется гиперэхогенной структурой (т.е. признаком, характеризующим любой гиперпластический процесс эндометрия, в том числе и доброкачественный).

В другой половине наблюдений могут быть выявлены признаки, отличные от типичной гиперплазии эндометрия: неоднородные срединные маточные структуры (18,0%), расширение полости с солидными разрастаниями по стенкам на фоне жидкости (14,4%), изо-гипоэхогенная структура (12,2%), полиповидное образование (6,1%).

Количество ультразвуковых вариантов изображения рака тела матки нарастает с увеличением размеров опухоли.

Уточнение локализации неоплазии возможно в большинстве наблюдений, при этом определяется либо диффузное утолщение эндометрия по всей длине полости матки, либо локальное неравномерное утолщение срединных маточных структур в области дна или трубного угла, или стенки матки. Причем принципиально важно отметить локализацию новообразования по отношению ко дну или шейке матки. Практически в половине наблюдений в структуре опухоли возможно выявить признаки неоваскуляризации.

Инвазия миометрия

Современные подходы к адекватной терапии рака тела матки всецело определяются точностью диагностики, где наиболее важной является информация о степени миометриальной инвазии. Глубина инвазии в миометрий и шейку матки косвенно отражает вероятность регионарного лимфогенного метастазирования. Определение степени инвазии и распространенности процесса в целом играет определенную роль в выявлении той категории больных, для лечения которых необходимо более радикальное хирургическое вмешательство.

При эхографии возможно выявить ряд ультразвуковых признаков, позволяющих судить о характере инфильтративного роста опухоли, но которые, к сожалению, не являются достаточно объективными.

Ультразвуковые признаки инвазии в миометрий:

деформация контура на уровне базального слоя эндометрия;

нарушение целостности границы миометрий/эндометрий, неровный гипоэхогенный ободок в этой области (рис. 4.1);

выявление локальной патологической васкуляризации в этой области;

разница толщины миометрия при измерениях на разных участках, резкое истончение и исчезновение изображения неизменной ткани миометрия (рис. 4.2).

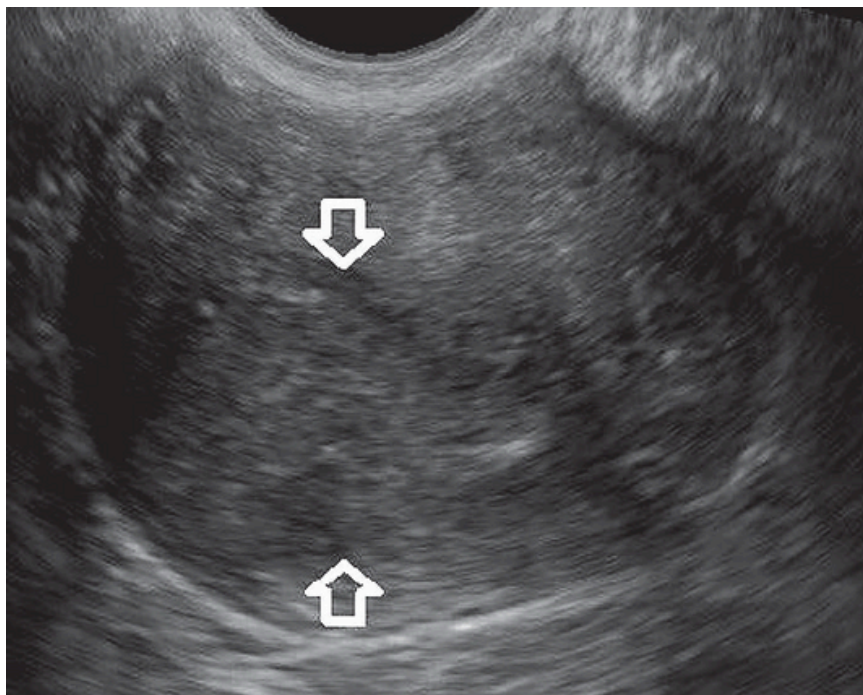


Рис. 4.1. Эндометриальная аденокарцинома с инвазией в миометрий, определяется неровный гипохогенный ободок на границе миометрий/опухоль (обозначен стрелками)

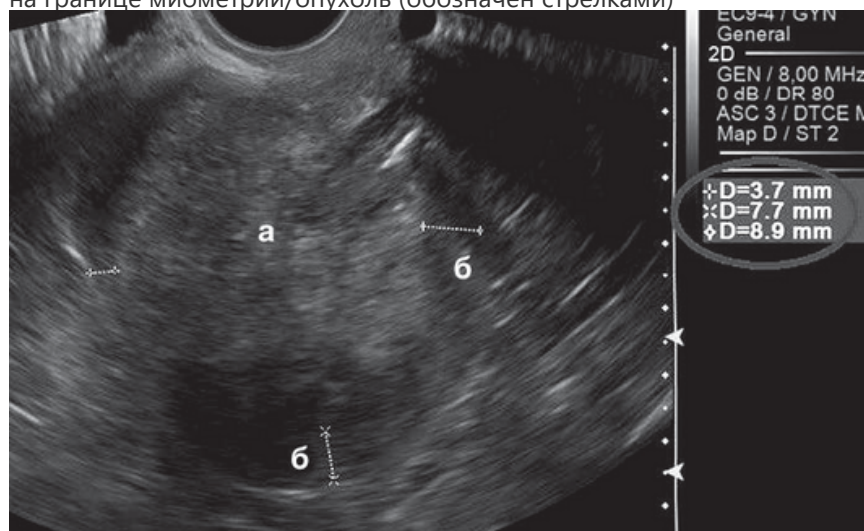


Рис. 4.2. Эндометриальная аденокарцинома с инвазией в миометрий; разница толщины миометрия при измерениях на разных участках: а — опухоль; б — миометрий

Отмечена высокая информативность УЗИ при определении степени миометриальной инвазии. При отсутствии инвазии опухоли в миометрий точность, чувствительность и специфичность метода составили: 98,3, 97,0 и 98,2% соответственно. При инвазии до 1/2 толщины миометрия точность, чувствительность и специфичность метода составили: 81,7, 63,4 и 93,6% соответственно. При инвазии >1/2 толщины — 85,0, 50,0 и 99,0% соответственно.

Раздел II. Диагностика

Согласно классификации FIGO (2009), при IA стадии опухоль располагается в пределах эндометрия или инвазия опухоли составляет менее половины толщины миометрия. Ошибочные заключения в этих случаях обусловлены наличием минимальной (до 3 мм инвазией), которая недоступна ультразвуковой визуализации.

При IB стадии (инвазия более половины толщины миометрия) снижение показателей информативности происходит из-за неточного определения глубины инвазии в силу особенностей анатомической формы матки, наличия аденомиоза или миоматозных узлов, деформирующих полость матки.

При II стадии (опухоль распространяется на строму шейки матки, но не выходит за пределы матки) прямыми ультразвуковыми критериями данной инвазии являются (рис. 4.3):

визуализация нижней границы опухоли ниже уровня внутреннего маточного зева;
изменение ультразвуковой структуры шейки матки в сторону снижения эхогенности;
сглаженность наружного контура матки в области внутреннего зева шейки матки.

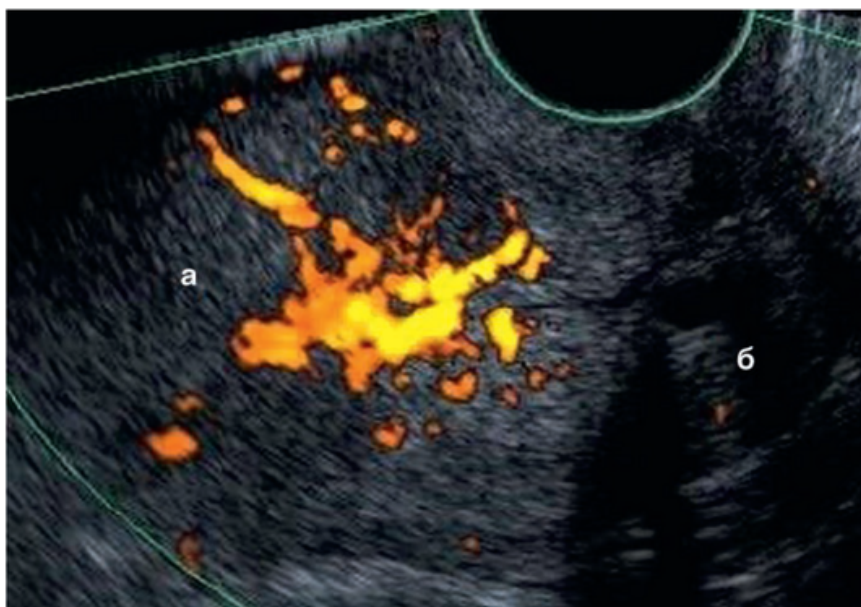


Рис. 4.3. Эндометриальная аденокарцинома, инвазия в строму шейки матки, энергетический доплер (патологические опухолевые сосуды): а — опухоль; б — стромы шейки матки

Имеются и косвенные признаки: распространение рака тела матки на шейку матки достоверно чаще определяется при протяженности опухоли более 5,1 см, а также при объеме более 15,1 см³. Ошибки диагностики обусловлены наличием минимальной (до 3 мм) инвазии рака, недоступной ультразвуковой визуализации.

III и IV стадии рака тела матки характеризуются прорастанием опухоли серозной оболочки матки, инвазией в органы малого таза, метастазами в яичниках и забрюшинных лимфатических узлах. Метастазы в яичниках имеют солидную или солидно-кистозную структуру, могут быть как односторонними, так и двусторонними. Показатели диагностической эффективности при определении III стадии заболевания составили: чувствительность — 45,0%, специфичность — 99,2%, точность — 84,4%; при IV стадии: 45,5, 98,0 и 96,7% соответственно. Снижение показателей информативности при этих стадиях обусловлено наличием отдаленных метастазов (легкие), которые не определяются ультразвуковым методом, а также сложностью визуализации изменений при наличии микрометастазов в яичниках и забрюшинных лимфатических узлах.

Состояние регионарных лимфатических узлов считается основным фактором прогноза при раке тела матки. Именно риск лимфогенной диссеминации определяет объем хирургического вмешательства и тактику адъювантного лечения рака тела матки ранних стадий. С другой стороны, риск лимфогенной диссеминации определяется в первую очередь степенью дифференцировки опухоли и глубиной инвазии миометрия. Кроме того, зависит от размеров опухоли и распространения на шейку матки. Важно, что эти параметры опухоли могут быть проанализированы на этапе предоперационного обследования при УЗИ.

Регионарными для рака тела матки являются тазовые и поясничные лимфатические узлы. Оценку возможностей ультразвукового метода в диагностике регионарного метастазирования затрудняет, с одной стороны, низкая частота лимфогенных метастазов при I клинической стадии заболевания и, с другой стороны, большое число больных раком тела матки I клинической стадии. В большинстве наблюдений при УЗИ у этой категории больных забрюшинные лимфатические узлы не визуализируются. И даже в тех случаях, когда при гистологическом послеоперационном исследовании диагностируют микрометастазы, подвздошные лимфатические узлы при УЗИ не увеличены. Безусловно, подобные микроскопические изменения недоступны ультразвуковой визуализации. Только в тех случаях, когда происходит тотальное или субтотальное замещение лимфоидной ткани опухолью, определяются ультразвуковые признаки метастатического поражения тазовых и поясничных лимфатических узлов. Частота метастазирования в забрюшинные лимфатические узлы достоверно возрастает при толщине опухоли более 21 мм, при объеме более 50,1 см³ и протяженности более 5,1 см. Наиболее высокая информативность УЗИ отмечена при диагностике метастазов в парааортальных и паракавальных лимфатических узлах (чувствительность — 98%), ниже — при диагностике метастазов в подвздошных лимфатических узлах (чувствительность — 62,6%).

Таким образом, предоперационное ультразвуковое обследование позволяет уточнить параметры опухоли, в том числе те, при которых возрастает вероятность поражения регионарных лимфатических узлов, выявить макрометастазы в яичниках, тазовых и поясничных лимфатических узлах. Эта информация крайне важна для выбора объема операции у больных раком тела матки.

Рак шейки матки

Необходимость в применении комплекса диагностических мероприятий возникает в случае выявления патологических изменений шейки матки при гинекологическом осмотре, кольпоскопии и при выявлении клеточной атипии путем проведения цитологического скрининга.

Поскольку основным фактором, определяющим прогноз рака шейки матки, является стадия заболевания, очевидно, что целью диагностического поиска при первичном обследовании пациентки является определение степени распространенности опухолевого процесса. Стадия рака шейки матки устанавливается по клиническим данным на основании результатов обследования, в число которых входит и УЗИ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.

УЗИ при раке шейки матки позволяет:

- уточнить характер распространенности;
- осуществлять мониторинг химиолучевого лечения;
- диагностировать послеоперационные и постлучевые осложнения;
- своевременно выявлять рецидивы и метастазы.

Анализ ультразвуковых изображений подразумевает оценку локализации, формы роста, размера, глубины инвазии и взаимоотношения опухоли с окружающими тканями и органами. При оценке локализации опухоли указывается ее расположение относительно анатомических отделов шейки матки:

Раздел II. Диагностика

влагалищная порция;

влагалищная порция с распространением за уровень наружного зева и вовлечением цервикального канала;

цервикальный канал с измерением протяженности патологических изменений (нижняя треть, средняя треть, верхняя треть, поражение внутреннего зева с распространением на тело матки).

По форме роста опухоли шейки матки подразделяются на экзофитные, эндофитные и смешанные.

Экзофитная — изо-гиперэхогенное солидное образование конусовидной или грибовидной формы, определяемое на уровне наружного маточного зева (рис. 4.4).

Эндофитная — гипоехогенное солидное образование неправильной, муфтообразной или бочковидной формы.

Смешанная — смешанной структуры солидное образование с диффузным поражением шейки матки.

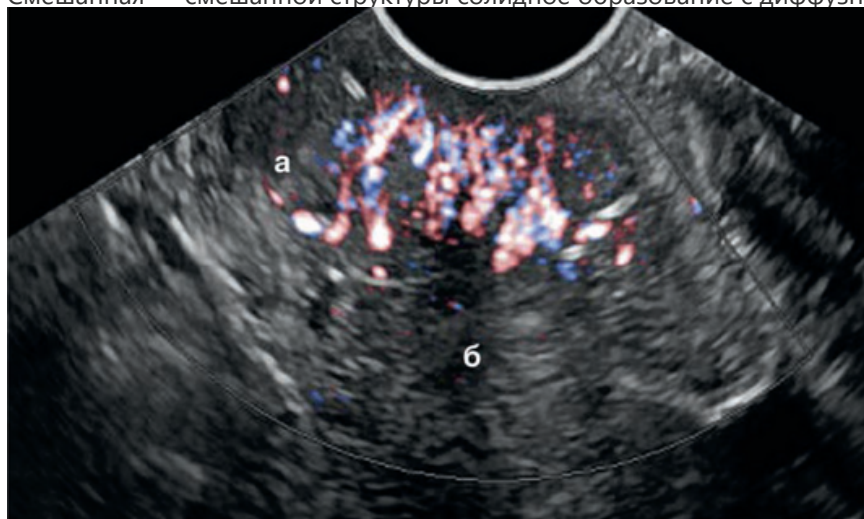


Рис. 4.4. Экзофитная опухоль шейки матки: а — опухоль; б — шейка матки

Для рака шейки матки характерна гипervasкуляризация с неравномерным скоплением патологически расширенных сосудов.

Диагностика преинвазивного и микроинвазивного рака шейки матки крайне трудна из-за отсутствия макроскопических признаков опухоли. Преинвазивный и микроинвазивный рак шейки матки не имеет патогномоничных клинических проявлений и диагностируются только морфологически. Отсюда очевидно, что интраэпителиальные повреждения, при толщине эктоцервикса не более 1 мм и при толщине эндоцервикса не более 4 мм, а также выход патологического процесса и инвазия в подлежащую строму до 3 мм недоступны ультразвуковому анализу.

При раке шейки матки IA1 стадии (инвазия в строму шейки не более 3 мм, горизонтальное распространение опухоли — не более 7 мм) и 1A2 (инвазия 3–5 мм, горизонтальное распространение — не более 7 мм) не существует патогномоничных ультразвуковых критериев. Более того, ультразвуковая картина рака шейки матки при стромальной инвазии, не превышающей 5 мм, может не иметь каких-либо специфических отличий в сравнении с ультразвуковым изображением неизменной шейки. Необходимо учитывать, что утолщение и отечность эпителиального покрова шейки матки могут соответствовать как воспалительному, так и неопластическому процессу. Инвазивный рост опухоли характеризуется отсутствием четкой границы между эпителиальной выстилкой и подлежащей фиброзной стромой. Аналогичные изменения могут быть выявлены и при воспалении.

В редких случаях ультразвуковой метод имеет преимущество, когда опухоль локализуется в цервикальном канале и не визуализируется в полном объеме при гинекологическом осмотре, или создается впечатление о минимальном раке, в то время как основной массив опухоли локализуется в цервикальном канале.

Ультразвуковая визуализация рака шейки матки на стадии, начиная с IB, в большинстве случаев не представляет сложности, так как опухоль видна «невооруженным глазом», т.е. определяется макроскопически. При раке шейки матки IB1 и IIA1 стадий (размеры опухоли менее 4 см без вовлечения параметрия) ультразвуковые признаки опухоли, размеры которой превышают 1 см, не вызывают сомнений, поскольку выявляется образование гипоехогенной структуры, хорошо дифференцированное от неизменной стромы (рис. 4.5). При этом уточняются поперечный размер новообразования, протяженность распространения вдоль цервикального канала, толщина (инвазия) опухоли.

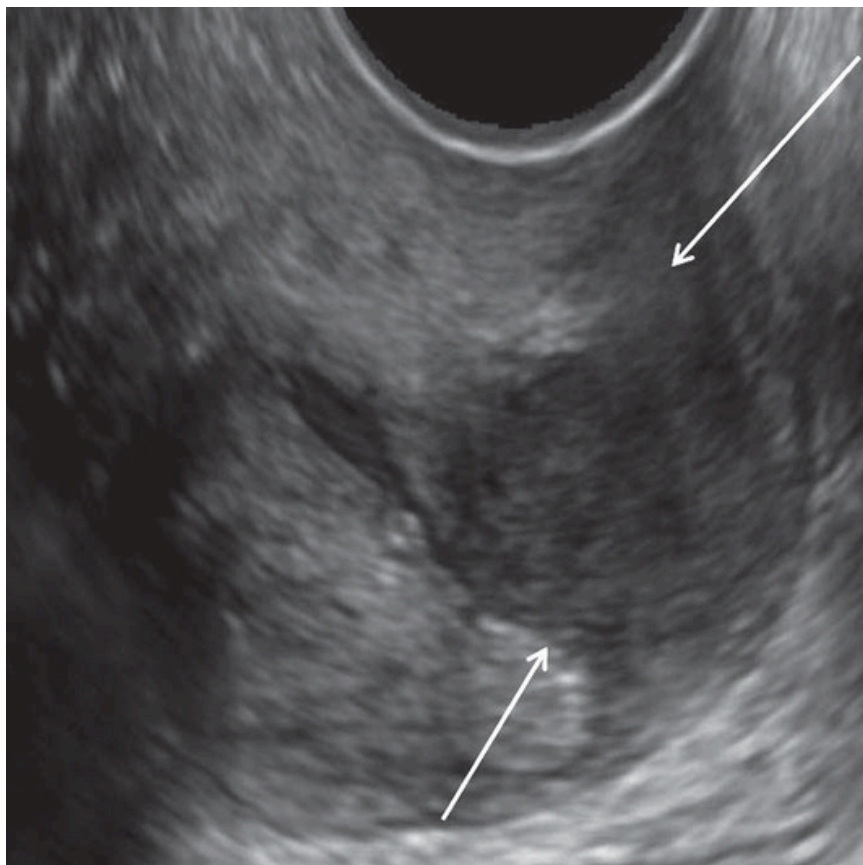


Рис. 4.5. Рак шейки матки IB стадии (опухоль указана стрелками)

При размерах новообразования больше 4 см без вовлечения параметрия (IB2 и IIA2 стадии), при тотальном поражении шейки матки может отмечаться более выраженная неоднородность структуры опухоли за счет появления участков некроза и больших скоплений патологически расширенных сосудов.

Ультразвуковыми признаками распространения рака шейки матки на тело матки являются:

визуализация верхнего полюса опухоли выше уровня внутреннего маточного зева;

изменение ультразвуковой структуры миометрия в н/3 тела матки в сторону снижения эхогенности;

сглаженность, деформация контура на уровне внутреннего маточного зева.

При наличии опухоли, распространившейся за пределы матки, но не достигающей до стенок таза, и при поражении нижней трети влагалища (IIB, IIIA стадии) имеются достаточно четкие критерии распространения рака шейки матки на параметральную клетчатку и стенку влагалища.

К признакам параметральной инвазии относятся (рис. 4.6):

латеропозиция шейки матки;

нарушение целостности стромального кольца — отсутствие четкости наружного контура шейки в поперечной плоскости;

неоднородность структуры прилежащей клетчатки;

патологические скопления сосудов в зоне поражения.

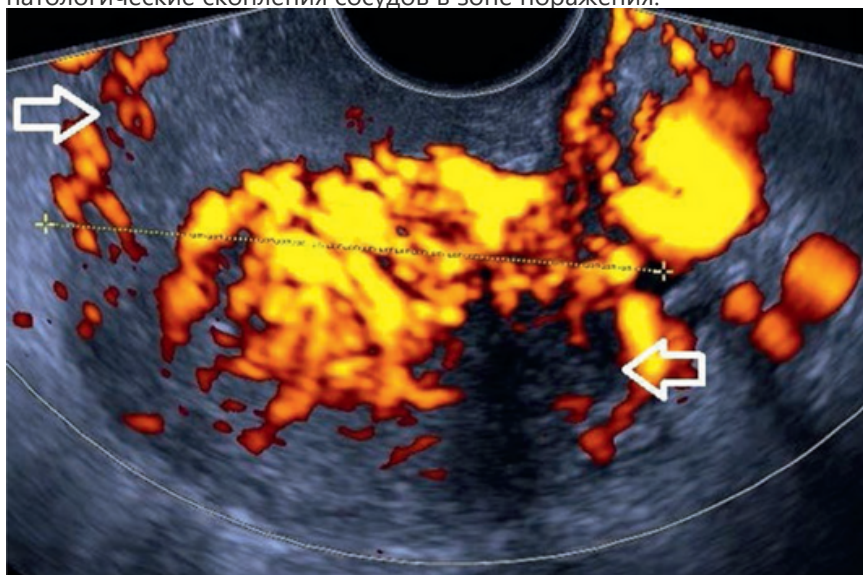


Рис. 4.6. Рак шейки матки. Признаки параметральной инвазии (указана стрелками)

Если в норме толщина стенки влагалища не превышает, как правило, 4–5 мм, то при опухолевом поражении толщина увеличивается, контуры становятся неровными, структура гипозоногенная, определяется патологическая гиперваскуляризация.

Обширные опухолевые инфильтраты в параметральной клетчатке зачастую сопровождаются одно- или двусторонним вовлечением мочеточников, что приводит к их расширению в вышележащих отделах. При гидронефрозе и нефункционирующей почке, обусловленных сдавлением мочеточника опухолью, всегда диагностируют стадию IIIB.

IV стадию рака шейки матки устанавливают в случае инвазии в слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки, что подтверждают результатами биопсии. Распространение опухоли на мочевой пузырь может быть выявлено при УЗИ еще на этапе отсутствия клинических проявлений и характеризуется:

нарушением четкости границ между органами;
локальной деформацией и утолщением стенки мочевого пузыря;
нарушением дифференцировки оболочек мочевого пузыря;
гипоэхогенной структурой в этой области.

Раздел II. Диагностика

При оценке состояния выявленных забрюшинных и внутритазовых лимфатических узлов уделяется внимание их размерам, форме и структуре. Нарушается соотношение продольного и поперечного размеров, характерное для неизмененных лимфатических узлов, метастатически измененные лимфатические узлы приобретают округлую или неправильную форму, меняется и их структура: нарушена типичная ультразвуковая анатомия, преобладают отражения пониженной интенсивности.

Метастазы в регионарных лимфатических узлах могут быть:

единичные или множественные;

сливающиеся в конгломераты (рис. 4.7);

визуализирующиеся рядом с наружными, внутренними, между наружными и внутренними подвздошными сосудами, рядом с общими подвздошными сосудами;

более распространенный процесс характеризуется метастатическим поражением поясничных лимфатических узлов, которые выявляются парааортально и паракавально.

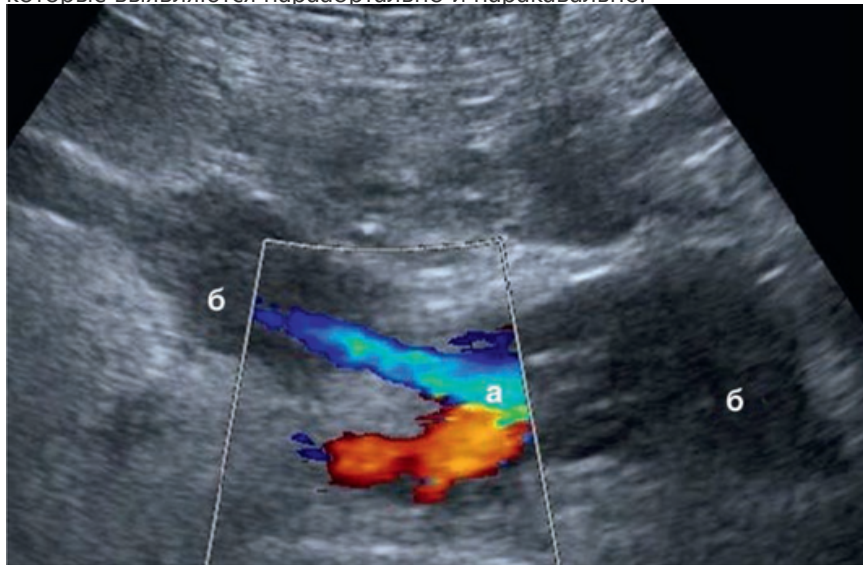


Рис. 4.7. Метастазы рака шейки матки в подвздошных лимфатических узлах, сливающиеся в конгломераты: а — область бифуркации общих подвздошных сосудов; б — конгломераты лимфатического узла

Злокачественные опухоли яичников

Эхография является высокочувствительным методом уточняющей и топической диагностики, а также надежным способом оценки эффективности лечения злокачественных опухолей яичников.

Ультразвуковая семиотика злокачественных опухолей яичников

Условно выделено три семиотических варианта злокачественной опухоли яичников.

1. Смешанная кистозно-солидная структура:

размеры новообразований более 15 см диаметром, иногда занимают всю брюшную полость;

форма округло-овальная или неправильная;

внутренняя структура хаотичная, стенки утолщены, соотношение солидного и кистозного компонентов различно в зависимости от степени пролиферации опухоли.

2. Преимущественно солидная структура:

размеры различные: от 6 до 25 см диаметром;

структура практически полностью солидная;

структура изо-гиперэхогенная или как бы «пятнистая» с отражениями различной интенсивности;

границы опухоли либо четкие, бугристые, либо «размытые» из-за подпаянных петель кишки;

могут образовывать с маткой единый опухолевый конгломерат.

3. Опухоль в неувеличенном яичнике (рис. 4.8):

редко диагностируется в начальных стадиях заболевания;

структуру определяют «маловыраженные» ультразвуковые признаки: «пятнистые» участки с отражениями

пониженной интенсивности, или точечные вкрапления с отражениями повышенной интенсивности;

неизменная структура яичника с множественными фолликулами различной степени зрелости, белыми, желтыми телами и сосудами не определяется, несмотря на неувеличенные размеры;

иногда возможно выявить бугристые контуры яичника с отражениями повышенной интенсивности в виде бляшек по его поверхности;

подобная ультразвуковая картина может определяться как при раке яичников, раке маточной трубы или при перитонеальном раке.

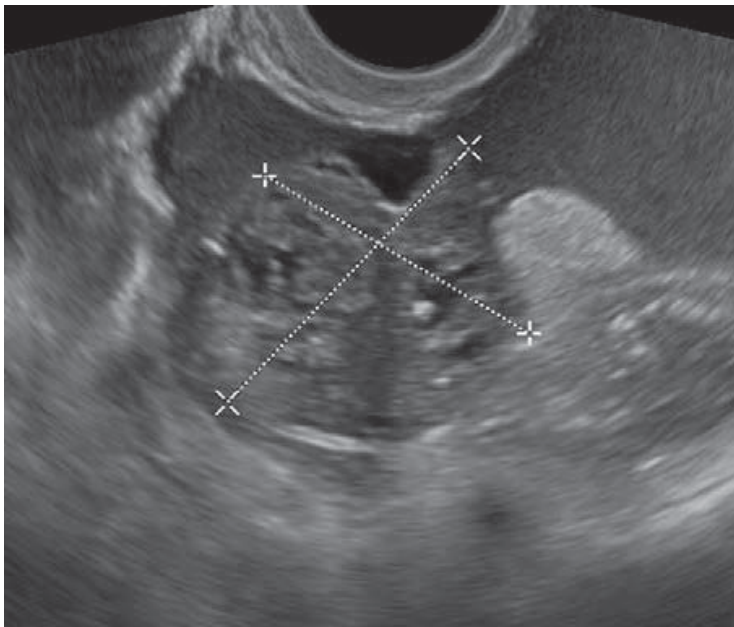


Рис. 4.8. Опухоль в неувеличенном яичнике: «пятнистые» участки с отражениями пониженной интенсивности. Визуализация первых двух вариантов ультразвукового изображения возможна при любом гистологическом типе злокачественных опухолей яичников, третий характерен только для эпителиальных новообразований. Наиболее частой патологией среди многочисленных морфологических вариантов злокачественных опухолей яичников является **серозный рак**, макроскопические особенности роста и клиническое поведение которого и являются для широкой врачебной аудитории своего рода прообразом рака яичника.

Ультразвуковая картина серозной карциномы:

многокамерное кистозное образование с хаотично расположенными перегородками; одностороннее или двустороннее; характерны папиллярные разрастания в виде отдельных сосочков, либо по типу «цветной капусты» по перегородкам и контуру капсулы; отдельные камеры могут быть полностью выполнены сосочковыми разрастаниями, в таких случаях ультразвуковое изображение определяется как преимущественно солидное образование; от стадии заболевания структура опухоли мало зависит. Рак яичников I–II стадии часто выявляется при больших, иногда гигантских размерах новообразований, в то время как опухоли небольших, порой микроскопических размеров, сопровождаются диссеминированным процессом; серозная карцинома I–II стадии не имеет существенных специфических признаков и визуально практически не отличается от доброкачественной и пограничной опухоли по ультразвуковому изображению; приоритет в установлении точного диагноза принадлежит только гистологическому исследованию. Самый сложный для диагностики вариант — это серозная карцинома в неувеличенном яичнике, которая не пальпируется, не имеет специфических ультразвуковых признаков, но характеризуется агрессивным течением и выраженной диссеминацией. Как правило, подобные новообразования диагностируются уже при распространенном процессе.

Ультразвуковая картина муцинозной карциномы:

кистозное образование с хаотично расположенными перегородками; чаще одностороннее, двустороннее поражение подозрительно в отношении метастатической карциномы; локально может определяться скопление мелкоячеистых структур, аналогичных «пчелиным сотам»; в отдельных или множественных камерах определяется густое содержимое, которое нередко расценивают как солидный компонент; папиллярные структуры для этих новообразований не характерны (за исключением случаев сочетания серозной и муцинозной опухоли); отличается большими, иногда гигантскими (до 40 см) размерами.

Ультразвуковая картина пограничной опухоли (пролиферативной атипичной цистаденомы). В отличие от рака, пограничные опухоли наиболее часто встречаются в репродуктивном периоде и легко доступны ультразвуковой визуализации. В подавляющем большинстве случаев представлены кистозными или кистозно-солидными образованиями с пристеночными сосочковыми структурами в случае серозного варианта. Имеют достаточно четкую границу с неизменной тканью яичника, что, вероятно, обусловлено отсутствием стромальной инвазии.

Раздел II. Диагностика

Проведение активного ультразвукового мониторинга позволяет своевременно выявить рецидив в оперированном или контрлатеральном яичнике, поскольку в макроскопически неизменном яичнике скрытые очаги болезни обнаруживаются крайне редко, наоборот, в большинстве случаев визуализируются кистозные образования с характерными пристеночными структурами.

Эндометриоидные, светлоклеточные (мезонефроидные), смешанные эпителиальные опухоли не имеют каких-либо специфических ультразвуковых критериев и могут быть диагностированы при любом варианте ультразвукового изображения.

Герминогенные опухоли. Наиболее часто встречаемый морфологический вариант — дисгерминома. Характеризуется преимущественно солидной многоузловой структурой (рис. 4.9).

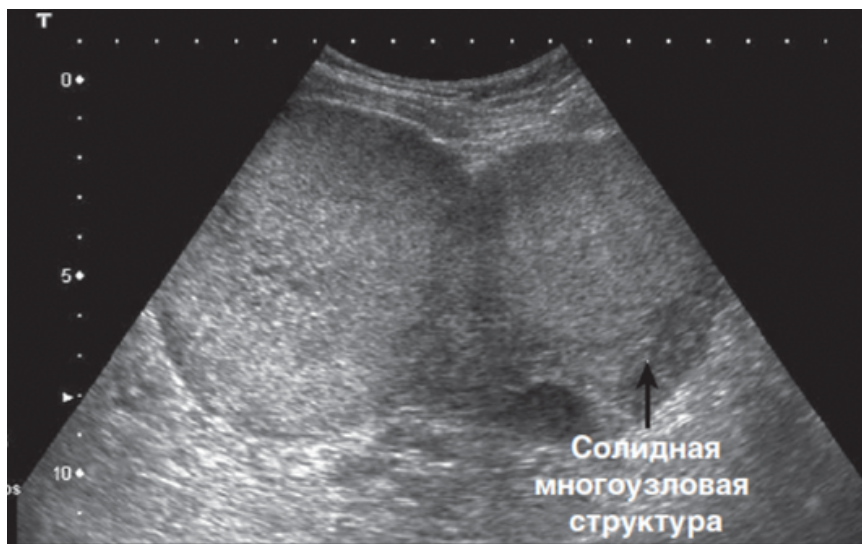


Рис. 4.9. Дисгерминома яичника: преимущественно солидная многоузловая структура
Гранулезостромальноклеточные новообразования, большей частью представлены кистозно-солидной мелкоячеистой структурой (рис. 4.10).

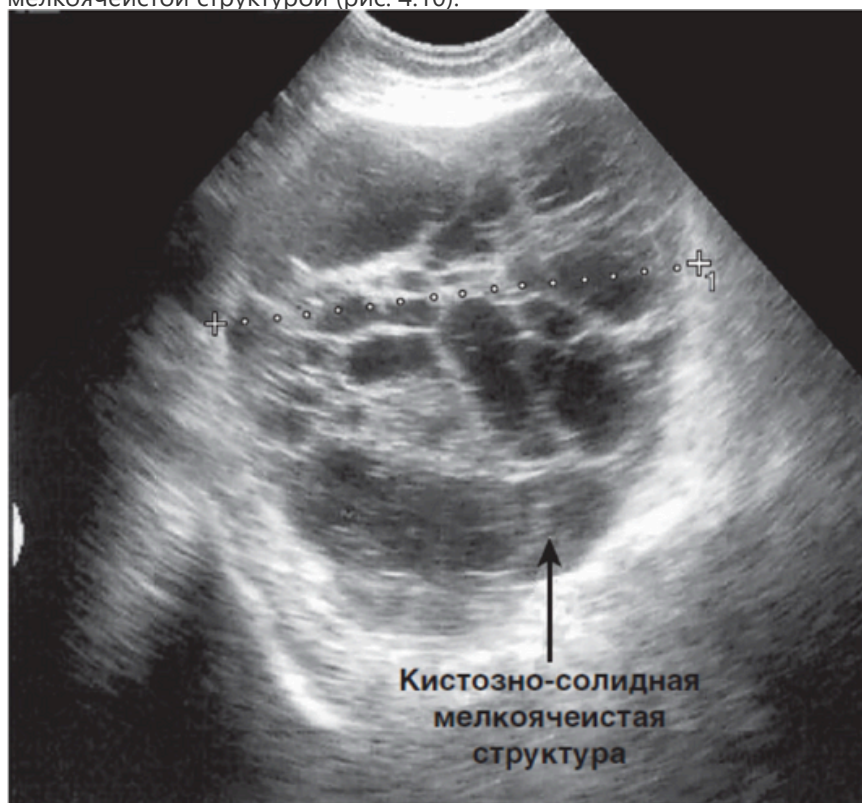


Рис. 4.10. Гранулезоклеточная опухоль яичника: кистозно-солидной мелкоячеистой структуры
Метастатические опухоли яичников наиболее часто характеризуются преимущественно солидной структурой. При размерах более 6 см могут иметь бугристую, многоузловую форму (рис. 4.11).

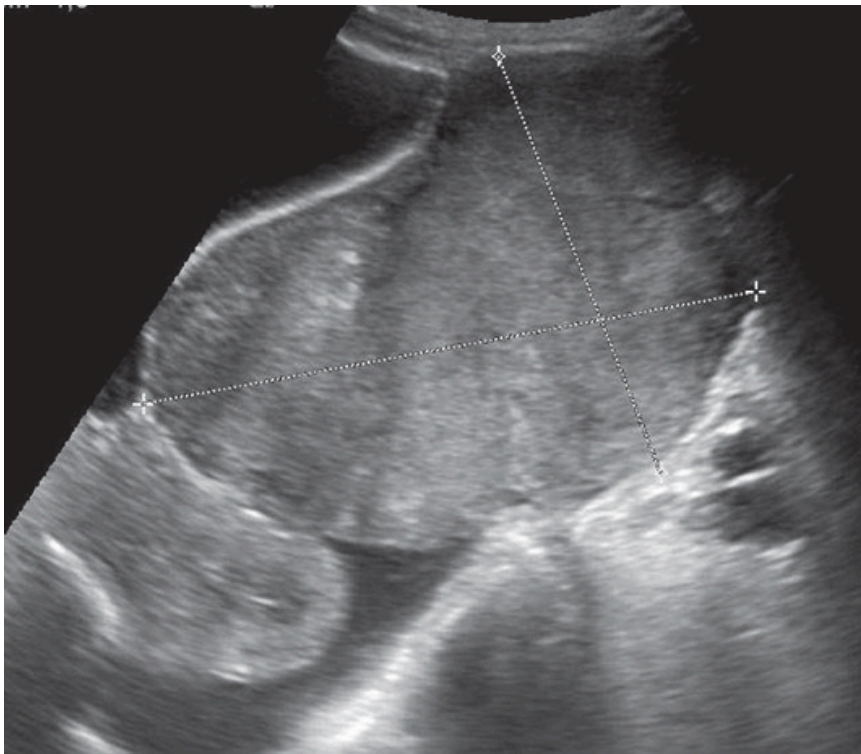


Рис. 4.11. Метастатическое поражение яичников при раке желудка: преимущественно солидная структура
Значение доплерометрии, цветового доплеровского картирования и энергетического доплера для диагностики злокачественных опухолей яичников

Новым этапом в диагностике патологии придатков матки явилась в свое время методика доплерографического изучения кровотока в сосудах малого таза. Основываясь на визуальной оценке сосудов в образовании при цветовом или энергетическом доплеровском картировании (цветовое доплеровское картирование, энергетический доплер), большинство исследователей сделали выводы о том, что злокачественное новообразование яичника от доброкачественного отличаются следующие признаки: большое количество сосудов в опухоли; извитой характер (тип строения) сосудов; преимущественно центральное расположение зон высокой васкуляризации в образовании; наличие кровотока в перегородках и солидных папиллярных разрастаниях опухоли. С внедрением в клиническую практику цветового доплеровского картирования предполагалось, что эта методика сможет решить проблему диагностики злокачественных опухолей яичников на ранних стадиях благодаря обнаружению низкорезистентного кровотока. Поскольку неоваскуляризация опухоли наиболее отчетливо проявляется в фазе быстрого роста, становится возможным ее выявление путем УЗИ. Для диагностики на более поздних стадиях развития процесса обычно оказывается достаточно оценки эхографической морфологии новообразования, при этом использование цветовой доплерографии в подобных ситуациях не приносит существенной диагностической пользы. Цветовое доплеровское картирование, возможно, наиболее точно позволяет обнаруживать быстрорастущие опухоли, размер которых достиг «критической» массы, когда начинает возникать ее активная васкуляризация. Однако в ряде ситуаций могут быть получены ложноотрицательные результаты, когда размер неоплазии еще слишком мал, или имеется ее незначительная васкуляризация, или возникают некротические изменения тканей опухоли, рост которой опережает рост новообразованных сосудов.

Неоднозначность литературных данных о значении доплеровских методик для ранней диагностики злокачественных опухолей яичника обусловлена тем, что имеется некоторое совпадение характеристик кровотока, обусловленных физиологическим яичниковым ангиогенезом и канцерогенезом, а также воспалительными процессами придатков матки или эктопической беременностью. Поэтому трансвагинальное цветовое доплеровское картирование является высокоинформативным, но только дополнительным методом диагностики новообразований яичников.

В настоящее время продолжаются работы, посвященные изучению индуцированного опухолью ангиогенеза на основании динамики доплерометрических показателей внутриопухолевых сосудов в процессе химиотерапии.

Сложности дифференциальной диагностики опухоли яичника и маточной трубы

Всегда существуют сложности дифференциальной диагностики рака маточной трубы с опухолью яичников. На основании мультицентрового анализа ультразвуковых изображений выделено три типа эхографической картины: колбасовидное, преимущественно кистозное образование с внутренним солидным компонентом в виде небольшого папиллярного разрастания (18%); колбасовидное кистозное образование с внутренним солидным компонентом, занимающим значительную часть кистозного компонента (21%); овоидное либо продолговатое солидное образование (58%).

Для рака маточной трубы характерны:

- бугристый опухолевый конгломерат в области малого таза, смешанной солидно-кистозной структуры;
- сходство с ультразвуковым изображением опухоли яичника;
- небольшие размеры; как правило, диаметр образования не более 1,5–3,0 см;
- продолговатая или колбасовидная форма, т.е. ультразвуковые признаки, идентичные гидросальпинксу;
- ровные контуры в тех случаях, когда опухоль ограничена эластичными стенками маточных труб;
- сложности дифференциальной диагностики с острым сальпингитом;

визуализация интактного яичника на стороне опухоли позволяет с максимальной уверенностью предполагать рак маточной трубы, однако его отсутствие не исключает этот диагноз. В подобных ситуациях возможно ошибочное ультразвуковое заключение об опухоли яичника.

в большинстве наблюдений — гипер- или умеренная васкуляризация.

Возможности ультразвукового исследования при ранней диагностике злокачественных опухолей яичников

К сожалению, до настоящего времени многочисленные попытки решения проблемы скрининга и ранней диагностики злокачественных опухолей яичников не увенчались успехом. До настоящего времени отсутствуют достоверные знания о вариантах предрака, частоте его перехода в рак и факторах, обеспечивающих этот переход. Поэтому УЗИ, как

и другие методы визуализации, не может соответствовать понятию скрининга рака яичников и решать вопросы ранней диагностики, поскольку нет четких данных о макроскопической границе, разделяющей «добро» и «зло».

Раздел II. Диагностика

Сегодня в арсенале ультразвукового специалиста имеется целый ряд новейших технологий, но и они существенно не продвинули ультразвуковую диагностику в раннем выявлении злокачественных опухолей яичников. В настоящее время не выявлено четких ультразвуковых критериев, позволяющих дифференцировать доброкачественную, пограничную и злокачественную эпителиальную опухоль яичника.

В последние годы для систематизации новообразований яичников во многих странах мира используется классификация IOTA (International Ovarian Tumour Association «simple rules»), основу которой составляют известные ультразвуковые критерии. «Простые правила» («simple rules») ультразвуковой верификации новообразований яичников гласят:

один или более признаков злокачественности при отсутствии доброкачественных признаков свидетельствует в пользу злокачественного процесса;

один или более доброкачественных признаков при отсутствии признаков злокачественности указывает на доброкачественность образования;

при наличии или отсутствии признаков из разделов «доброкачественные» и «злокачественные» заключение считается неуточненным и требуется повторное проведение исследования.

Указанная классификация призвана не только систематизировать известные ультразвуковые маркеры новообразований яичников, но и способствовать улучшению ранней диагностики злокачественных процессов.

Тактика ведения пациенток с так называемыми «сомнительными» объемными образованиями яичников по-прежнему остается поводом для дискуссий.

Роль ультразвукового исследования при определении распространенности и стадии злокачественных опухолей яичников

В настоящее время выделены основные задачи ультразвуковой предоперационной диагностики:

характеристика опухоли яичников (это измерение размеров, оценка структуры, взаимоотношения с окружающими органами и тканями);

выявление признаков распространения опухолевого процесса;

определение возможности проведения оптимальной циторедуктивной операции.

Установлена последовательность обследования пациенток при определении характера распространения рака яичников.

Первый этап — диагностика опухоли яичника и поиск имплантационных метастазов по брюшине малого таза.

Второй этап — обнаружение метастазов в большом сальнике и выявление признаков опухолевого поражения различных отделов висцеральной и париетальной брюшины.

Третий этап — исследование забрюшинного пространства на предмет выявления метастазов в лимфатических узлах.

Четвертый этап — исследование паренхиматозных органов, надключичных и паховых лимфатических узлов.

Локализация метастазов по брюшине малого таза разнообразна: позадиматочное пространство, область пузырно-маточной складки, по висцеральной брюшине сбоку от матки, париетальная брюшина в проекции нижней трети латеральных каналов. Метастазы по брюшине могут быть единичными или множественными. Структура и форма метастазов различна: просовидные высыпания, сосочковые единичные или множественные структуры, множественные узлы, сливная опухолевая диссеминация (рис. 4.12). Метастатические очаги в верхних этажах брюшной полости выявляются по висцеральной и париетальной брюшине, наиболее часто — в латеральных каналах. Структура в большинстве наблюдений солидная, изо-гипоэхогенная. Реже это гиперэхогенные мелкие диссеминаты или кистозно-солидные образования.

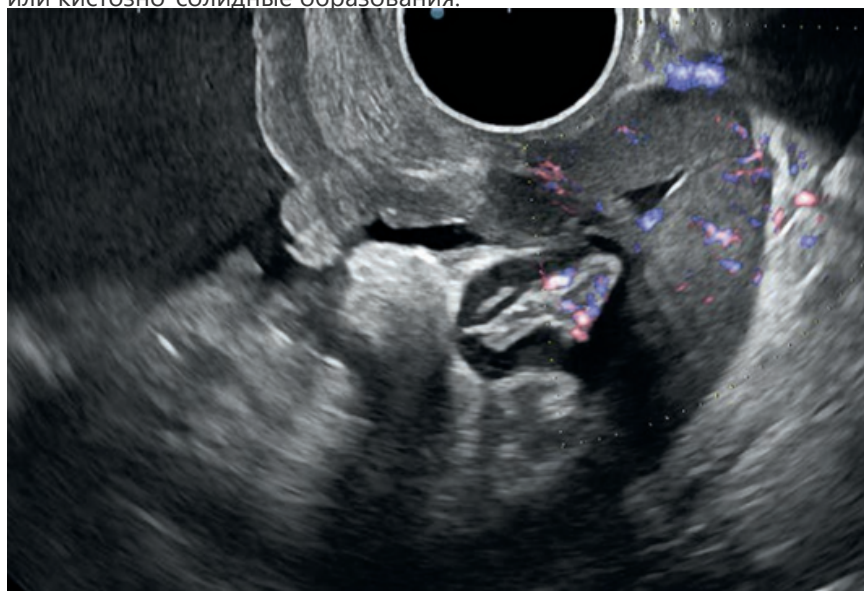


Рис. 4.12. Сливная диссеминация по брюшине малого таза

Метастатически измененный большой сальник представляет собой гиперэхогенное солидное образование, расположенное непосредственно под передней брюшной стенкой с мелкобугристыми контурами (рис. 4.13). Иногда метастазы в большом сальнике визуализируются как множественные очаги округлой или неправильной формы с отражениями пониженной интенсивности размером от 1,0 до 5,3 см. Толщина опухолево измененного сальника различна — от 1,1 до 6,0 см. Если сальник определяется в эпи-, мезогастральной области, используют термин «укороченный» большой сальник, в тех случаях, когда нижний полюс визуализируется в гипогастральной области — «панцирный» сальник. В некоторых наблюдениях нижний полюс большого сальника может быть вовлечен в опухолевый конгломерат, исходящий из области малого таза, и может «прикрывать» вход в малый таз или неподвижно прилежать к передней брюшной стенке. Возможна визуализация опухолевых диссеминатов в малом сальнике, метастазов по капсуле печени. При метастатическом поражении регионарные лимфатические узлы визуализируются паравerteбрально, рядом с магистральными сосудами, чаще всего слева от брюшного отдела аорты на уровне L_{III-V} позвонков, реже — в подвздошных узлах. В ряде наблюдений возможно обнаружение метастазов в

надключичных лимфатических узлах и/или в мягких тканях передней брюшной стенки. Более чем в половине наблюдений определяется асцит, а в 10–15% — жидкость в плевральных синусах.

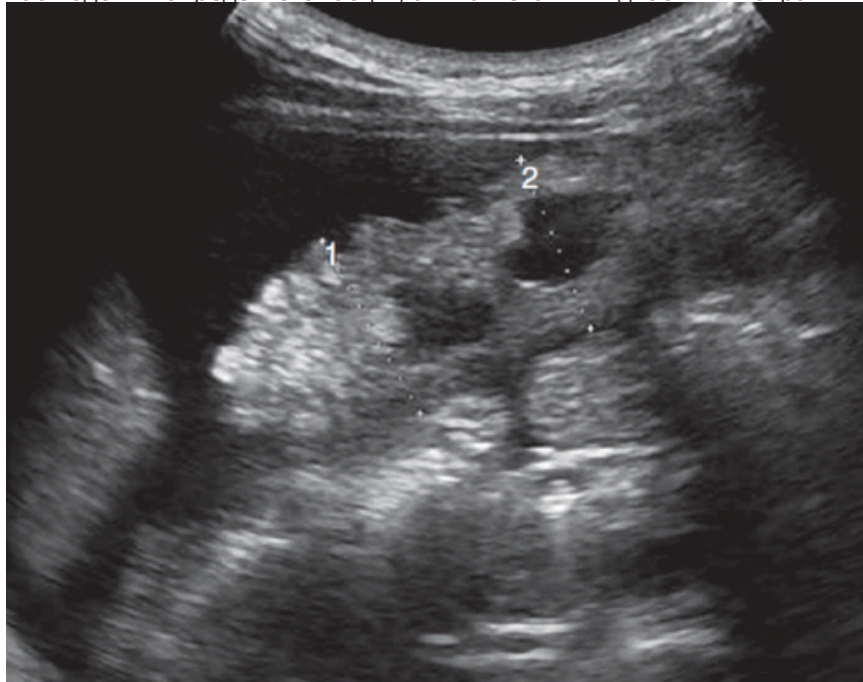


Рис. 4.13. Метастатическое изменение большого сальника: гиперэхогенное солидное образование с мелкобугристыми контурами: 1, 2 — измененный большой сальник

Возможности ультразвукового метода при выявлении метастазов рака яичников вне зависимости от пути распространения и локализации достаточно широки. Наиболее высокие показатели чувствительности отмечены при выявлении метастазов по брюшине малого таза — 92%, в большом сальнике — 89%, в печени — 97,5%, в надключичных и паховых лимфатических узлах — 90 и 100% соответственно, в мягких тканях передней брюшной стенки — 100%. Квалифицированное ультразвуковое обследование позволяет предположительно установить стадию заболевания. Наибольший показатель точности получен при I и IV стадиях заболевания — 98,8 и 97,5% соответственно, наименьший — при II и III стадиях рака яичников — 97,1 и 89,9% соответственно.

Раздел II. Диагностика

При определении показателей чувствительности метода наибольший показатель — 93,1% — был выявлен при I стадии, при IV стадии он был несколько ниже — 92,1%. При III стадии чувствительность составила 85,1%, а при II — 72,2,7%. Высокие показатели специфичности отмечались при всех стадиях: при I и IV стадиях — 99,5%, при II стадии — 99,1%, а при III стадии — 95,0%. Таким образом, проведение клинко-ультразвукового стадирования злокачественных опухолей яичников вполне оправдано, но, как правило, недостаточно для планирования адекватной тактики лечения. В связи с этим разработаны «условные» ультразвуковые критерии «нерезектабельности» при диссеминированном раке яичников.

1. Выявление единого неподвижного опухолевого конгломерата в области малого таза, состоящего из матки, новообразований яичников преимущественно солидной структуры и сливной опухолевой диссеминации по брюшине малого таза. Контур конгломерата неровные, нечеткие за счет вовлечения в процесс петель кишки.
2. Визуализация утолщения пузырно-маточной складки, обусловленного опухолевой инфильтрацией, и эхографических признаков вставания опухоли в заднюю стенку мочевого пузыря.
3. Выявление массивной сливной опухолевой инфильтрации по висцеральной и париетальной брюшине, метастатически измененного «панцирного» большого сальника. Возможно определение фиксации петель кишки к задней поверхности большого сальника.
4. Визуализация опухолево измененного большого сальника, неподвижно прилежащего к передней брюшной стенке и не смещающегося при дыхательной экскурсии (врастание в переднюю брюшную стенку).
5. Обнаружение множественных метастазов в паренхиме печени.

Значение ультразвукового исследования для мониторинга эффективности лечения рака яичников

Преимуществом ультразвукового метода является возможность проведения послеоперационного мониторинга эффективности лечения рака яичников в любые сроки. При этом задачами ультразвуковой диагностики являются: определение ультразвуковых критериев эффективности лечения (частичная, полная регрессия опухоли, стабилизация процесса);

ранняя диагностика рецидивов и метастазов;

оценка возможности проведения повторной циторедуктивной операции;

профилактическое наблюдение.

Рецидив болезни, как и первичная опухоль, развивается бессимптомно. Поэтому перед ультразвуковым специалистом стоит важная задача: выявление непальпируемых метастазов минимальных размеров. Особое значение приобретает метод при маркернегативных новообразованиях. Локализация метастазов может быть различной. Возможно либо изолированное локальное поражение брюшины в эпи- и мезогастральной области, либо синхронное, одновременно с областью таза.

Вне зависимости от локализации имплантационные метастазы визуализируются либо в виде единичных узловых образований, либо в виде сливной опухолевой инфильтрации. В ряде случаев прогрессирование заболевания манифестирует себя метастазами в забрюшинных (парааортальные, паракавальные, подвздошные), внутрибрюшинных (брыжеечные), паховых, надключичных или подмышечных лимфатических узлах. О более распространенном опухолевом процессе свидетельствуют гематогенные метастазы в паренхиматозных органах и мягких тканях.

Дополнительные ультразвуковые технологии, позволяющие расширить возможности метода при диагностике диссеминированного рака яичников

За последние несколько лет ультразвуковая диагностика пополнилась рядом новых методов, базирующихся на различных физических закономерностях. Появилась возможность в режиме реального времени получать

информацию о плотности и сжимаемости исследуемых органов, используя метод эластографии. УЗИ вышло на качественно новый уровень — так называемой ультразвуковой «пальпации».

Эластография является важным звеном в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований яичников. За основу диагностики берется принцип, при котором высокая плотность или жесткость новообразования рассматривается как показатель его злокачественности. Для доброкачественных образований характерен смешанный тип эластичности с преобладанием участков зеленого цвета. В 85,8% случаев доброкачественные образования имеют 1–4-й тип эластограммы. Для рака яичников характерно наличие компонента высокой плотности, который на эластограммах картируется синим цветом. Значения коэффициента жесткости более 5,9 характерны для рака яичников, в то время как значения меньше 5,9 соответствуют доброкачественным образованиям яичников. Эластография достоверно повышает чувствительность УЗИ в выявлении рака яичников с 70,1 до 98,8%, точность — с 85,1 до 94,3%, прогностическую ценность отрицательного результата — с 85,3 до 99,9%.

Контрастно-усиленное УЗИ (CEUS, Contrast-Enhanced Ultrasonography) получило развитие после создания препаратов второго поколения для внутривенного введения. В России зарегистрирован и разрешен к применению с 2014 г. только один из них — SonoVue. При использовании этого препарата и традиционной технологии УЗИ удается достичь усиления ультразвукового сигнала примерно на 30 дБ, что соответствует 1000-кратному усилению. Существуют клинические рекомендации EFSUMB (Европейская федерация обществ по ультразвуку в медицине и биологии), датируемые 2011 г., в которых отмечается, что исследования с помощью CEUS являются статистически более точными, отмечается существенная разница кинетических параметров контрастно-усиленного ультразвука при доброкачественных и злокачественных новообразованиях яичников.

Таким образом, в настоящее время отмечен ряд преимуществ контрастно-усиленных УЗИ: отсутствие воздействия ионизирующего излучения; отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций на введение препарата; быстрота выполнения; непрерывный цикл исследования; возможность проведения в амбулаторных условиях; ранняя оценка эффективности лечения опухолевого процесса (до получения достоверных данных об изменении размеров образования). Все это указывает на перспективность применения CEUS в клинической практике.

Саркома матки

Многообразие гистологического строения неэпителиальных опухолей матки и редкость этой патологии усложняют ее изучение и разработку эхографических критериев для дифференциальной диагностики. Вместе с тем, возможно выделить ряд ультразвуковых признаков, наиболее характерных для каждого морфологического варианта.

Раздел II. Диагностика

Лейомиосаркома

Макроскопически опухоль представлена узлами, нечетко отграниченными, или диффузными разрастаниями в миометрии серовато-розового или желтоватого цвета, мягкоэластической консистенции. Выделяют эпителиоидно-клеточный и миксоидный варианты лейомиосаркомы.

Ультразвуковая картина лейомиосаркомы матки. Поскольку опухоли небольших размеров не проявляют себя какой-либо симптоматикой, то, как правило, выявление лейомиосаркомы до 5 см в диаметре является случайной находкой.

В большинстве наблюдений уже при первичном обследовании определяется значительно увеличенная матка, соответствующая 10 неделям беременности и более с неровными, крупнобугристыми контурами, нередко может достигать гигантских размеров и занимать всю брюшную полость. В таких случаях достаточно сложно визуализировать неизмененную структуру миометрия, что соответствует тотальному поражению матки.

В соответствии со сложностями морфологической диагностики и ультразвуковая семиотика лейомиосаркомы отличается многообразием и неоднозначностью эхографических признаков.

Выделяют три варианта ультразвукового изображения лейомиосаркомы:

- 1) многоузловое образование (интерстициальное и/или субсерозное расположение) (50%);
- 2) солидный единичный узел, расположенный субсерозно, чаще по ребру матки (29%) (рис. 4.14);
- 3) небольшие единичные, преимущественно субмукозно расположенные опухолевые узлы (21%).

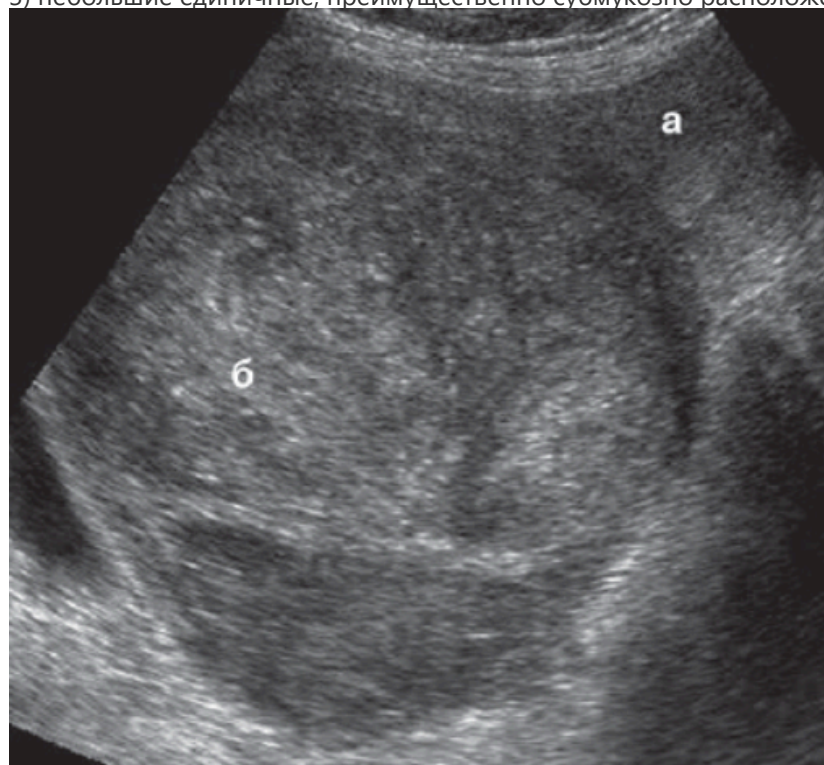


Рис. 4.14. Солидный единичный интерстициально-субсерозный узел лейомиосаркомы: а — тело матки; б — лейомиосаркома

Если для первого и второго вариантов характерно наличие узлов размером более 8 см в диаметре, то при третьем варианте опухолевые узлы матки не превышают 8 см. Приблизительно в половине наблюдений ультразвуковая картина характеризуется наличием дольчатости, при этом сами дольки-узлы имеют гипоехогенную структуру, а между

ними визуализируются гиперэхогенные перетяжки. Структура долек узлов может быть представлена мелкозернистой диффузной или мелкозернистой гипоехогенной структурой; появляется такой признак, как «размытость». Плотность опухоли, как правило, значительно ниже, чем при типичной лейомиоме, отсутствуют дистальные акустические тени. Контуры опухолевых образований неровные. Границы опухоли с миометрием нечеткие. Для третьего варианта типичны субмукозное расположение узлов, наличие изогиперэхогенной структуры, единичные анэхогенные включения, неоднородная структура, дистальное акустическое усиление.

Помимо указанных признаков, в первом варианте ультразвукового изображения лейомиосаркомы в редких наблюдениях имеются особенности васкуляризации: при цветовом доплеровском картировании визуализируются патологически расширенные сосуды радиальной направленности. В большинстве наблюдений при больших размерах опухоли сосудистые локусы не визуализируются из-за обширных полей некрозов. Во втором и третьем вариантах ультразвукового изображения лейомиосаркомы особенностей васкуляризации не выявлено. В менее половине наблюдений (41,7%) лейомиосаркома тела матки сочетается с лейомиомой.

Макроскопически, а, следовательно, и при УЗИ очень сложно отличить лейомиосаркому от нетипичной лейомиомы (клеточная лейомиома, внутрисосудистый (интравенозный) лейомиоматоз и т.д.).

Эндометриальные стромальные опухоли

Наиболее часто встречающиеся морфологические варианты — это эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности и высокой степени злокачественности.

Эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности — гормонально-зависимая, медленно растущая опухоль. Макроскопически это одиночные или, реже, множественные полиповидные образования, чаще с гладкой поверхностью, иногда заполняющие всю полость матки. Опухоль не имеет четких границ и инфильтрирует миометрий на различную глубину.

Эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности — агрессивная опухоль, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом.

Ультразвуковая картина эндометриальной стромальной саркомы матки. В большинстве случаев (81%) размер узла опухоли при эндометриальной стромальной саркоме тела матки превышает 3 см. Однако если среди эндометриальной стромальной саркомы низкой степени злокачественности встречаются как маленькие, так и большие опухоли, то среди эндометриальной стромальной саркомы высокой степени злокачественности преобладают опухоли толщиной более 3 см. Более чем в 20% наблюдений возможно своевременное выявление эндометриальной стромальной саркомы низкой степени злокачественности небольших размеров (менее 3 см в диаметре). Это немаловажный факт, поскольку для эндометриальной стромальной саркомы размер опухоли является одним из важных факторов прогноза. Форма опухоли может быть округлой или неправильной. Опухоль больших размеров, как правило, принимает форму полости матки, как бы растягивает ее.

В большинстве наблюдений эндометриальная стромальная саркома представляет собой:

единичное полиповидное (узловое) образование;

утолщение срединных маточных структур;

субмукозное или интерстициально-субмукозное расположение;

неравномерное расширение полости матки, иногда определяется жидкость в полости матки;

при небольшом новообразовании граница опухоль/миометрий — ровная, визуализируется отчетливо, с увеличением размеров становится неотчетливой;

изо-гипоехогенная структура опухоли (57,1%); штриховые гиперэхогенные включения (42,8%); мелкозернистая, ноздреватая структура (38%);

при размерах менее 3 см ультразвуковую картину эндометриальной стромальной саркомы сложно дифференцировать с субмукозной лейомиомой.

Раздел II. Диагностика

Приблизительно в половине наблюдений возможно выявить при эндометриальной стромальной саркоме инвазию в миометрий. Столь низкая информативность эхографии обусловлена, вероятно, особенностями роста этой опухоли по типу эндометриального стромального миоза.

Карциносаркома

Карциносаркома — один из гистологических вариантов рака тела матки. Макроскопически карциносаркомы представлены одиночными или множественными, обычно крупными, мягкими полиповидными образованиями на широком основании, с бугристой поверхностью, растягивающими полость матки. У половины больных опухоль распространяется на шейку матки.

Ультразвуковая картина карциносаркомы матки. Для карциносаркомы характерна картина, сходная с ультразвуковым изображением распространенного рака тела матки:

диффузное утолщение срединных маточных структур в большинстве (88,6%) наблюдений;

иногда могут визуализироваться множественные сливающиеся образования кистозно-солидной структуры или

узловая солидная форма образования;

в 80% случаев толщина опухоли не превышает по толщине 5 см, а более чем у 1/3 пациенток толщина опухоли не больше 3 см;

полость матки равномерно или неравномерно расширена;

наиболее типичен рост с признаками инвазии в миометрий и шейку матки;

изо-гипоехогенная, мелкозернистая очаговая структура, неоднородность, «размытость», гипоехогенный ободок;

практически в половине наблюдений — патологическая васкуляризация;

у 40–50% больных карциносаркомой при первичном ультразвуковом обследовании выявляются регионарные и отдаленные метастазы.

Рабдомиосаркома

Рабдомиосаркома — мезенхимальная опухоль, развивающаяся из поперечнополосатой мышечной ткани. В зависимости от локализации они делятся на две группы:

1) рабдомиосаркома полости матки с распространенным опухолевым процессом;

2) изолированные полипы в шейке матки.

Макроскопически опухоль представлена одиночными или множественными полиповидными образованиями в теле матки, формирующими гроздевидные массы отечного, полупрозрачного вида, бледно-розового или серовато-красного цвета.

Ультразвуковая картина рабдомиосаркомы матки:

в большинстве наблюдений размеры опухоли не превышают 8 см в наибольшем размере;

представлена единичным узлом, расположенным либо в теле, либо в шейке матки;

опухолевый узел расположен преимущественно субмукозно, деформирует контур полости матки;

миометрий может быть истончен и «растянут» на опухолевом узле при больших размерах новообразования, иногда не дифференцируется;

ультразвуковая картина рабдомиосаркомы не имеет общих патогномоничных признаков: при небольших размерах изображение рабдомиосаркомы идентично полипу эндометрия, крупные новообразования имеют смешанную структуру, в том числе и солидно-кистозную.

Таким образом, изучение семиотических признаков неэпителиальных опухолей матки расширяет наше представление об особенностях ультразвукового изображения этих опухолей и вместе с тем дает возможность улучшить качество предоперационной диагностики.

Трофобластическая болезнь

Первостепенной задачей для онкогинекологов является раннее выявление как пузырного заноса, так и признаков прогрессирования трофобластической болезни.

Ультразвуковые признаки полного пузырного заноса:

увеличение размеров матки, как правило, превышающее нормативные, соответствующие акушерскому сроку беременности;

диффузное равномерное расширение сосудов миометрия;

расширение полости матки, визуализация в полости матки бесформенных гиперэхогенных структур, множественных мелких кистозных образований диаметром от 0,2 до 1,0 см и, возможно, жидкости;

эхографические признаки плода отсутствуют;

граница опухоль/стенка матки остается ровной, определяется отчетливо;

тека-лютеиновые кисты яичников (в 25% случаев).

Преобладание в структуре пузырного заноса солидного компонента с отражениями повышенной интенсивности может свидетельствовать о более выраженной степени пролиферации хориального эпителия.

Ультразвуковая картина частичного пузырного заноса:

увеличение размеров матки соответственно акушерскому сроку беременности;

плацента утолщена по отношению к размеру полости матки;

визуализация на отдельном участке в структуре плаценты мелких кистозных образований диаметром от 0,2 до 1,0 см, реже — диффузные мелкокистозные включения;

эхографические признаки плода (соответствующие или несущественно меньше акушерского срока беременности, живого или погибшего);

тека-лютеиновые кисты яичников (в 5–10% случаев).

Эхографическими признаками **тека-лютеиновых кист яичников** являются:

увеличение размеров яичников до 6–12 см в диаметре (ряд авторов истинными лютеиновыми кистами считают новообразования, размеры которых превышают 8 см в диаметре);

мультиперегородчатая кистозная структура яичников;

содержимое множественных кист анэхогенное, однородное;

двусторонний процесс;

форма образований овоидная, почковидная;

возможно выявление свободной жидкости в брюшной полости.

Иногда образования достигают больших размеров (до 25 см в диаметре), и в подобных случаях могут возникать трудности в проведении дифференциальной диагностики с первичной опухолью яичника.

Ультразвуковая картина, получаемая при наблюдении за больными после удаления пузырного заноса, зависит от первоначальных изменений в матке и придатках и коррелирует с показателями хорионического гонадотропина (ХГ).

При благоприятном течении заболевания через 3–5 нед после эвакуации пузырного заноса отмечается снижение показателей уровня ХГ в сыворотке крови и вместе с тем нормализация ультразвукового изображения матки и придатков.

Раздел II. Диагностика

Основная роль ультразвукового метода заключается в выявлении инвазивных форм трофобластической болезни — **злокачественной трофобластической опухоли** на доклиническом этапе.

Эхография дает возможность не только уточнить клинический диагноз, обнаружив **трофобластическую неоплазию**, но и определить особенности сосудистого русла матки, локализацию, размеры, структуру опухолевого узла, уточнить особенности кровотока, оценить состояние придатков, органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Общая характеристика злокачественной трофобластической опухоли. В большинстве наблюдений размеры матки увеличены, форма не изменена или «выбухает» трубный угол, контуры ровные. Как правило, злокачественная трофобластическая опухоль представлена единичным узловым образованием в стенке матки, практически в 50% размерами до 3 см в диаметре. С увеличением размеров опухолевого узла изменяются такие ультразвуковые характеристики изображения, как размеры, форма и контуры, конфигурация полости, сосуды, распространение на оболочки стенки матки. Сосуды матки при размерах новообразования менее 1,5 см в диаметре большей частью не изменены, с увеличением могут быть расширены диффузно или только со стороны опухоли.

Локализация трофобластической неоплазии различна: область дна, трубных углов, любая стенка, редко — шейка матки и параметральная клетчатка. Наиболее типичная локализация — область трубного угла или ребра матки. При этом опухолевые узлы могут определяться в полости матки, расширяя ее, вовлекать в процесс эндометрий и миометрий, а также располагаться интерстициально и субсерозно. Четкая визуализация расположения опухолевого очага в толще миометрия позволяет значительно снизить неоправданные повторные диагностические выскабливания стенок полости матки, что крайне важно для прогноза заболевания.

В целом, злокачественная трофобластическая опухоль может быть представлена двумя вариантами ультразвукового изображения: солидной и смешанной кистозно-солидной (лакунарной) структурой.

Ультразвуковая картина инвазивного пузырного заноса обусловлена, как правило, скоплением патологически расширенных, измененных сосудов и характеризуется смешанной структурой:

маточные сосуды расширены и образуют патологические скопления (диффузно или со стороны опухоли);

в стенке матки визуализируется образование без капсулы и без отчетливых границ;

в структуре новообразования определяются неравномерно расположенные кистозные очаги на фоне отражений повышенной интенсивности;

в структуре опухолевого узла могут определяться анэхогенные зоны неправильной формы размером до 2,5 см.

Применение трансвагинальной ангиографии позволяет своевременно дифференцировать определяемые в структуре опухоли зоны без отражения на участки некроза и области артерио-венозного шунтирования между патологически измененными опухолевыми сосудами. Это особенно важно при субсерозном расположении опухоли, поскольку в данном случае имеется угроза разрыва матки с развитием внутрибрюшного кровотечения.

Для наблюдений с гистологическим диагнозом **«трофобластическая хориокарцинома»** наиболее характерно:

наличие в стенке матки узла солидного строения (рис. 4.15);

преимущественно гипер-изоэхогенная структура;

структура узла, как правило, аваскулярна, а по периферии его определяются расширенные патологические опухолевые сосуды в виде гипэхогенного ободка; в отделах миометрия, прилежащих к опухоли, визуализируются патологически расширенные сосуды; в случае больших размеров возможна визуализация участков с отражениями пониженной интенсивности и зон без отражений, что свидетельствует о дистрофических изменениях.

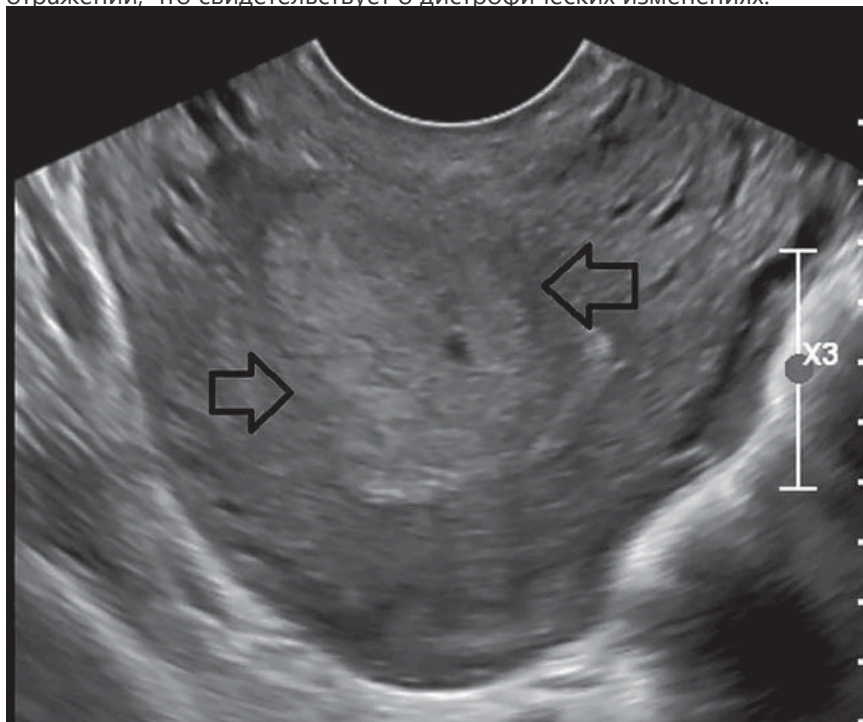


Рис. 4.15. Трофобластическая хориокарцинома (указана стрелками)

Особое значение приобретает эхография в тех случаях, когда имеет место нетипичное течение злокачественной трофобластической опухоли.

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа. Ультразвуковая картина при трофобластической опухоли плацентарного ложа по многим параметрам идентична трофобластической хориокарциноме: структура опухоли солидная, с единичными анэхогенными полостями; умеренно выраженным периферическим либо смешанным характером васкуляризации; гораздо чаще, в сравнении с трофобластической хориокарциномой, опухоль локализуется непосредственно в полости матки, деформируя и пролабируя ее; в отдельных случаях имеются признаки инвазии в миометрий.

В случаях морфологически верифицированной трофобластической опухоли плацентарного ложа оптимальным методом лечения является хирургический. При этом мультипараметрическое УЗИ позволяет оценить размеры, локализацию данной опухоли по отношению к оболочкам матки, характер ее васкуляризации и состояние маточных сосудов и, следовательно, правильно оценить риск хирургического вмешательства и возможность органосохраняющей операции.

Эпителиоидная трофобластическая опухоль встречается крайне редко, визуально имеет сходство с трофобластической опухолью плацентарного ложа.

Особенности ультразвукового изображения эпителиоидной трофобластической опухоли:

- солитарный узел округлой формы с четкими контурами;
- локализуется чаще в области дна матки, перешейка или слизистой цервикального канала (сложности дифференциальной диагностики с раком шейки матки);
- характерна глубокая инвазия в миометрий, более чем на половину толщины стенки матки;
- гиперэхогенная неоднородная, «пятнистая» структура, четкие контуры; патологический кровоток регистрируется при цветовом доплеровском картировании преимущественно в периферических отделах опухоли, аваскулярные гипэхогенные участки при этом соответствуют обширным зонам некроза, характерным для морфологической картины этих неоплазий.

Раздел II. Диагностика

К особенностям эпителиоидной трофобластической опухоли можно отнести обнаружение экстрагенитальных опухолевых очагов при отсутствии какой-либо патологии в матке (возможны метастазы в головном мозге, легких, клетчатке малого таза).

Особо следует отметить возможность выявления ультразвуковым методом гематогенных **метастазов** злокачественной трофобластической опухоли как в органах малого таза, так и отдаленных органах (печень, почка, стенка влагалища), поскольку известно, что трофобластические неоплазии отличаются агрессивным течением.

Одним из важнейших достоинств эхографии является возможность осуществлять **мониторинг эффективности лечения** трофобластической неоплазии. Достоверная корреляция между динамикой размеров опухоли, определяемых эхографически, и показателей ХГ является основанием для использования этого диагностического теста при мониторинге эффективности лечения злокачественной трофобластической опухоли.

При эффективности проводимого лечения размеры узлов прогрессивно уменьшаются после каждого курса лечения, их структура становится более плотной и гиперэхогенной. Далее на месте бывшей опухоли формируется либо рубец, либо остаются варикозно расширенные сосуды, либо перестают определяться какие-либо изменения ткани миометрия.

Основным эхографическим критерием излеченности при злокачественной трофобластической опухоли является визуализация неизменной структуры матки с функционирующим эндометрием и отсутствие отдаленных метастазов. Таким образом, УЗИ вполне оправданно занимает одно из ведущих мест в комплексе диагностических мероприятий, направленных на первичную диагностику и мониторинг эффективности лечения трофобластической опухоли.

Список литературы

1. Ашрафян Л.А., Ивашина С.В., Мягкова А.А. Возможности ультразвуковой диагностики рака эндометрия // Вестник российского научного центра рентгенодиагностики МЗ РФ. М., 2012. № 12–4. С. 19.
2. Буланов М.Н. Злокачественные опухоли яичников (часть первая) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2014. № 3. С. 55–77.
3. Востров А.Н., Степанов С.О., Новикова Е.Г. и др. Онкология // Ж. им. П.А. Герцена. 2016. Т. 5. № 3. С. 19–22.
4. Горбунова В.А. Диагностика и лечение рака яичников / под ред. В.А. Горбуновой // Медицинское информационное агентство. 2011. 256 с.
5. Давыдов А.И., Кузьмина Т.Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования в гинекологии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. Т. 16. № 6. С. 50–58.
6. Зубов А.Д., Шкарбун К.Д., Шкарбун Л.И. Ультразвуковые прогностические критерии эффективности лечения рака яичников // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. Т. 4. № 159. С. 126–131.
7. Карсладзе А.И. Некоторые проблемы клинической морфологии эпителиальных опухолей яичников // Практическая онкология. 2000. № 4. С. 14–18.
8. Мнацаканян Л.К. Клинико-ультразвуковая диагностика злокачественных неэпителиальных опухолей тела матки: авторефер. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14. М., 2009.
9. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю. и др. Факторы риска лимфогенных метастазов при раке тела матки // Онкогинекология. 2015. № 3. С. 17–24.
10. Синицина М.Е., Чекалова М.А. Возможности ультразвукового исследования в раннем выявлении рецидивов и метастазов рака яичников // Тез. 5-го Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2007. С. 32.
11. Халмухамедова А.Е. Оптимизация алгоритма диагностики опухолей яичников с помощью ультразвуковой эластографии // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017. № 3. С. 52–62.
12. Цыб А.Ф., Панкратова И.Б., Крикунова Л.И. и др. Возможности ультразвукового исследования в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии рака яичников на первом этапе комбинированного лечения // Медицинская визуализация. 2012. № 6. С. 79–86.
13. Чекалова М.А., Колпакова М.Н., Нечушкина В.М. Современные возможности ультразвуковой томографии для уточнения глубины инвазии в миометрий и перехода ее на шейку матки у больных раком тела матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2017. Т. 13. № 1. С. 41–47.
14. Alcazar J., Arribas S. The role of ultrasound in the assessment of uterine cervical cancer // J Obstet Gynaecol India. 2014. Vol. 64. N. 5. P. 311–316.
15. Alcazar J.L. et al. Transvaginal/transrectal ultrasound for preoperative identification of high-risk cases in well- or moderately differentiated endometrioid carcinoma // Ultrasound Obstet Gynecol. 2016, Mar. Vol. 47. N. 3. P. 374–379.
16. Daskalakis G., Diamantopoulos D., Theodora M. et al. Doppler sonography for the estimation of tumor volume and vascularization in stage IB1 cervical cancer // Arch Gynecol Obstet. 2018. N. 3. P. 617–622.
17. Eriksson L.S., Lindqvist P.G. et al. Transvaginal ultrasound assessment of myometrial and cervical stromal invasion in women with endometrial cancer: interobserver reproducibility among ultrasound experts and gynecologists // Ultrasound Obstet Gynecol. 2015. N. 4. P. 476–482.
18. Fischerova D. Cervical cancer staging — preoperative assessment of tumor extent (a review of the most recent ultrasound studies) // Ceska Gynekol. 2014. N. 6. P. 436–46.
19. Fischerova D., Cibula D. Ultrasound in gynecological cancer: is it time for re-evaluation of its uses? // Cur Oncol ReP. 2015. P. 28.

Раздел II. Диагностика

20. Fleischer A., Pauleitner H. 3D transvaginal color Doppler sonography: Current and potential applications // Med Imaging Int. 1999. N. 9. P. 10–13.
21. Frühauf F., Dvořák M., Haakova L. Ultrasound staging of endometrial cancer — recommended methodology of examination // Ceska Gynekol. 2014. N. 6. P. 466–472.
22. Hata K. Transvaginal color Doppler examination for evaluation of the benign or malignant nature of ovarian tumors // Announcement in the 2nd Abdominal Doppler Study Meeting of the Japan Society of Ultrasonic in Medicine. Tokyo, 1991. P. 215.
23. Hyman D., Bakios L., Gualtiere G. et al. «Placental site trophoblastic tumour: Analysis of presentation, treatment, and outcome». Gynecol Oncol. 2013. Vol. 129. P. 58–62.
24. Kirchner H., Schwegel P., Enter Ch. // Ultrasound Obstet. Gynecol. 1992. P. 119.
25. Ludovisi M., De Blasis I., Virgilio B. et al. Imaging of gynecological disease: clinical and ultrasound characteristics of tubal cancer // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2014. N. 9. P. 157.
26. Neil S., Horowitz M., Donald P. et al. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities // Gynecol Oncol. 2017. Vol. 144. N. 1. P. 208–214.
27. Szymanski M., Socha M.W., Kowalkowska M.E. et al. Differentiating between benign and malignant adnexal lesions with contrast-enhanced transvaginal ultrasonography // Int J Gynaecol Obstet. 2015. Vol. 131. N. 2. P. 147–151.
28. Testa A., Moro F., Pasciuto T. et al. Prospective Imaging of Cervical cancer and neoadjuvant treatment study: role of ultrasound to assess residual tumor in locally advanced cervical cancer patients undergoing chemoradiation and radical surgery // Ultrasound Obstet Gynecol. 2018. N. 1. P. 110–118.
29. Thomassin-Naggara I., Dechoux S. et al. Imaging of uterine cancer // Rev Prat. 2014. Vol. 64. N. 6. P. 798–801.
30. Timmerman D. et al. Terms definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: A consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2000. Vol. 16. N. 5. P. 500–505.

Раздел II. Диагностика

Глава 5. Интервенционная ультразвуковая диагностика в онкогинекологии

А.Н. Востров, С.О. Степанов

Для выполнения прицельных инвазивных манипуляций в настоящее время используются ультразвуковой метод, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томографии (МРТ). Выполнение инвазивных манипуляций под контролем данных методов получило название «интервенционная радиология». Высокая стоимость аппаратуры для лучевых исследований, технологические сложности выполнения манипуляций под их контролем сделали нецелесообразным их широкое применение в онкогинекологии. Поэтому к настоящему моменту большое распространение получили инвазивные манипуляции, выполняемые под контролем сонографии.

Малоинвазивная диагностика, методика пункционной биопсии под контролем ультразвукового исследования в онкогинекологии

Завершающим этапом УЗИ у онкогинекологических больных является малоинвазивная диагностика, позволяющая получить достаточный и качественный материал для морфологической верификации и подтверждения злокачественного новообразования, а также с целью ранней диагностики рецидива заболевания.

Для морфологической верификации патологических образований поверхностно расположенных паховых и надключичных лимфатических узлов, мягких тканей, свободной жидкости в брюшной полости используются две методики пункционной биопсии:

- 1) тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия;
- 2) пункционная автоматическая биопсия.

Первая методика позволяет получить материал для цитологического исследования, вторая методика — для гистологического исследования.

Диагностическая пункция образований, расположенных в мягких тканях и поверхностно расположенных группах регионарных лимфатических узлов, размером 1–2 см выполняется с использованием широкополосного линейного датчика с частотой 7,5–12,0 МГц, без пункционного адаптера, задающего фиксированное направление пункционной иглы, по методу «свободной руки». Малые размеры патологических образований ограничивают возможность применения биопсийного «пистолета» и специальных игл у этих больных.

Положение больного выбирается в зависимости от пунктируемой области. При наличии болевого синдрома выполняется местная анестезия 0,5% раствором прокаина (Новокаина[®]). В месте пункции проводится анестезия кожи и подкожной жировой клетчатки, избегая введения анестетика в патологический очаг. Затем датчик устанавливается так, чтобы пунктируемый очаг располагался по центру или у боковой поверхности датчика. Затем выполняется цветное и/или энергетическое доплеровское картирование, чтобы выбрать участок с наименьшим кровоснабжением в очаге, а также визуализировать крупные кровеносные сосуды над очагом и избежать их ранения во время процедуры. Далее выполняется непосредственно пункция.

Применение метода «свободной руки» позволяет индивидуально подходить к выбору пункционной трассы, а также менять положение иглы, расположенной в патологическом очаге, чтобы получить материал из различных его участков без повторных введений иглы и даже немного манипулировать иглой, когда она уже находится в кистозном или солидном компонентах образований, и получать материал из различных его участков (веерообразно) (рис. 5.1).



Рис. 5.1. Игла для выполнения пункции методом «свободной руки»

Все этапы проведения пункции видны на мониторе ультразвукового аппарата и контролируются врачом. Кончик иглы на экране имеет вид подвижного гиперэхогенного точечного образования, у части больных видна вся игла в виде подвижной гиперэхогенной полосы.

В зависимости от структуры образования — кистозная или солидная — использовалось два варианта получения клеточного материала:

- 1) с аспирацией содержимого (если характер образования был кистозный) (рис. 5.2);
- 2) без аспирации (при солидных образованиях) (рис. 5.3).

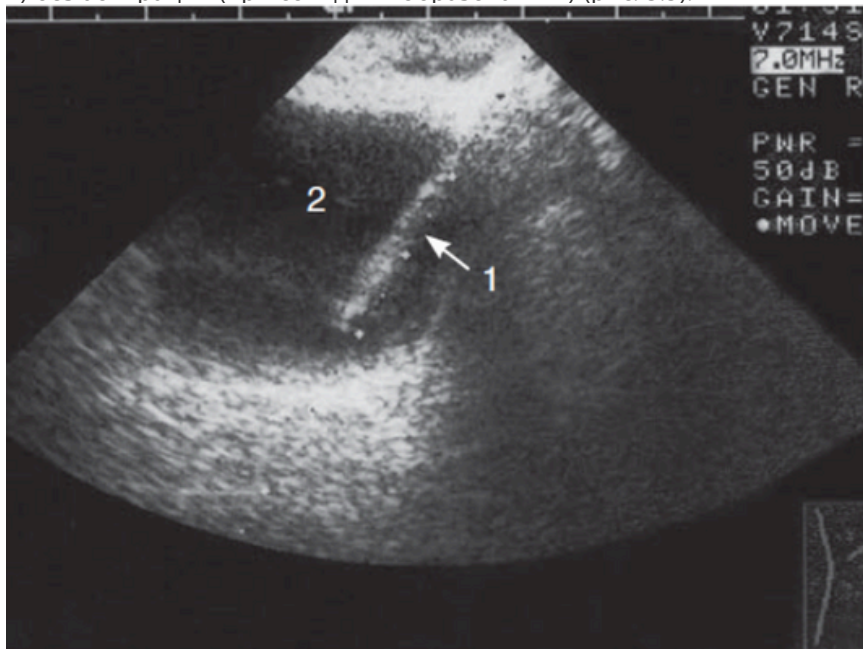


Рис. 5.2. Жидкостное образование в малом тазу — рецидив кистозного строения. Диагностическая биопсия под ультразвуковым контролем: 1 — гиперэхогенное линейное включение — пункционная игла; 2 — жидкость. Продольное трансвагинальное сканирование

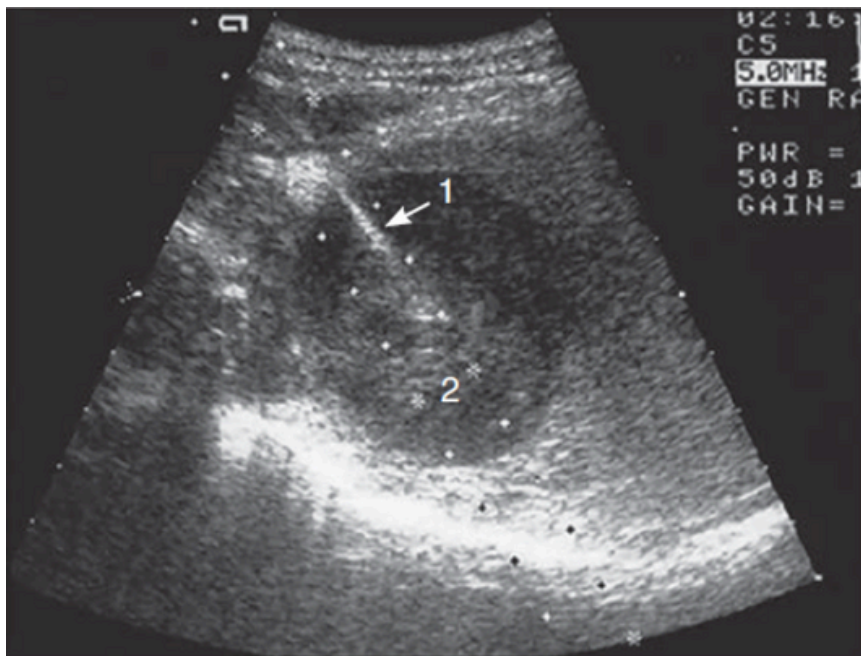


Рис. 5.3. Метастаз в лимфатический узел в проекции правых подвздошных сосудов. Диагностическая биопсия под ультразвуковым контролем: 1 — гиперэхогенное линейное включение — пункционная игла; 2 — рецидивное образование. Поперечное трансабдоминальное сканирование на уровне гипогастрия. Для морфологической верификации патологических очагов в печени, брюшной стенке размером более 1,5 см, а также измененных забрюшинных лимфатических узлов используется методика пункционной автоматической биопсии с использованием пункционного «пистолета», позволяющего получить для гистологического исследования столбик ткани из патологического очага (рис. 5.4).

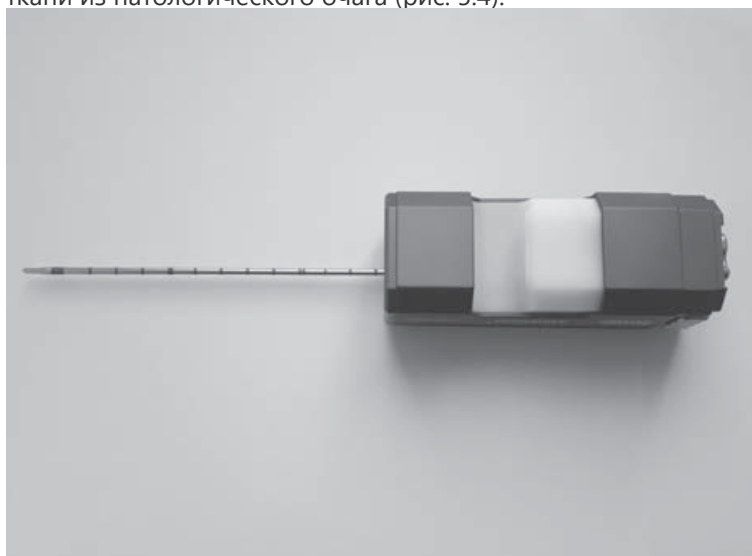


Рис. 5.4. Игла в биопсийном «пистолете» для выполнения пункции методом «автоматической биопсии». При биопсии первичных метастазов в печени и забрюшинных лимфатических узлов используются иглы диаметром 18 G. Если материал, достаточный для полноценного морфологического исследования, получить не удастся или характер процесса трактуется неоднозначно, при повторной пункции используются иглы большего диаметра — 16 G. При пункции забрюшинных очагов по методике автоматической биопсии необходимо помнить о глубине «выстрела» пункционной иглы. Продвижение кончика иглы при пункции небольших образований необходимо останавливать так, чтобы за ним было не менее 2,0–2,5 см патологической ткани. Это позволяет не только обеспечить безопасность процедуры, но и повысить ее результативность, поскольку в получаемом «столбике» будет только патологическая ткань.

Раздел II. Диагностика

Биопсия рецидивных опухолей в малом тазу выполняется трансвагинальным доступом с использованием игл диаметром 14–16 G.

Выполнение диагностических пункций по методике тонкоигольной пункционной автоматической биопсии у онкогинекологических больных с локализацией патологического очага в брюшной полости и забрюшинном пространстве позволяет отказаться от применения диагностических хирургических вмешательств. Применение сонографии в момент манипуляции обеспечивает динамический контроль над ее выполнением, что гарантирует получение материала для морфологического исследования именно из патологического очага и обеспечивает при этом безопасность процедуры.

Интраоперационная ультразвуковая диагностика в оценке распространенности опухолевого процесса у онкогинекологических больных

Одним из методов, позволяющих уточнить распространенность опухолевого процесса у пациенток с опухолями женской репродуктивной системы, является интраоперационное УЗИ. В отличие от стандартных методик сканирования: чрескожной, внутриполостной, данная методика позволяет проводить сканирование непосредственной области патологических изменений и тем самым нивелировать технические проблемы, характерные для стандартных методик.

Особенностью отбора пациенток, которым проводится интраоперационное УЗИ, является отсутствие выявления метастатического поражения печени и забрюшинных лимфатических узлов до оперативного лечения, либо

выявления в печени доброкачественных образований малого размера, интерпретация части которых может быть сомнительна.

Комплексное УЗИ проводится до начала химиотерапевтического лечения, после первого курса химиотерапии и после второго курса химиотерапии перед оперативным лечением. Этим пациенткам выполняется ультразвуковое сканирование брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства (парааортальная область, области общих, наружных и внутренних подвздошных сосудов), надключичных и паховых областей.

Интраоперационное УЗИ проводится с использованием переносного ультразвукового прибора с помощью линейного Т-образного широкополосного датчика с частотой 5–10 МГц и микроконвексного широкополосного датчика с частотой 3,5–5,0 МГц (рис. 5.5).

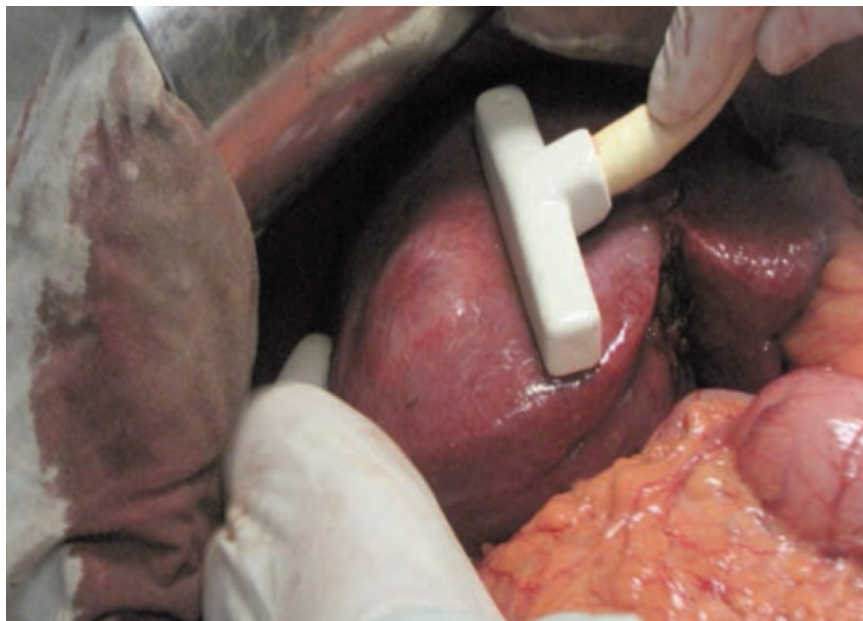


Рис. 5.5. Интраоперационное исследование печени с помощью Т-образного ультразвукового датчика. Перед началом интраоперационного УЗИ врач ультразвуковой диагностики в обязательном порядке выполняет пальпацию диафрагмальной и висцеральной поверхностей печени, после чего область интереса заполняется физиологическим раствором для устранения воздушной прослойки между сканирующей поверхностью ультразвукового датчика и поверхностью печени.

Для выявления ранее не визуализируемых образований печени и уточнения точной локализации, размеров и структуры выявленных образований ультразвуковой датчик устанавливается поочередно на диафрагмальную и висцеральную поверхности печени и проводится сканирование паренхимы печени в двух взаимно перпендикулярных плоскостях.

После исследования печени выполняется исследование зоны лимфатического коллектора ворот печени, для чего ультразвуковой датчик устанавливается по ходу печеночно-двенадцатиперстной связи.

Исследование забрюшинных лимфатических узлов в верхних отделах выполняется через поджелудочную железу, которая выполняет роль естественного акустического «окна», а далее проводится сканирование по ходу аорты, нижней полой вены и по ходу подвздошных сосудов с целью выявления парааортальных, межаортокавадных, паракавадных и подвздошных метастатически измененных лимфатических узлов (рис. 5.6).

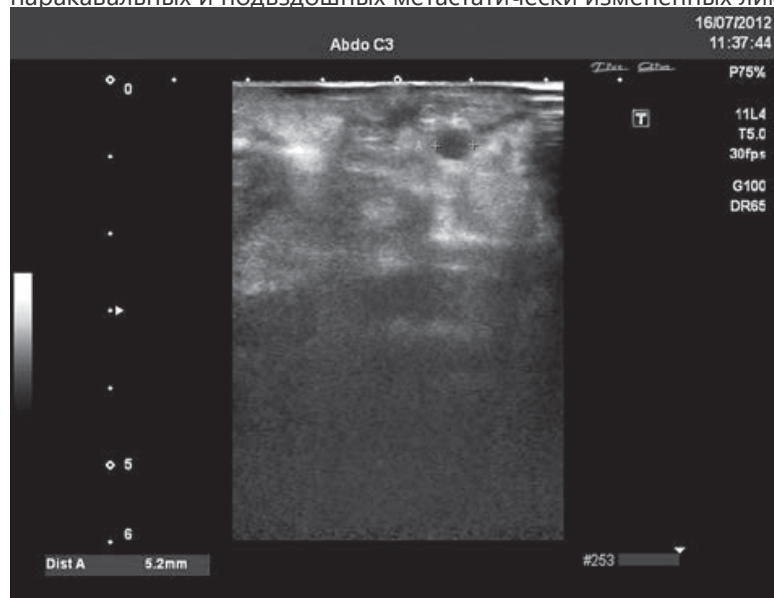


Рис. 5.6. Интраоперационное ультразвуковое исследование забрюшинного пространства. Маркерами отмечен измененный лимфатический узел.

В случае выявления образований печени, измененных забрюшинных лимфатических узлов и инфильтративных изменений клетчатки забрюшинного пространства, при необходимости, выполняется пункционно-аспирационная биопсия. При этом образование, эхографически подозрительное на метастатический узел, располагается по центру сканирующей поверхности датчика и тем самым по центру монитора. При исследовании обязательно используется методика доплерографии для выбора участков с наименьшим кровоснабжением. Эта же методика позволяет

визуализировать кровеносные сосуды над узловым образованием и избежать их повреждения. После выполнения указанных моментов выполняется непосредственно пункция.

Для пункции используются одноразовые инъекционные шприцы объемом 10–20 мл и иглой длиной 38 мм и диаметром 0,8 мм. Для проведения тонкоигольной пункционно-аспирационной биопсии применяется методика пункции по методу «свободной руки», когда на ультразвуковом датчике нет специального адаптера, который задает фиксированное направление пункционной иглы. Применение данной методики позволяет индивидуально подходить к выбору пункционной трассы и даже манипулировать иглой, когда она уже находится в образовании, и получать материал из различных его участков (веерообразно).

Все этапы проведения пункции отображаются на мониторе ультразвукового сканера, причем кончик иглы регистрируется как подвижное гиперэхогенное включение.

Сопоставляя данные, полученные при УЗИ в режиме «серой шкалы» в реальном масштабе времени, проведенных до оперативного вмешательства у онкогинекологический больных, с данными, полученными во время интраоперационного УЗИ, следует отметить, что интраоперационное УЗИ имеет преимущества в точности определения метастатического поражения печени и лимфатических узлов забрюшинного пространства.

При интраоперационном УЗИ женщин с пограничными опухолями яичников данная методика позволяет выполнить резекцию яичников в пределах здоровых тканей, что позволяет в дальнейшем сохранить репродуктивную функцию. При выполнении резекции яичников лапароскопическим доступом интраоперационное УЗИ может выполняться с использованием лапароскопического ультразвукового трансдьюсера.

Раздел II. Диагностика

Результаты интраоперационного УЗИ дают дополнительную полезную информацию и позволяют уточнить стадию заболевания, что в дальнейшем может повлиять на тактику лечения.

Список литературы

1. Буланова И.М. Эффективность клиничко-лучевых методов исследования при мониторинге больных раком яичника после первичного специального лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
2. Востров А.Н., Степанов С.О., Долгачева Д.В. и др. Инвазивная ультразвуковая диагностика в комплексе с мониторингом уровня маркера СА 125 при раннем выявлении рецидивов рака яичников // Онкология, журнал им. П.А. Герцена. 2016. № 3. С. 23–26.
3. Востров А.Н., Степанов С.О., Корнеева И.А. Дифференциальная ультразвуковая диагностика доброкачественных и злокачественных образований яичников // Онкология, журнал им. П.А. Герцена. 2015. Т. 4. № 3. С. 52–58.
4. Востров А.Н., Степанов С.О., Новикова Е.Г., Гуц О.В. Возможности интраоперационной ультразвуковой диагностики при раке яичников // Онкология, журнал им. П.А. Герцена. 2016. № 3. С. 19–22.
5. Гуц О.В. Методологические аспекты инвазивного и неинвазивного ультразвукового исследования печени у больных с метастазами колоректального рака при планировании хирургического лечения: дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 175 с.
6. Зыкин Б.В., Медведев М.В. Эхографическая классификация опухолей и опухолевидных образований малого таза // Ультразвуковая диагностика. 1998. № 1. С. 8–15.
7. Камалов Ю.Р., Сандриков В.А., Готье С.В. Ультразвуковое комплексное (серошкальное и доплеровское) исследование при обширных мезенхимальных опухолях печени // Клинико-инструментальная диагностика в хирургии. III симп. 21–22 сентября. М., 1994. С. 77–84.
8. Кинзерский А.Ю., Леонтьев С.Н., Марышева И.В. Пункционная склеротерапия почечных кист под ультразвуковым контролем // Актуал. вопр. мед. радиологии: мат. межрегион. конф. Челябинск, 1997, апр. С. 171–172.
9. Корнеева И.А., Новикова Е.Г., Сергеева Н.С. Современный взгляд на маркерный рецидив рака яичников // Российский онкологический журнал. 2010. № 2. С. 54–57.
10. Котляров П.М., Леин А.П. Компьютерно-томографическая ангиография // Вестник рентгенологии и радиологии. 1993. № 4. С. 39–42.
11. Степанов С.О. Инвазивная сонография в онкологии: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 258 с.
12. Степанов С.О., Петерсон С.Б. Использование ультразвукового исследования в малоинвазивной хирургии. Мат. V Всероссийского съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии». Казань, 2000. Т. 3. С. 279.
13. Терновой С.К., Насникова И.Ю., Морозов С.П. и др. Лучевая диагностика злокачественных опухолей яичников // Диагностика и интервенционная радиология. М., 2008. Т. 2. № 4. С. 39–54.
14. Тодуа Ф.И., Булаков Г.А., Кармазановский Г.Г. Лечение множественных пиогенных абсцессов печени дренированием под контролем компьютерной томографии // Хирургия. 1989. № 1. С. 112–113.
15. Флеров К.Е., Камалов Ю.Р., Сандриков В.А. и др. Интраоперационное ультразвуковое исследование при очаговых поражениях печени // Ультразвуковая диагностика. 1999. № 1. С. 79–83.
16. Чекалова М.А. Синицына М.Е. Особенности ранней диагностики рецидивов рака яичников ультразвуковым методом // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2007. № 2. С. 40–47.
17. Rustin G.J., Marples M., Nelstrop A.E. Use of CA 125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels // J Clin Oncol. 2001. Vol. 19. P. 4054–4057.
18. Suzuki N., Saitoh T., Kitamura S. Tumor invasion of the chest wall in lung cancer: diagnosis with US // Radiology. 1993. Vol. 187. N. 1. P. 39–42.
19. Tummala M., McGuire W. Ovarian cancer, CA 125 addiction, and informed confusion: much ado about less // J Clin Oncol. 2007. Vol. 25. P. 3570–3571.

Раздел II. Диагностика

Глава 6. Магнитно-резонансная томография в онкогинекологии

Н.А. Рубцова, А.Е. Солопова

Основными преимуществами МРТ являются многоплоскостное исследование, естественный мягкотканый контраст, прямая визуализация, отсутствие ионизирующего излучения. Помимо морфологической оценки, в последние десятилетия активно развиваются методики с использованием перфузионного протокола с динамическим внутривенным контрастированием, диффузионной МРТ, которые позволяют неинвазивно проводить оценку метаболизма, кровоснабжения, проводить так называемую «молекулярную визуализацию». Разработка инновационных импульсных последовательностей, возможностей снижения двигательных артефактов, совершенствование автоматического постпроцессингового программного обеспечения, расширяют возможности стандартизации метода, позволяя добиваться более высокой воспроизводимости и получать информацию о метаболическом состоянии опухоли.

С целью снижения перистальтики кишечника при исследовании в плановом порядке рекомендуют в течение нескольких дней соблюдать бесшлаковую диету, воздержаться от приема пищи за 2–3 ч до исследования, при необходимости — использовать антиперистальтические препараты. Исследование проводят при умеренном наполнении мочевого пузыря.

Методика исследования, согласно рекомендациям Европейского общества урогенитальных радиологов (ESUR, 2017), на нативном этапе включает следующее.

T2 взвешенные последовательности, выполненные в сагиттальной плоскости (боковые границы — наружные поверхности головок бедренных костей); в аксиальной плоскости: от ворот почек до нижнего края лобкового симфиза; в корональной плоскости, дополняют косоаксиальными T2-взвешенными последовательностями, ориентированными параллельно эндометриальной полости (вдоль оси тела матки) с целью анализа взаимосвязи с выявленным образованием для проведения дифференциальной диагностики с вариантами субсерозной миомы матки.

T1 взвешенные последовательности, выполненные в аксиальной и корональной плоскостях. С характеристики образований с высокой интенсивностью сигнала на T1 ВИ, обязательно выполняют T1 взвешанные последовательности с подавлением сигнала от жира (FatSat), необходимые для проведения дифференциальной диагностики наличия в структуре образования крови, жирового, муцинозного компонента, реже меланина. МРТ с динамическим контрастированием определяет изменение интенсивности сигнала в различные фазы введения контрастного препарата и позволяет получить информацию о перфузии опухоли по средствам анализа кривой накопления контрастного препарата (временная кривая интенсивности сигнала, time-intensity curve, TIC). Контрастный препарат проникает через стенку капилляров, накапливаясь по градиенту концентрации во внесосудистом внеклеточном пространстве. Именно эти процессы и обуславливают быстрое повышение магнитно-резонансного сигнала в солидном компоненте злокачественной опухоли. Последующая постпроцессинговая обработка изображений позволяет получить более точную оценку опухоли: использование режима субтракции помогает выявить истинное усиление магнитно-резонансного сигнала солидного компонента опухоли, а количественная полуколичественная оценка параметров накопления контрастного препарата позволяет провести стандартизацию получаемой информации.

К настоящему времени принята классификация кривых зависимости интенсивности сигналов от времени, где в зависимости от характера хода в раннюю, среднюю и позднюю фазы после введения контрастного препарата выделяют:

I тип — кривая постоянного роста;

II тип — кривая с формированием плато;

III тип — кривая вымывания с выраженным максимумом и быстрым снижением амплитуды магнитно-резонансного сигнала. Наличие кривой III типа рассматривается как независимый критерий злокачественности процесса.

При злокачественной трансформации в структуре опухоли определяется значимое нарушение архитектоники сосудов микроциркуляторного русла со значительным преобладанием новообразованных, неполноценных с патологическим перичитарным покровом, благодаря гиперэкспрессии рецепторов к VEGF клетками эндотелия. Выявление зон аномального кровотока возможно благодаря методике внутривенного динамического контрастирования с максимальным временным разрешением (2–5 с) и постпроцессинговой оценкой МРТ-перфузии (с оценкой K_{trans} — константа, характеризующая скорость выхода контрастного препарата из плазмы в межклеточное пространство; K_{ep} — константа, характеризующая скорость возврата контрастного препарата из плазмы в межклеточное пространство; V_e — константа, характеризующая объем межклеточного пространства). Применение этой техники в

дополнение к базовому протоколу МРТ органов малого таза позволяет повысить показатели диагностической точности в характеристике образований яичников неопределенной степени злокачественности по УЗИ на 9–15%. Кроме того, использование этого протокола позволяет добиться наиболее низкой операторозависимости среди диагностических подходов к новообразованиям яичника, поскольку методика основана на математическом анализе количественных показателей кривых распределения контрастного препарата в сосудистом русле. Таким образом, применение внутривенного контрастирования с использованием хелатов гадолиния позволяет повысить чувствительность исследования до 89–100% с одновременным повышением специфичности до 94–100%, что делает МРТ с внутривенным контрастированием предпочтительной методикой в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований яичников.

Раздел II. Диагностика

Диагностика рака шейки матки

Основываясь на рекомендациях Европейского общества урогенитальных радиологов и Американского колледжа радиологов, МРТ является методом выбора в алгоритме уточняющей диагностики у пациенток с верифицированным раком шейки матки. Однако следует отметить, что диагностическая эффективность метода может различаться, в зависимости от используемого набора последовательностей и их параметры. В связи с этим, одним из важнейших условий получения максимально информативных изображений является проведение МРТ в соответствии с определенными условиями. Группой экспертов Европейского общества урогенитальных радиологов был опубликован магнитно-резонансный протокол, позволяющие получить качественные изображения для адекватной оценки опухолей шейки матки (табл. 6.1).

Таблица 6.1. Протокол магнитно-резонансное исследования при раке шейки матки

По необходимости! Исследование проводится натощак, внутривенно, препараты для подавления перистальтики [1,0 мг глюкагона или 20,0 мг гиосцина бутилбромида (Бускопана [®])], интравагинальное/интаректальное введение геля для УЗИ
Ax T2 WI (без FatSat): таз и живот (от уровня почечных сосудов): 5 мм/0,5 (таз), 6 мм/1 мм (живот); matrix > 400×400
Sag T2 WI (без FatSat): таз 5 мм/0,5; matrix >400×400 (оптимально 512×512, FOV 20–25)
Cor obl T2 WI перпендикулярно к шейке матки 4 мм/0,4; matrix > 400×400 (оптимально 512×512, FOV 20–25)
По необходимости! При опухолях малых размеров, не выявляемых на T2 WI и после лечения
Sag 3D T1 WI DCE: 1 нативная фаза и 4 постконтрастных повтора (всего 5 повторов общей продолжительностью 5 мин)
DWI (b между 500 и 1000)

Как видно из табл. 6.1, контрастное усиление при диагностике рака шейки матки не является обязательным, что продиктовано незначимой диагностической ценностью для выявления и оценки распространенности первичных опухолей шейки матки.

Оптимальными для визуализации новообразований шейки матки являются T2 взвешенные изображения (ВИ) высокого разрешения, позволяющие определить локализацию новообразования, его распространенность и взаимоотношение с окружающими тканями и органами.

Выявление опухолей шейки матки, размеры которых превышают 1 см, не представляет особых трудностей. На T2 ВИ при раке шейки матки в большинстве случаев опухолевые массы имеют сигнал средней или повышенной интенсивности, что позволяет их дифференцировать от низкоинтенсивной неизмененной стромы. При новообразованиях большого размера структура опухоли становится неоднородной, что обусловлено появлением участков некроза (рис. 6.1).

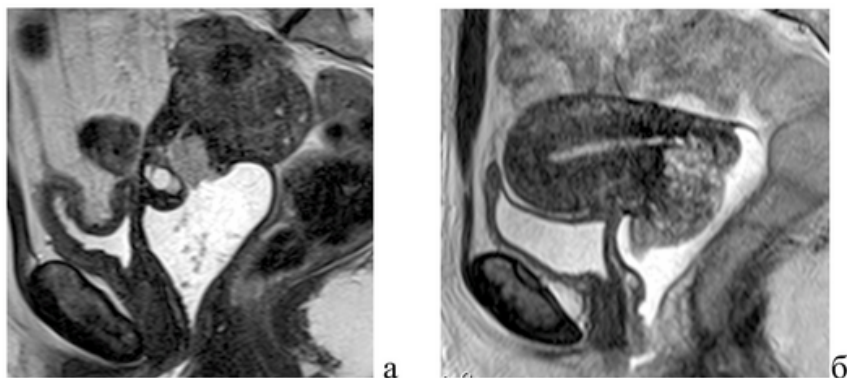


Рис. 6.1. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза у больных раком шейки матки (T2 взвешенные изображения в сагиттальной проекции): а — гиперинтенсивная опухоль, размером до 1,5 см; б — опухоль неоднородной структуры (за счет чередующихся участков повышенной и пониженной интенсивности, размером более 4 см)

Оценочным критерием между нормой и патологическими состояниями шейки матки может являться толщина слоя, отражающего эпителиальную выстилку экзо- и эндоцервикса, в норме он не превышает 3 мм. Несмотря на это, утолщение эпителиального покрова шейки матки может соответствовать как воспалительным, так и неопластическим процессам. Критерием дифференциальной диагностики зачастую служит ограниченность выявленных изменений (рис. 6.2).

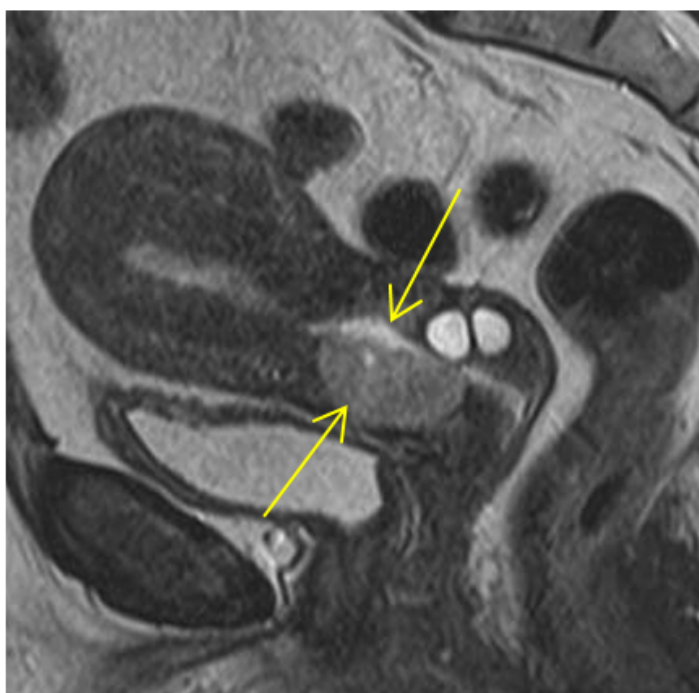


Рис. 6.2. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза у больной раком цервикального канала (T2 взвешенное изображение в сагиттальной проекции). Стрелками указана опухоль, соответствующая ограниченному утолщению эпителиальной выстилки эндоцервикса

Для воспалительных изменений характерно диффузное утолщение слизистой на всем протяжении. При наличии инвазивного роста опухоли выявляется нарушение зональной анатомии в проекции патологических изменений, т.е. отсутствие четкой границы между эпителиальной выстилкой и подлежащей стромой. Однако при стромальной инвазии, не превышающей 5 мм, магнитно-резонансная картина шейки матки может не иметь каких-либо особенностей по сравнению с изображениями, полученными у здоровых женщин (рис. 6.3).



Рис. 6.3. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза у больной с гистологически верифицированным малоинвазивным раком шейки матки (T2 взвешенное изображение в сагиттальной проекции). Магнитно-резонансные признаки опухолевого роста в шейке матки не определяются
С учетом существующих классификаций (Серебров А.И., 1962), выделяют следующие формы роста рака шейки матки: экзофитная, эндофитная, смешанная, язвенная и опухоль цервикального канала. К этой классификации следует добавить еще один вариант — рак культи шейки матки, который может развиваться у женщин, ранее прооперированных в объеме надвлагалищной ампутации шейки матки (рис. 6.4).

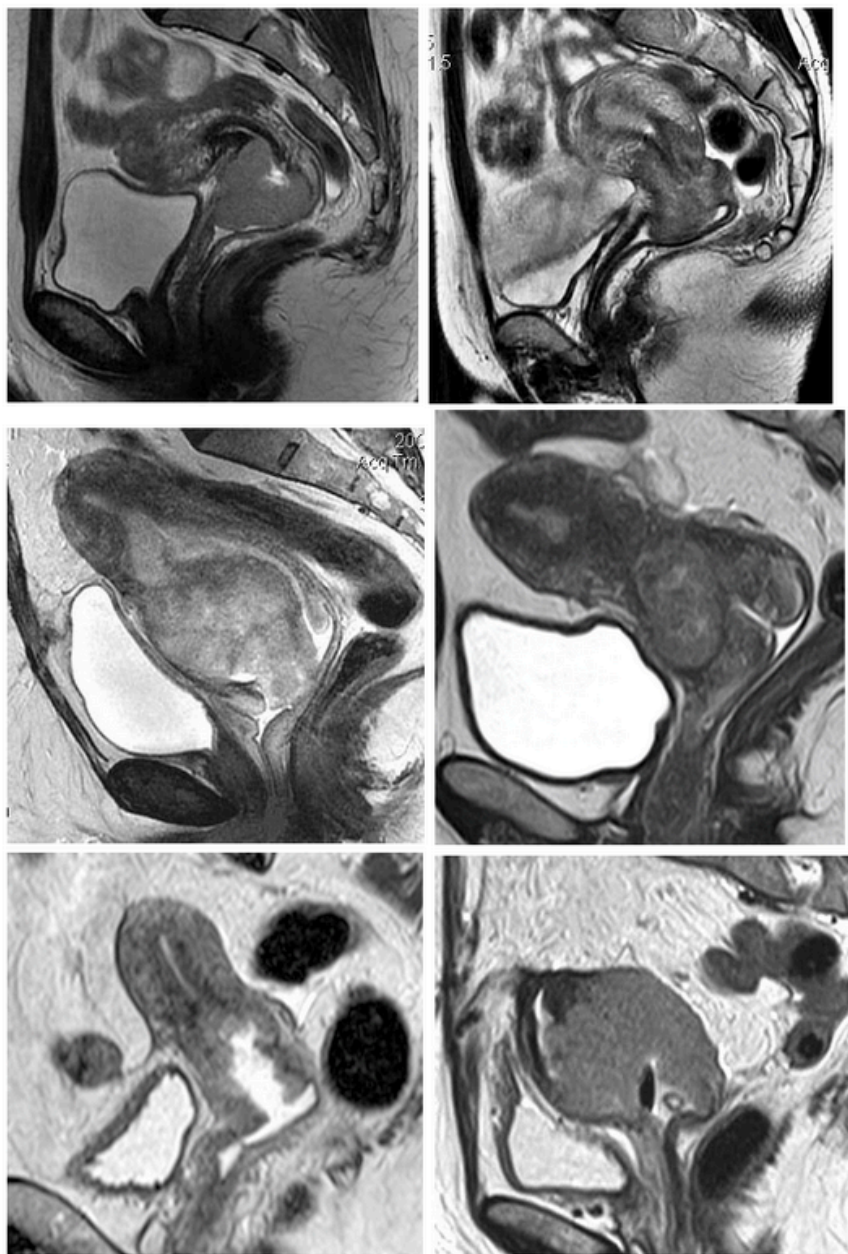


Рис. 6.4. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза у больных раком шейки матки (T2 взвешенные изображения в сагиттальной проекции). (Сверху-вниз и слева-направо). Экзофитная форма роста, эндофитная форма, смешанная форма, рак цервикального канала, язвенная форма, рак культи шейки матки. Экзофитная форма проявляется наличием опухолевых разрастаний, исходящих из влагалищной порции шейки матки, пролабирующих в просвет влагалища, растягивая и деформируя его своды. При больших размерах экзофитной опухоли структура ее становится неоднородной за счет появления зон распада, что на T2 ВИ проявляется наличием чередующихся зон с более высокой интенсивностью, а на постконтрастных T1 ВИ аваскулярными участками. При нарушении питания опухоли может происходить ее изъязвление, что отражается на T2 ВИ появлением дефекта, соответствующего язве, в кратере которой может отмечаться скопление жидкости и газа.

Раздел II. Диагностика

Язвенная форма рака шейки матки на магнитно-резонансных изображениях может проявляться уменьшением размеров шейки матки и деформацией наружного зева. Магнитно-резонансная картина у больных с язвенной формой роста рака шейки матки может быть схожей с таковой у пациенток после ножевой ампутации шейки матки в ранние послеоперационные сроки, когда деформация сопровождается реактивным воспалением. В таких случаях необходима информация об анамнезе обследуемой пациентки.

При эндофитном росте рака шейки матки преобладает компонент опухоли, с глубокой инвазией стромы шейки матки, с менее выраженными изменениями на поверхности влагалищной порции, при этом может не происходить каких-либо существенных изменений со стороны размеров и формы шейки матки. В таких случаях заподозрить опухоль на T2 ВИ можно лишь по появлению в строме зон повышенного магнитно-резонансного сигнала, не имеющих четких контуров. Прогрессирование процесса неизменно приводит к увеличению размеров опухоли, что сопровождается деформацией шейки матки и появлением участков некроза, которые, как и в случае с экзофитной формой, проявляются усилением неоднородности ее структуры.

Местнораспространенные опухоли шейки матки во всех случаях характеризуется смешанными формами роста опухоли, с наличием как экзофитного, так и эндофитного компонентов.

Опухоль цервикального канала чаще встречается у пациенток менопаузального и постменопаузального периодов. Опухоли, локализованные в цервикальном канале, как правило, недоступны для визуального осмотра гинеколога и, при отсутствии жалоб и клинических проявлений, могут выявляться при появлении клинических симптомов, указывающих на местную распространенность процесса. В связи с чем, МРТ является важным компонентом диагностического алгоритма у данной группы больных, позволяющих получить необходимую информацию о локализации и распространенности опухолевого процесса.

Оценка местной распространенности рака шейки матки включает определение стромальной инвазии, размеров и/или объема опухоли, ее распространение на выше- и ниже лежащие отделы матки, инвазии в параметральную клетчатку, взаимоотношения с окружающими органами и структурами.

Немаловажным для выбора лечебной тактики инвазивного рака шейки матки является наличие или отсутствие опухолевого роста в параметриях. Признаком отсутствия параметральной инвазии является сохранение целостности наружного контура стромального кольца шейки матки, имеющего низкую интенсивность сигнала на T2 ВИ, полученных в плоскости перпендикулярной цервикальному каналу (рис. 6.5).

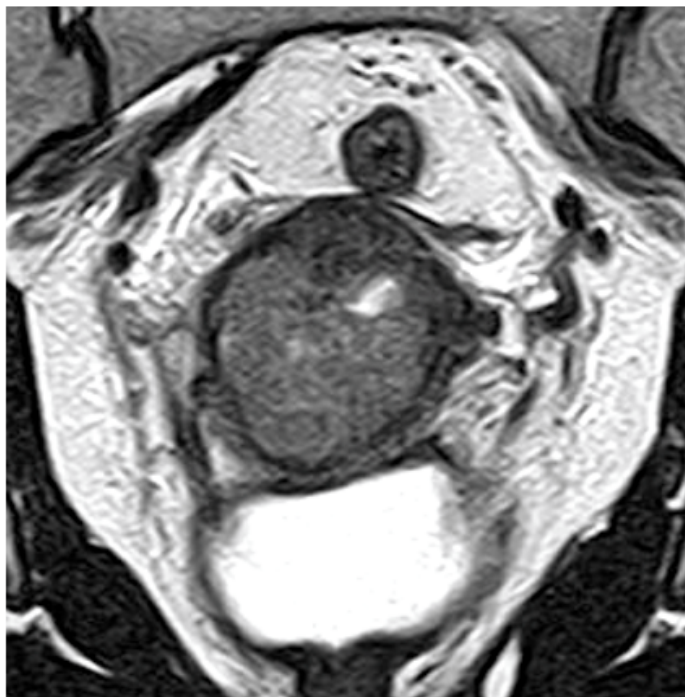


Рис. 6.5. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза у раком шейки матки (T2 взвешенное изображение в плоскости, перпендикулярной цервикальному каналу). Вокруг опухоли, занимающую передне-правую полуокружность шейки матки сохранен тонкий гипоинтенсивный слой неизменной стромы, создающей границу с параметральной клетчаткой

Однако этот признак не всегда может быть достоверным при оценке параметральной инвазии и имеет низкую прогностическую ценность, соответствующую всего 50%. В случае опухолей больших размеров цервикальная строма сжимается до «нитевидной» полосы, что ограничивает возможность применения данного признака и, в ряде случаев, приводит к гипердиагностике.

Для исключения подобных диагностических ошибок возможно использование методики внутривлагалищного контрастирования. Интравагинальное контрастирование позволяет расправить своды влагалища, что дает дополнительную информацию о наличии или отсутствии перехода опухоли на стенки влагалища и вращении в прилежащую параметральную клетчатку. Ригидность свода и отсутствие прослойки контрастного агента между опухолью и стенкой влагалища свидетельствует в пользу контактного распространения опухоли. В случае отсутствия прямого прорастания опухоли в стенки влагалища между ними на магнитно-резонансных изображениях появляется контрастная по своему сигналу зона, соответствующая слою введенного раствора, что и является критерием исключения опухолевой инвазии (рис. 6.6).

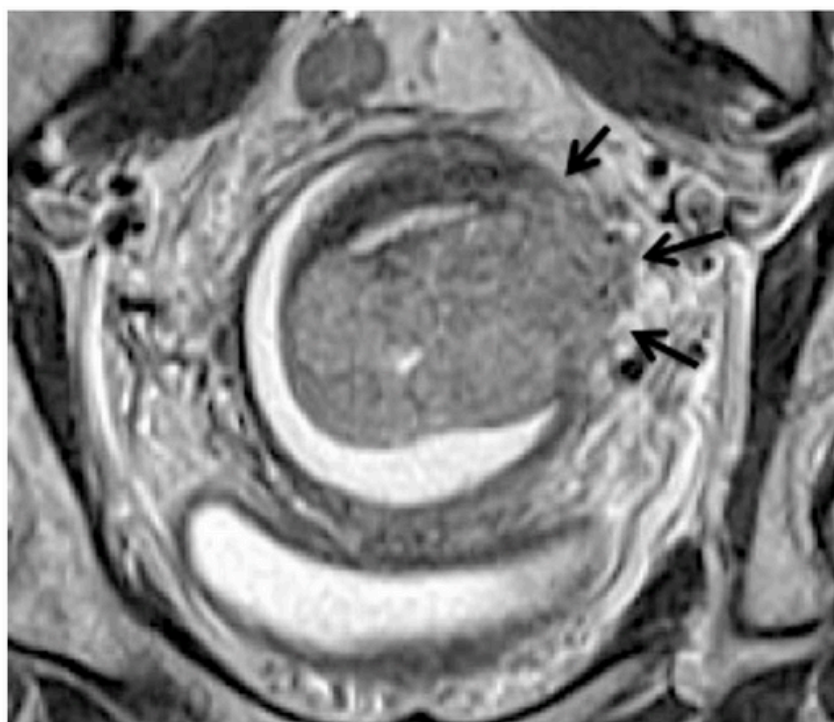


Рис. 6.6. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза у больной инвазивным раком шейки матки (T2 взвешенное изображение в проекции перпендикулярной цервикальному каналу). Стрелками указана опухолевая инвазия в левый параметрий, справа между стенкой влагалища и опухолью определяется слой раствора крахмала. Наличие опухолевой инвазии в окружающей клетчатке характеризуется появлением зон неправильной клиновидной формы, имеющих сниженный сигнал по сравнению с высоким сигналом от жира. Обширные опухолевые инфильтраты зачастую могут сопровождаться одно- или двусторонним вовлечением мочеточников, что приводит к их блоку и расширению в выходящих отделах (рис. 6.7).



Рис. 6.7. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза у больной инвазивным раком шейки матки: а — T2 взвешенное изображение в аксиальной проекции (опухоль распространяется в параметрии, слева инфильтрирует все связки шейки матки и вовлекает левый мочеточник, стрелкой указан просвет мочеточника); б — T2 взвешенное изображение в сагиттальной проекции (опухоль выделена пунктиром, стрелкой указан расширенный проксимальный отдел мочеточника)

Постконтрастные T1 ВИ не имеют преимуществ в диагностике параметральных инфильтратов по сравнению с T2 ВИ. Внутривенное введение контрастных препаратов на основе гадолиния приводит к закономерному повышению магнитно-резонансного сигнала от параметральной клетчатки, что обусловлено множеством сосудов, проходящих в ней.

По данным МРТ, поражение влагалища характеризуется изменением интенсивности магнитно-резонансного сигнала на T2 ВИ и деформацией стенок (в том числе увеличением их объема, появлением бугристости и нечеткости контуров). Возможны два типа вовлечения влагалища: прямое — непосредственное распространение опухоли шейки матки на прилежащую стенку влагалища, метастатическое и/или имплантационное (рис. 6.8).

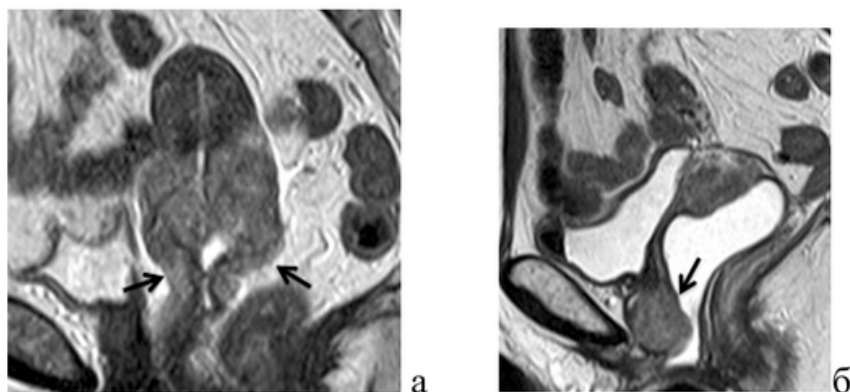


Рис. 6.8. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза у больных раком шейки матки (T2 взвешенные изображения в сагиттальной проекции) Стрелками указано опухолевое поражение влагалища: а — прямое распространение опухоли; б — метастаз в нижней трети передней стенки влагалища

Раздел II. Диагностика

Роль МРТ при оценке распространения рака шейки матки на влагалище довольно незначительна, поскольку этот аспект обычно хорошо выявляем при клиническом осмотре. По данным МРТ, поражение влагалища характеризуется изменением интенсивности магнитно-резонансного сигнала на T2 ВИ и деформацией стенок (в том числе увеличением их объема, появления бугристости и нечеткости контуров). При наличии экзофитной опухоли шейки матки больших размеров, МРТ может демонстрировать ошибочное определение более высокой стадии заболевания вследствие расширения и деформации сводов влагалища при отсутствии четкости границ с опухолью за счет их интимного прилегания и наличия реактивных воспалительных изменений.

Распространение рака шейки матки на соседние органы — мочевого пузыря и прямую кишку может быть выявлено при МРТ еще на этапе отсутствия клинических проявлений и характеризуется нарушением четкости границ органов, патологическим утолщением их стенок с потерей дифференцировки слоев, в зависимости от степени инвазии: мышечного, мышечно-подслизистого, мышечно-подслизисто-слизистого, всей толщи с вращением в просвет (рис. 6.9).

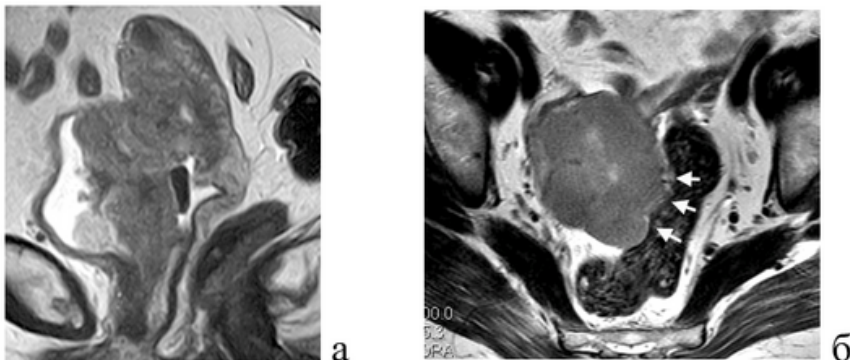


Рис. 6.9. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза у больной инвазивным раком шейки матки (T2 взвешенные изображения в сагиттальной проекции): а — опухоль распространяется на тело матки, влагалище и врастает в просвет мочевого пузыря; б — подрастание опухоли шейки матки к стенке прямой кишки (стрелки). Присутствие прослойки жировой клетчатки между опухолью и стенками мочевого пузыря или прямой кишки может быть критерием исключения вовлеченности этих органов. Точность негативного прогноза для МРТ в выявлении инвазивного роста рака шейки матки в стенке мочевого пузыря и прямой кишки, соответствующая 100%, предполагает возможность исключения из алгоритма обследования таких инвазивных процедур, как цистоскопия и колоноскопия, что в свою очередь позволяет снизить экономические затраты на диагностику.

Диагностика рака эндометрия

Основываясь на рекомендациях Европейского общества урогенитальных радиологов от 2018 г., МРТ является методом выбора для инициального стадирования рака эндометрия. В большинстве случаев при МРТ, картина рака эндометрия обусловлена формой роста опухоли и ее распространенностью. Опухоль, ограниченная эндометрием, может не иметь каких-либо патогномоничных признаков, позволяющих дифференцировать ее от других гиперпластических процессов, и в большинстве случаев проявляется увеличением его толщины или неоднородностью структуры. Опухоль может визуализироваться как зона сниженного магнитно-резонансного сигнала по отношению к гиперинтенсивному эндометрию (рис. 6.10).

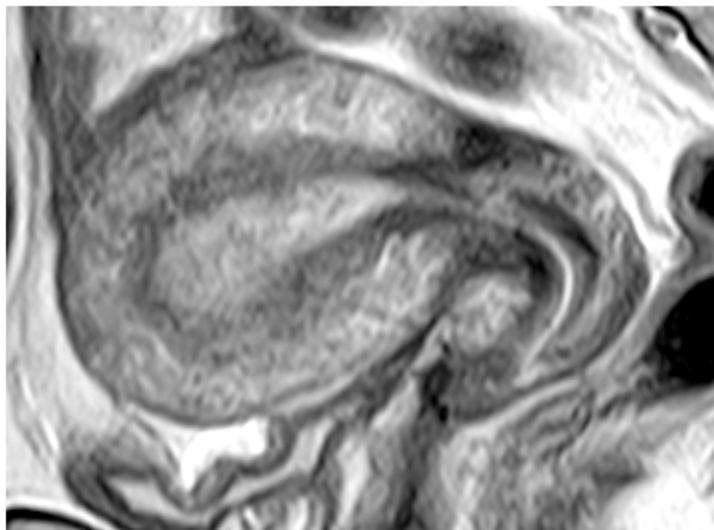


Рис. 6.10. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза у больной раком эндометрия (T2 взвешенное изображение в сагиттальной проекции), опухоль имеет неоднородно сниженный сигнал на фоне гиперинтенсивного эндометрия.

По характеру роста опухоль эндометрия может быть узловой (отграниченной), имеющей вид полиповидного разрастания на стенке в полости, или диффузной, при которой в опухолевый процесс вовлекается большая часть или вся слизистая тела матки (рис. 6.11, 6.12).

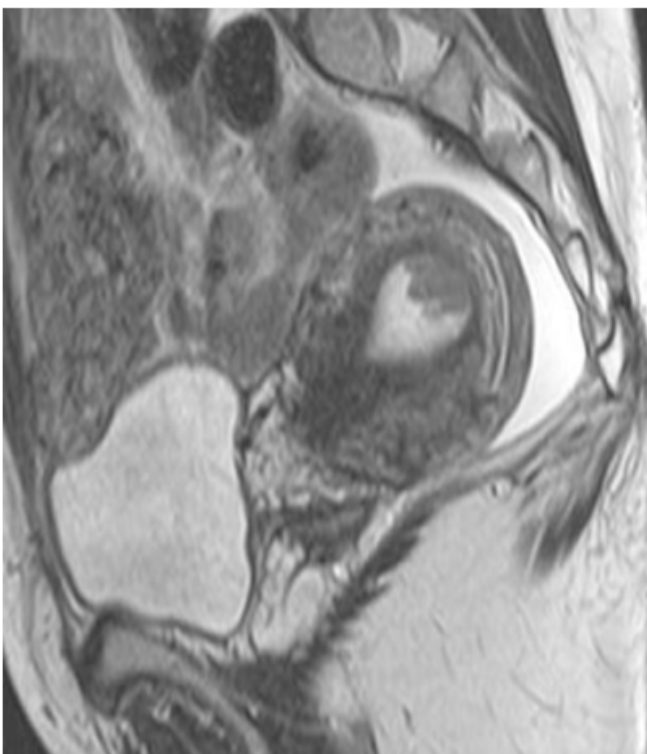


Рис. 6.11. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза у больной раком эндометрия — узловая форма (T2 взвешенное изображение в сагиттальной проекции)

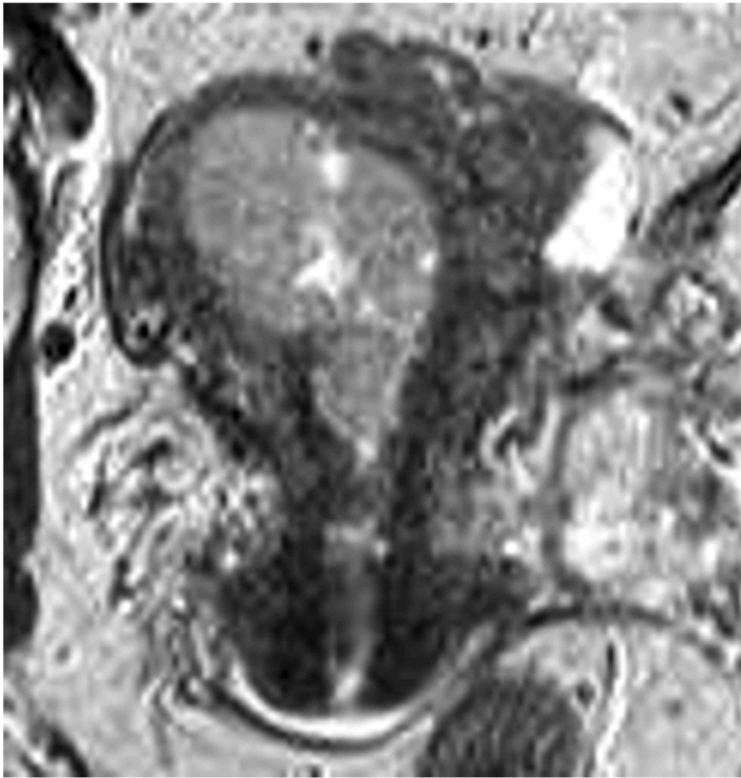


Рис. 6.12. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза у больной раком эндометрия — диффузная форма (T2 взвешенное изображение в коронарной проекции, полость матки диффузно заполнена опухолевыми массами, распространяющимся от дна до внутреннего зева, циркулярно по всем стенкам)
Как и при многих других злокачественных новообразованиях, при раке эндометрия выделяют две формы роста: экзофитную и эндофитную. В случаях преобладания эндофитного роста, опухоль инфильтрирует миометрий, не приводя к существенному расширению полости матки (рис. 6.13).

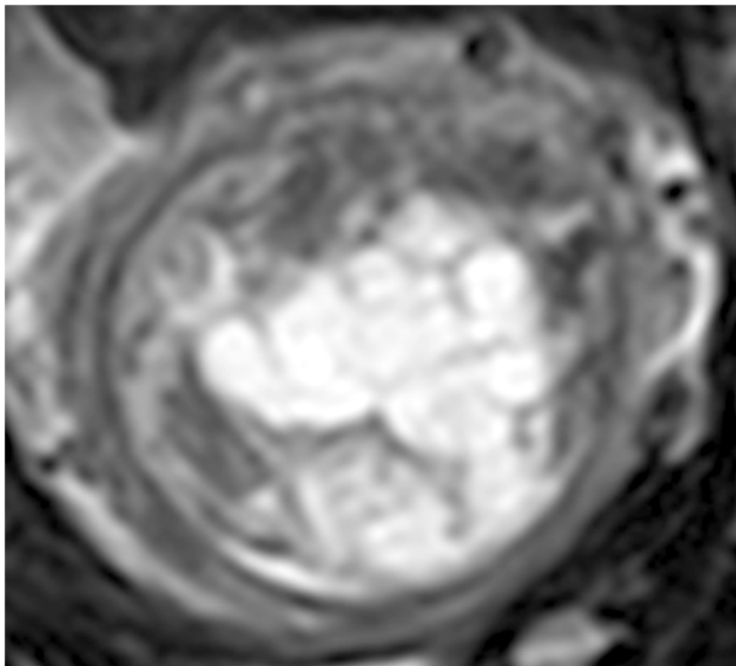


Рис. 6.13. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза у больной раком эндометрия — экзофитная форма роста, (T2 взвешенное изображение в плоскости, перпендикулярной полости матки, в полости матки определяется крупная экзофитная опухоль без инвазии в миометрий, миометрий истончен)
В то время как экзофитный рост диффузной опухоли, с массивными полиповидными образованиями, выполняющими всю полость матки, может приводить к значительному ее расширению (рис. 6.14).

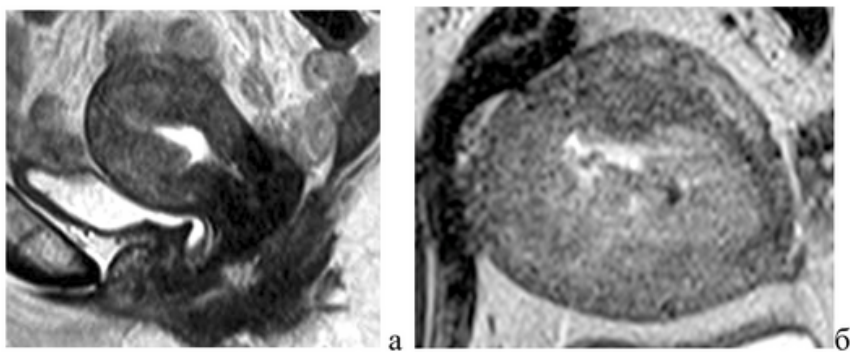


Рис. 6.14. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза у больной раком эндометрия — эндофитная форма роста с глубокой инвазией миометрия: а — T2 взвешенное изображение в сагиттальной проекции, стрелками указана опухоль; б — T2 взвешенное изображение в плоскости, параллельной полости матки
У женщин репродуктивного возраста дифференциальным признаком инвазивного роста опухоли является фрагментация соединительной зоны, отражающей внутренний слой миометрия (рис. 6.15). При выраженных инволютивных изменениях, когда соединительная зона не дифференцируется, признаком инвазии можно считать отсутствие четкой границы между эндометрием и собственно миометрием.

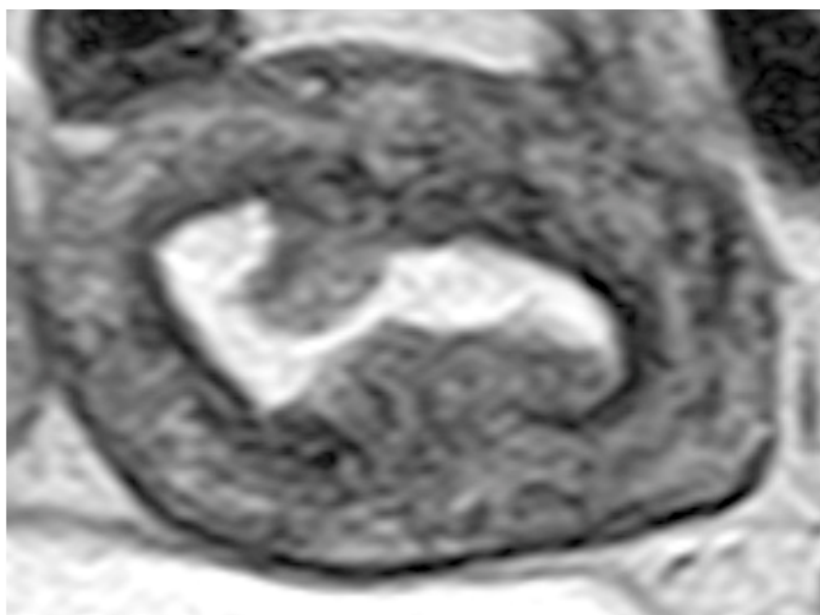


Рис. 6.15. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза у больной раком эндометрия (T2 взвешенное изображение в проекции, перпендикулярной полости матки, в основании опухоли по передней и задней стенкам, в области инвазии в миометрий нарушена целостность соединительной зоны
Глубина инвазии рака эндометрия в миометрий является ключевым критерием инициального стадирования, используемого при выборе лечебной стратегии. В связи с этим, на основании клинического стадирования, глубину инвазии принято градирировать как менее и более 1/2 всей толщины миометрия.
При МРТ инвазивный рост рака эндометрия характеризуется появлением в миометрии зон повышенной интенсивности магнитно-резонансного сигнала, степень выраженности которых зависит от глубины инвазии — от минимальной до всей толщи (рис. 6.16).

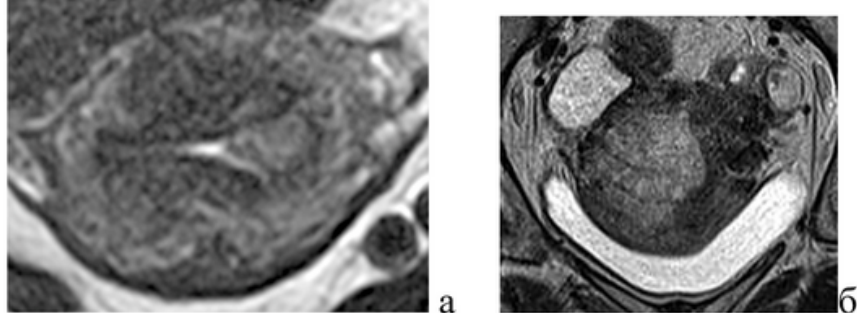


Рис. 6.16. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза у больных раком эндометрия (T2 взвешенные изображения в проекции, перпендикулярной полости матки): а — инвазия в миометрий на глубину менее 1/2 толщины; б — глубокая инвазия, превышающая 1/2 толщины миометрия

Раздел II. Диагностика

Одним из информативных количественных критериев инвазии рака эндометрия в миометрий являются толщина центральной зоны матки (суммарно отражающая эндометрий) и ее отношение к толщине миометрия на этом же уровне, а также отношение минимальной и максимальной толщины миометрия. Достоверными критериями исключения глубокой инвазии миометрия может служить толщина срединной зоны менее 1 см и ее отношение к миометрию менее чем 1:1. Отношение минимальной и максимальной толщины миометрия, если оно менее 1:2, указывает на глубокую инвазию миометрия. Препятствием для использования этих критериев может послужить наличие миоматозных узлов на уровне измерений.

В соответствии с мнением экспертов Европейского общества урогенитальных радиологов, для адекватной оценки глубины инвазии необходимо использовать мультипараметрический анализ на основе 3-х обязательных

последовательностей: T2 ВИ высокого разрешения, диффузионно-взвешенных изображений и постконтрастных изображений, полученных при динамическом контрастном усилении (ДКУ). Оптимальными для оценки инвазии являются изображения, полученные в плоскости перпендикулярной полости матки. При оценке ДКУ следует принимать во внимание, что миометрий имеет раннее интенсивное усиление сигнала в отличие от позднего умеренного усиления сигнала от патологически измененного эндометрия. Максимальное усиление миометрия в среднем отмечается на 120-й секунде (от начала введения контраста) с последующим постепенным снижением. Усиление эндометрия наоборот имеет поступательный характер и максимально выражено в позднем отсроченном периоде. Понимание особенностей контрастирования, соблюдение рекомендаций по протоколу сканирования и сроков назначения исследования после выполненного раздельного диагностического выскабливания позволяют с высокой точностью определять глубину инвазии в миометрий. При анализе работ, определяющих роль МРТ с применением динамического контрастного усиления для оценки глубины инвазии рака эндометрия в миометрий и распространения на шейку матки, ряд авторов отдают предпочтение постконтрастным T1 ВИ над T2 ВИ, вне зависимости от степени инвазии в миометрий.

При расположении опухоли в нижнем сегменте матки, может отмечаться инвазия в шеечную строму, которая определяется в виде масс, распространяющихся дистальнее уровня внутреннего зева и имеющих гиперинтенсивный магнитно-резонансный сигнал, по отношению к гипоинтенсивной неизменной строме, в ряде случаев деформирующих и увеличивающих объем шейки матки. В большинстве случаев можно наблюдать прямое распространение рака эндометрия на шейку матки через внутренний зев, однако не стоит забывать о возможности имплантационных метастазов в слизистую цервикального канала после раздельного диагностического выскабливания. В единичных случаях может встречаться метастатическое поражение серозы, что при прогрессировании процесса может сопровождаться глубокой инвазией в стромальное кольцо, тем самым затрудняя определение топике процесса (рис. 6.17).

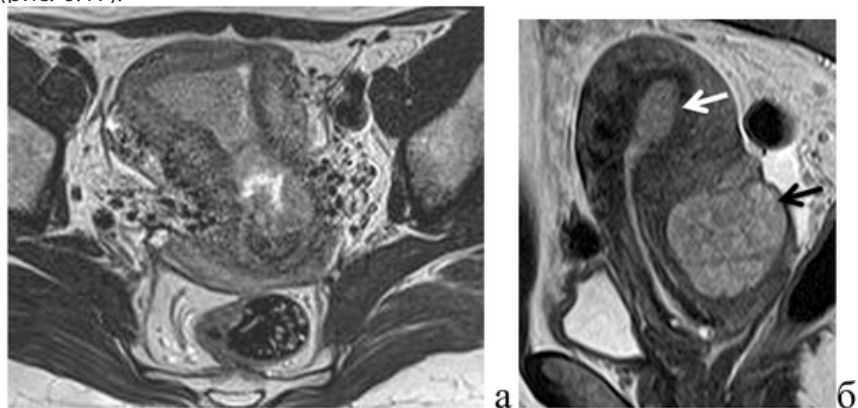


Рис. 6.17. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза у больных раком эндометрия: а — T2 взвешенное изображение в проекции, параллельной полости матки — прямое распространение опухоли на эндоцервикс; б — T2 взвешенное изображение в сагиттальной проекции, белая стрелка указывает первичную опухоль, черная стрелка указывает метастаз по серозной оболочке с врастанием в строму шейки матки

Глубокая опухолевая инвазия может сопровождаться распространением опухоли за серозную оболочку и поражением яичников. Инвазия серозы матки характеризуется появлением бугристости ее контуров. Магнитно-резонансная картина инвазии опухоли в параметральную клетчатку различается в зависимости от степени выраженности проявлений и может варьировать от минимальных в виде наличия спикул и неправильных клиновидных зон до опухолевых масс, инфильтрирующих связки матки и распространяющихся до стенок таза. Вовлечение в процесс яичников может проявляться прямым распространением опухолевого инфильтрата, либо иметь метастатический характер. В обоих случаях опухолевое поражение сопровождается структурными изменениями, как правило, приводящими к кистозно-солидной трансформации яичника (рис. 6.18). При изолированном изменении яичника, процесс следует дифференцировать между метастатическим и второй синхронной опухолевой локализацией.

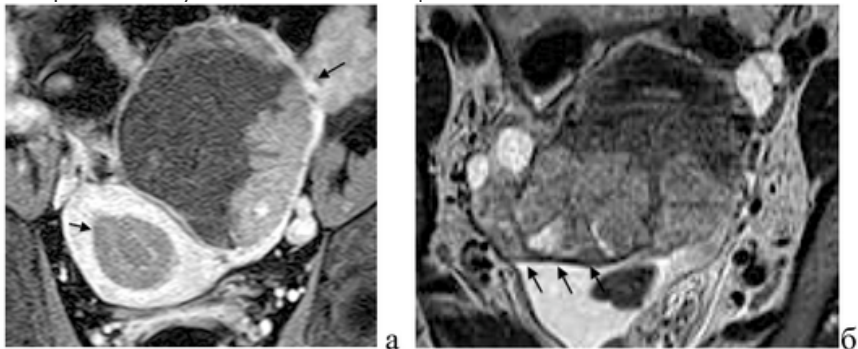


Рис. 6.18. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза у больных раком эндометрия: а — постконтрастное T1 взвешенное изображение в проекции, перпендикулярной полости матки, стрелками указана опухоль эндометрия и метастатически измененный левый яичник (кистозно-измененный с наличием пристеночных папиллярных разрастаний); б — T2 взвешенное изображение в проекции, перпендикулярной полости матки, стрелками указан опухолевый инфильтрат, распространяющийся за серозную оболочку, с прямым вовлечением правого яичника. Распространение опухоли на влагалище, мочевой пузырь и прямую кишку имеет аналогичные магнитно-резонансные признаки, описанные ранее в разделе, посвященном диагностике рака шейки матки.

Оценка состояния регионарных лимфатических узлов при раке шейки матки и тела матки

Одним из путей метастазирования рака шейки матки и рака эндометрия является лимфогенный. Наличие сведений о лимфогенном метастазировании является важнейшим прогностическим фактором для обеих локализаций и учитывается при планировании лечения. При оценке состояния выявленных забрюшинных и внутрибрюшных лимфатических узлов особое внимание уделяется их размерам, группировке, расположению, форме и структуре. До настоящего времени увеличение размера лимфатического узла на магнитно-резонансных изображениях остается дискуссионным критерием метастатического поражения в силу того, что не является специфичным. В большинстве случаев для метастатически пораженных лимфатических узлов характерна округлая или неправильная форма,

сопровождающаяся нарушением привычной магнитно-резонансной анатомии (т.е. зональности) и изменением интенсивности магнитно-резонансного сигнала (как правило, отмечается его снижение на T2 ВИ или сигнал становится неоднородным).

Средние значения чувствительности и специфичности МРТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов при раке шейки матки и эндометрия установлены на уровнях 55,5 и 93,2% соответственно. Согласно шкале отношения несогласия odds ratio (отношения шансов) биопсия лимфатических узлов в 20 раз превышает диагностическую точность МРТ и в 4 раза — совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ-КТ).

Раздел II. Диагностика

Применение стандартной методики контрастирования не приводит к качественному повышению диагностической информации в отношении определения характера лимфатических узлов, так как повышение интенсивности сигнала на постконтрастных T1 ВИ не является специфическим признаком метастатического поражения.

МРТ имеет ограничения в оценке состояния лимфатических узлов по критериям размеров и формы. Безапелляционно высказаться о метастатическом характере лимфатических узлов позволяют признаки экстракапсулярной инвазии. При экстракапсулярном росте контуры лимфатического узла становятся нечеткими, появляются признаки инфильтрации окружающей клетчатки, рядом расположенные узлы могут сливаться в конгломераты (рис. 6.19).

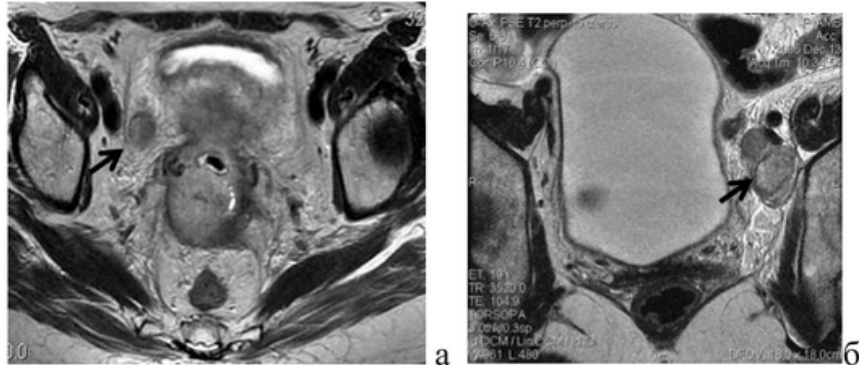


Рис. 6.19. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза у больных раком шейки матки: а — T2 взвешенное изображение в аксиальной проекции; б — T2 взвешенное изображение в проекции перпендикулярной цервикальному каналу, стрелками указаны метастатически измененные лимфатические узлы. При увеличении размеров метастазов, лимфатические узлы, как и первичная опухоль, могут приобретать неоднородную структуру за счет появления зон некроза, определяемых в виде гиперинтенсивных на T2 ВИ (рис. 6.20), аваскулярных на постконтрастных T1 ВИ.



Рис. 6.20. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза у больной раком шейки матки (T2 взвешенное изображение в аксиальной проекции), стрелками указаны метастатически измененные лимфатические узлы подвздошных областей с распадом.

В ряде случаев прогрессирование процесса сопровождается сливанием метастатически пораженных лимфатических узлов с первичной опухолью или вовлечением сосудистой стенки прилежащих магистральных сосудов (рис. 6.21).

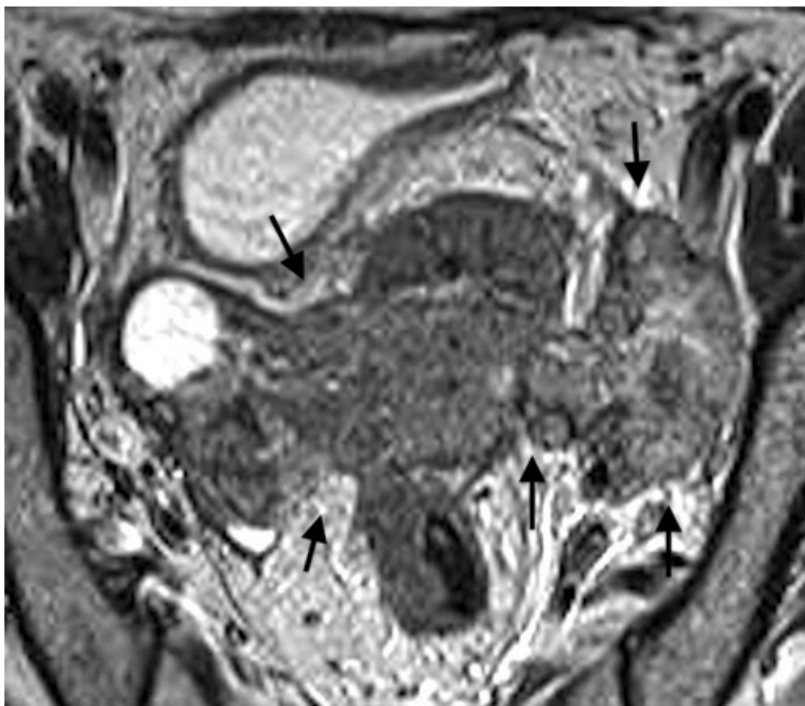


Рис. 6.21. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза у больной раком шейки матки (T2 взвешенное изображение в проекции, перпендикулярной матке), стрелками указан опухолевый конгломерат, вовлекающий тело матки, маточные трубы, правый яичник и сливающийся с метастатически измененными лимфатическими узлами левой подвздошной области

Сохранение прослойки неизменной жировой клетчатки между сосудистой стенкой и опухолью является критерием исключения ее вовлеченности, и наоборот. Сужение диаметра просвета сосудов, деформация и утолщение стенки, появление внутрипросветного компонента указывает на наличие опухолевой инвазии.

Диагностика рецидивных опухолей матки

Эффективность лечебных мероприятий оценивается по количеству случаев прогрессирования и рецидивирования заболеваний. Рецидивы рака эндометрия при самостоятельной гормонотерапии проявляются возобновлением опухолевого роста и сопровождаются появлением магнитно-резонансных признаков, характерных для первичных опухолей эндометрия. Рецидивы в культе влагалища и в зоне влагалищно-маточного анастомоза характеризуются деформацией и увеличением объема их стенок, что обусловлено наличием узловых образований или инфильтратов (рис. 6.22).

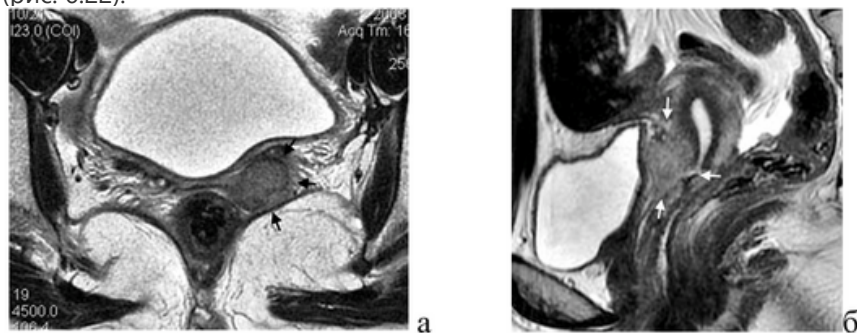


Рис. 6.22. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза у больных с центральными рецидивами рака матки: а — T2 взвешенное изображение в аксиальной проекции, стрелками указан рецидив в культе влагалища; б — T2 взвешенное изображение в сагиттальной плоскости, стрелками указан рецидив во влагалищно-маточном анастомозе

При диагностике латеральных рецидивных опухолей информативным приемом является поиск «дополнительного образования», не соответствующего нормальным анатомическим структурам, с гипоинтенсивным сигналом на T1 и T2 ВИ, по сравнению с сигналом от неизменной клетчатки малого таза (рис. 6.23).

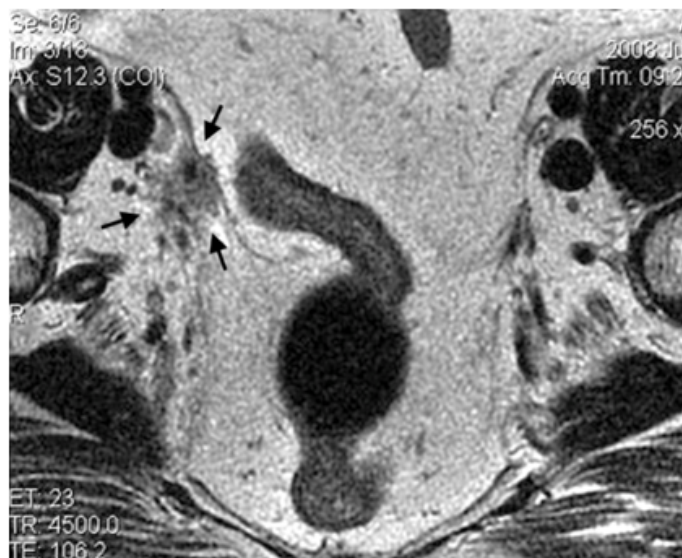


Рис. 6.23. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза у больной раком шейки матки после радикальной экстирпации матки с придатками и тазовой лимфадэктомией. T2 взвешенное изображение в аксиальной проекции, стрелками указан опухолевый узел, расположенный ретровазально и медиальнее от правых наружных подвздошных сосудов

При послеоперационных и постлучевых изменениях клетчатки таза и забрюшинного пространства важным условием является наличие исходных диагностических данных, позволяющих оценить динамику картины. Увеличение объема и изменение формы существующих участков фиброзно-рубцовой деформации, сопровождающиеся повышением гетерогенности их структуры, или появление зоны солидного строения на фоне длительно существующего лимфоцеле являются признаками, свидетельствующими о прогрессировании заболевания (рис. 6.24).

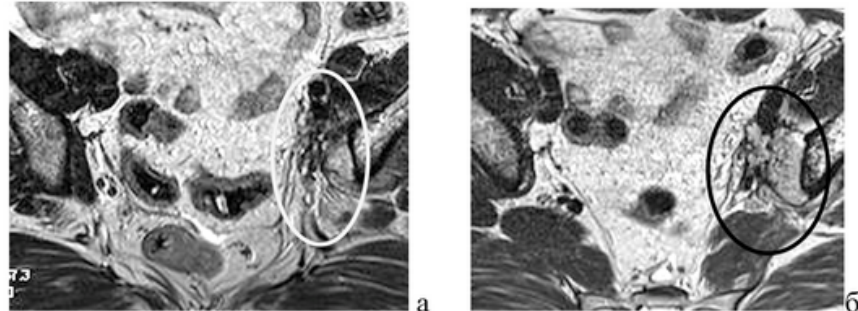


Рис. 6.24. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза у больной с лимфогенным прогрессированием рака эндометрия в динамике: а — T2 взвешенное изображение в аксиальной проекции, обведена зона фиброзно-рубцовой деформации в левой подвздошной области; б — на фоне фиброза отмечается прогрессирование заболевания в виде увеличения объема опухолевых масс

Одновременное выявление местных и лимфогенных рецидивов отражает картину смешанного прогрессирования (рис. 6.25).

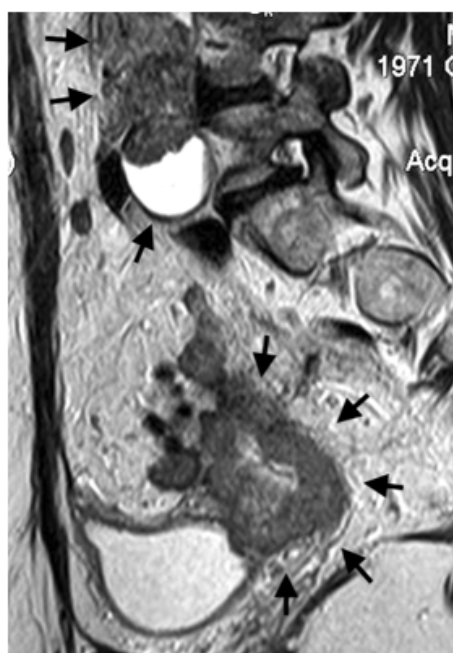


Рис. 6.25. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза у больной со смешанным рецидивом рака шейки матки (T2 взвешенное изображение в сагиттальной проекции), стрелками указаны опухолевые массы в культе влагалища, врастающие в стенку мочевого пузыря, и конгломерат в парааортальной области

Учитывая высокую информативность МРТ в диагностике рецидивных опухолей шейки и тела матки, что особенно важно в случаях отсутствия их клинических проявлений, наряду с ПЭТ-КТ, метод включен в алгоритм обследования

больных раком эндометрия и шейки матки с неблагоприятными факторами прогноза, наблюдаемых после противоопухолевого лечения.

Диагностика опухолей яичников

Эпителиальные опухоли яичников. Основные характеристики папиллярных цистаденом — визуализация сосочковых папиллярных разрастаний: единичной папилломы или нескольких по внутренней поверхности капсулы/исходящих из перегородок, реже — по поверхности капсулы размерами ≥ 3 мм.

Раздел II. Диагностика

Основными особенностями пограничных цистаденом (рис. 6.26) является визуализация на фоне преимущественно кистозной структуры образований, одно- или многокамерных, папиллярных разрастаний и солидных компонентов. Сигнальные характеристики солидного компонента выражено полиморфны и во многом зависят от размеров: изолированные папиллярные разрастания, при наличии крупных сосочков определяется гетерогенный сигнал — преимущественно сниженной интенсивности на T2 ВИ в основании за счет преобладания фиброзных участков в сочетании с неоднородно повышенной интенсивностью сигнала от пролиферирующего эпителия. При проведении динамического контрастирования в большинстве наблюдений отмечается неоднородное умеренное, реже — интенсивное, накопление контрастного препарата преимущественно в промежуточную фазу исследования с формированием плато, менее активное при качественной оценке по сравнению с миометрием (II тип кривой), реже — интенсивным накоплением в раннюю фазу исследования и быстрым его вымыванием (III тип кривой).

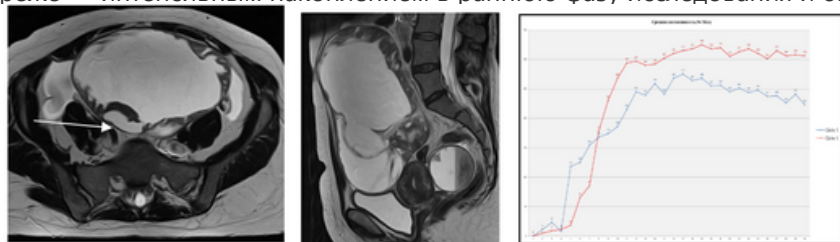


Рис. 6.26. Магнитно-резонансная томография малого таза. Серозная пограничная цистаденома, исходящей из левого яичника: а — аксиальное T2 взвешенное изображение; б — сагитальное T2 взвешенное изображение; в — график накопления контрастного препарата в структуре солидного компонента в сравнении с зоной неизмененного миометрия

С учетом морфогенеза эпителиальных опухолей яичника визуализационные характеристики серозных цистаденокарцином представлены сложной структурой кистозно-солидного или солидно-кистозного строения и состоят из двух основных компонентов (рис. 6.27).

1. «Остатки» первичной серозной цистаденомы — кистозный компонент с четкими, ровными контурами без утолщения стенки и признаков мягкотканых разрастаний; при МРТ: интенсивность сигнала от жидкостного компонента, как правило, однородная, повышенная на T2 ВИ, сниженная на T1 ВИ, реже — неоднородная интенсивность сигнала с явлениями седиментации, формирования «взвеси», крайне редко определяются пристеночные тромбы/сгустки крови с полиморфной интенсивностью сигнала на T1 ВИ и T2 ВИ, что связано с кровоизлиянием различной давности, без магнитно-резонансных признаков контрастирования.
2. Сольный компонент(-ы) образования, сформированной(-ые) тканью злокачественной опухоли; солидные компоненты имеют магнитно-резонансные признаки мультицентричного роста: визуализируются как конгломерат опухолевых узлов неправильной формы и неровными, «бугристыми» контурами. Реже определяются единичные разрастания с нечеткими, неровными контурами. При МРТ: структура солидного компонента, как правило, характеризуется неоднородной, промежуточной/повышенной интенсивностью сигнала на T2 ВИ, гиперинтенсивной по отношению к миометрию, промежуточной на T1 ВИ с наличием зон некрозов и микрокровоизлияний.
3. Наряду с выраженным солидным компонентом, одним из основных дифференциально-диагностических магнитно-резонансных признаков серозной цистаденокарциномы является наличие экстракапсулярного распространения солидного компонента опухоли, отражающее характерный инвазивный рост в соседние ткани и органы с последующим нарушением зональной анатомии в проекции патологических изменений — отсутствие четкой границы. Кроме того, в зоне солидного компонента отсутствует четкая стенка образования (так называемы «дефект капсулы»).

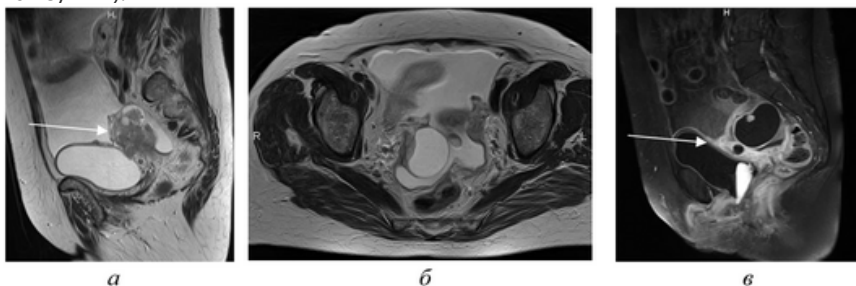


Рис. 6.27. Магнитно-резонансная томография малого таза. Серозная цистаденокарцинома: а — сагитальное T2 взвешенное изображение; б — аксиальное T2 взвешенное изображение; в — постконтрастное T1 взвешенное изображение в режиме FatSat. Стрелка — солидный компонент опухоли, звезда — асцит

Муцинозные аденокарциномы. Средние размеры больше, чем у серозных аденокарцином: опухоли, как правило, распространяются на несколько отделов малого таза и в брюшную полость, характеризуются преимущественно кистозной структурой с наличием множественных, в ряде случаев неоднородно утолщенных перегородок (ввиду формирования множественных «дочерних» кист, неоднородный в различных камерах магнитно-резонансный сигнал (особенно выражено у высокодифференцированных аденокарцином, которые как правило медленно растут и муцин в различных камерах находится в различном количестве и концентрации). Необходимо отметить, что уникальность этого гистологического типа заключается в присутствии различных степеней дифференцировки опухоли в различных отделах.

Опухоли стромы полового тяжа — гетерогенная группа доброкачественных и злокачественных опухолей, составляет до 5–10% от общего количества опухолей яичников, до 2% — среди злокачественных. Это опухоли мезенхимальной и мезонефройдной природы, которые развиваются из стромальных компонентов гонад, из дифференцирующихся клеточной популяции, формирующей клетки, окружающие ооциты, в том числе гормонпродуцирующие.

Гранулезоклеточные опухоли характеризуются значительной полиморфностью — солидные или преимущественно солидные образования, с четкими, неровными (в ряде случаев «волнистые» контуры), с четко дифференцирующейся, однородной капсулой, характерна сниженная интенсивность сигнала в сочетании с его неоднородностью. В ряде случаев визуализируются сложной солидно-кистозной структурой, представленные множеством полиморфных камер («ячеек»), с тонкими стенками, с однородной, повышенной интенсивностью сигнала на T2 ВИ, сниженной на T1 ВИ. Реже — наличие мелкокистозных зон, четко визуализированных на T2 ВИ. Присутствие асцита имеет место в половине случаев.

Герминогенные опухоли яичников составляют гетерогенную группу производных примитивных зародышевых клеток эмбриональных гонад, встречаются в 7–30% всех опухолей яичников, причем только 2–5% из них относятся к злокачественным, остальные 95–98% — доброкачественные и представлены зрелой кистозной тератомой. Заболеванию подвержены в основном женщины молодого возраста и подростки (15–20 лет). У детей с злокачественными герминогенными опухолями яичников в структуре злокачественных новообразований яичника составляют до 70%.

Зрелые тератомы. Семиотика зрелых тератом включает округлую/овоидную форму, в 20–25% опухоли имеют изолированно/преимущественно кистозную структуру, у 70–76% в структуре четко определяется солидный компонент, который при УЗИ, как правило, имеет акустическую тень. Сольный компонент большинства опухолей данной гистологической группы имеет форму одиночного бугра на широком основании, лоцированного вдоль внутренней поверхности капсулы, интимно связанного с ней в виде массивного внутрикистозного экзофитного компонента (так называемый «бугорок Рокитанского»). При МРТ имеет неоднородную интенсивность сигнала на T2 ВИ за счет различных тканей и мелких кист, у некоторых — представляет собой полиморфное возвышение на поверхности капсулы в виде тяжелой, волокнистых структур (при морфологическом исследовании — присутствие волос, исходящих из поверхности капсулы). Реже в структуре опухоли визуализируются тонкие (до 1,5 мм), четкие перегородки; также кистозный компонент опухоли может содержать тромботические массы и кровоизлияния. Наружный контур капсулы зрелых тератом — четкий и ровный, без признаков инвазивного роста.

Раздел II. Диагностика

Поскольку опухоли данной гистологической группы, как правило, имеют эктодермальное происхождение, они содержат десквамированный кератин с характерной себорейной секрецией, что при МРТ определяет интенсивность сигнала, аналогичную жировой ткани во всех последовательностях: гиперинтенсивный сигнал на T1 ВИ и T2 ВИ, гипоинтенсивный в специальных режимах с подавлением сигнала от жира FatSat (что является основой для дифференциации между зрелыми тератомами и эндометриоидными кистами (рис. 6.28).

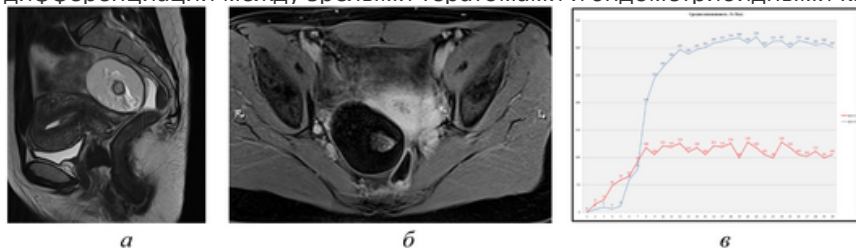


Рис. 6.28. Магнитно-резонансная томограмма малого таза. Зрелая, преимущественно кистозная тератома правого яичника: а — T2 взвешенное изображение в сагиттальной плоскости, четко визуализируется капсула образования, бугорок Рокитанского; б — постконтрастная T1 взвешенное изображение FatSat в аксиальной плоскости, отмечается снижение интенсивности сигнала при использовании подавления сигнала от жира; в — график накопления контрастного препарата по сравнению с миометрием

Дисгерминомы наиболее частые злокачественные герминогенные опухоли, встречаются преимущественно в пубертатном и активном репродуктивном возрасте. Важно отметить, что после цистаденом, это вторая наиболее часто встречаемая опухоль во время беременности. Как правило, односторонние, представлены солидным/преимущественно солидным компонентом с наличием четкой капсулы, в ряде наблюдений неравномерно утолщенной, с участками прорастаний, инвазией соседних органов, с признаками перитонеальной имплантации. Структура опухолей неоднородной эхогенности, реже могут иметь место мелкие кистозные компоненты, при проведении цветового доплерографического картирования, как правило, характеризуется средними показателями внутриопухолевого кровотока. При крупных размерах опухолей, в структуре визуализируются участки некроза и мелкие кровоизлияния (при МРТ соответствующие участкам повышенной интенсивностью сигнала на T1 ВИ) (рис. 6.29). Часто отмечается поражение лимфатических узлов из групп внутренних подвздошных и парааортальных.

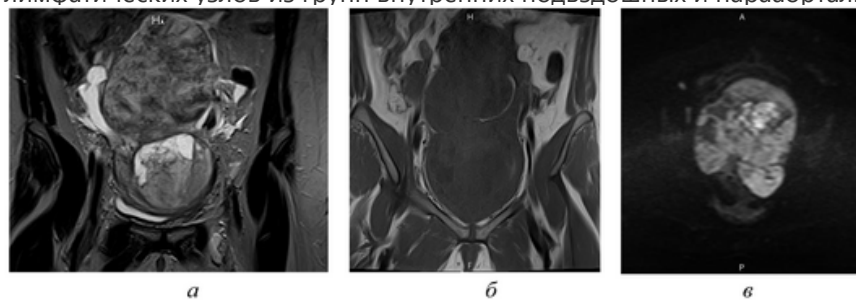


Рис. 6.29. Магнитно-резонансная томография малого таза. Пациентка С., 36 лет, с дисгерминомой крупных размеров: а — корональное T2 взвешенное изображение; б — корональное T1 взвешенное изображение; в — корональное диффузно-взвешенное изображение с высоким b-фактором (1000)

Список литературы

- 1 Антипов В.А. Рак шейки матки // Гл. в кн.: Онкология. Клинические рекомендации; под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. 2009. С. 642–656.
- 2 Востров А.Н. Комплексная ультразвуковая диагностика рака эндометрия: дис. ... канд. мед. Наук. М., 2002. 126 с.
- 3 Жордания К.И., Кержковская Н.С., Паяниди Ю.Г. и др. Гранулезоклеточные опухоли яичников. Диагностика и лечение // Онкогинекология. 2014. Т. 4. С. 33–42.
- 4 Казаченко В.П. Опухоли стромы полового тяжа // Онкогинекология. 2015. Т. 4. С. 41–47.
- 5 Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Рак шейки матки // В кн.: Давыдова М.И., Кузнецова В.В. Лекции по онкогинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 199–225.
- 6 Нечушкина В.М., Кузнецов В.В., Баринев В.В. и др. Рак тела матки // В кн.: Лекции по онкогинекологии; под общей ред. М.И. Давыдова, В.В. Кузнецова. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 226–254.

7. Новикова Е.Г., Антипов В.А. Рак шейки матки // Руководство по онкологии. М.: МИА, 2008. С. 518–528.
8. Новикова Е.Г., Антипов В.А., Чулкова О.В. и др. Опухоли женских половых органов // В кн.: Онкология. Национальное руководство; под ред. В.И. Чиссова, Н.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 812–827.
9. Новикова Е.Г., Московская Е.Ю. Причины, диагностика и лечение рецидивов рака яичников. Обзор литературы и анализ собственных данных // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2015. Т. 4. № 3. С. 59.
10. Рубцова Н.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике, планировании и оценке эффективности лечения рака шейки и тела матки: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. 216 с.
11. Рубцова Н.А., Новикова Е.Г., Сыченкова И.Ю., Axtell A.E. Современные возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике рака яичников // Исследования и практика в медицине. 2017. Т. 4. № 1. С. 40–48.
12. Balleyguier C., Sala E., Da Cunha T. et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology // Eur Radiol. 2011. N. 21. P. 1102–1110.
13. Beddy P., O'Neill A.C., Yamamoto A.K. et al. FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of MR imaging // Radiographics. 2012, Jan-Feb. Vol. 32. N. 1. P. 241–254.
14. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society, 2016. 66 p.
15. Celik C., Ozdemir S., Kiresi D. et al. Evaluation of cervical involvement in endometrial cancer by transvaginal sonography, MRI and frozen section // J. Obstet. Gynecol. 2010, Apr. Vol. 30. N. 3. P. 302–307.
16. Cho H., Kim Y.T., Kim J.H. Accuracy of preoperative tests in clinical stage I endometrial cancer: the importance of lymphadenectomy // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2010. Vol. 89, № 2, P. 175–81.
17. Colombo N., Carinelli S., Colombo A. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. 2012. Vol. 23. Suppl. 7. P. 27–32.
18. DiSaia P.J., Creasman W.T. Clinical gynecologic oncology: 7-th ed. // Mosby Elsevier. 2007. P. 812.
21. Duncan K.A. Drinkwater K.J., Frost C. et al. Staging cancer of the uterus: A national audit of MRI accuracy // Clin. Radiol. 2012, Jun. Vol. 67. N. 6. P. 523–530.
- Раздел II. Диагностика
19. Espada M., Garcia-Flores J., Jimenez M. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma // European Radiology. 2013. Vol. 23. N. 9. P. 2636–2642.
20. Emlik D., Kiresi D., Ozdemir S. et al. Preoperative assessment of myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: comparison of multi-section dynamic MRI using a three dimensional Flash technique and T2 weighted MRI // J. Med. Imaging Radiat. Oncol. 2010, Jun. Vol. 54. N. 3. P. 202–210.
21. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri // Int J Gynaecol Obstet. 2014. N. 125. P. 97–98.
22. Forstner R., Thomassin-Naggara I., Cunha T. et al. ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update // Eur Radiology. 2016.
23. Guideline cervical cancer, version 3.0, subsection; diagnostics. Available at www.oncoline.nl, a website from the Integraal kankercentrum Nederland (IKNL) // Accessed. 2014, Jan. Vol. 15.
24. Giannarini G., Petralia G., Thoeny H.C. // Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature // Eur Urol. 2012, Feb. Vol. 61. N. 2. P. 326–340.
25. Grueneisen J., Beiderwellen K., Heusch P. et al. Simultaneous positron emission tomography/magnetic resonance imaging for whole-body staging in patients with recurrent gynecological malignancies of the pelvis: a comparison to whole-body magnetic resonance imaging alone // Invest Radiol. 2014, Dec. Vol. 49. N. 12. P. 808–815.
26. Ivanov S. Methods for preoperative and intraoperative evaluation of the tumor infiltration and lymph node metastases in endometrial cancer (summarized own and foreign experience) // Akush. Ginecol. Sofia. 2010. Vol. 49. N. 4. P. 21–24.
27. Kaijser J., Bourne T., Valentin L. et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis studies // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2013. Vol. 41. N. 1. P. 9–20.
28. Kaijser J. Towards an evidence-based approach for diagnosis and management of adnexal masses: findings of the International Ovarian Tumour Analysis studies // Facts, Views & Vision in ObGyn. 2015. Vol. 7. № 1. P. 42–59.
29. Kamimori T., Sakamoto K., Fujiwara K. et al. Parametrial involvement in FIGO stage IB1 cervical carcinoma diagnostic impact of tumor diameter in preoperative magnetic resonance imaging // Int J Gynecol Cancer. 2011, Feb. Vol. 21. N. 2. P. 349–354.
30. Kim W.Y., Chang S.J., Chang K.H. et al. Reliability of magnetic resonance imaging for bladder or rectum invasion in cervical cancer // J. Reprod. Med. 2011, Nov-Dec. Vol. 56. N. 11. P. 485–490.
31. Kim M.H., Kim J.K., Lee Y. et al. Diagnosis of lymph node metastasis in uterine cervical cancer: usefulness of computer-aided diagnosis with comprehensive evaluation of MR images and clinical findings // Acta Radiol. 2011, Dec. Vol. 52. N. 10. P. 1175–1183.
32. Koh D.M., Thoeny H.C. Diffusion-weighted MR Imaging Application in the body // Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. 299 p.
33. Levy A., Caramella C., Chargari C. et al. Accuracy of diffusion-weighted echo-planar MR imaging and ADC mapping in the evaluation of residual cervical carcinoma after radiation therapy // Gynecol Oncol. 2011, Oct. Vol. 123. N. 1. P. 110–115.
34. Liyanage S.H., Roberts C.A., Rockall A.G. MRI and PET scans for primary staging and detection of cervical cancer recurrence // Women's Health. 2010. Vol. 6. N. 2. P. 251–269.
35. Malek M., Pourashraf M., Mousavi A. et al. Differentiation of benign from malignant adnexal masses by functional 3 tesla MRI techniques: diffusion-weighted imaging and time-intensity curves of dynamic contrast-enhanced MRI // Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2015. Vol. 16. N. 8. P. 3407–3412.
36. Mocarska A., Starosławska E., Kieszko D. et al. Usefulness of magnetic resonance in evaluation of cervical cancer progression // Ginekol. Pol. 2012, Feb. Vol. 83. N. 2. P. 122–127.
37. Monteil J., Maubon A., Leobon S. et al. Lymph node assessment with (18)F-FDG-PET and MRI in uterine cervical cancer // Anticancer Res. 2011, Nov. Vol. 31. N. 11. P. 3865–3871.
38. Morgan R.J., Armstrong D.K., Alvarez R.D. et al. Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // J of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN. 2016. Vol. 14. N. 9. P. 1134–1163.
39. Mubarak F., Akhtar M.W., Gul-e-Khanda et al. Staging of endometrial carcinoma by MRI: correlation with surgery and histopathology // J Pak Med Assoc. 2009, Sep. Vol. 59. N. 9. P. 622–625.
40. Punwani S. Contrast enhanced MR imaging of female pelvic cancers: established methods and emerging applications // Eur J Radiol. 2011, Apr. Vol. 78. N. 1. P. 2–11.
41. Sala E., Rockall A., Rangarajan D. et al. The role of dynamic contrast-enhanced and diffusion weighted magnetic resonance imaging in the female pelvis // Eur J Radiol. 2010, Dec. Vol. 76. N. 3. P. 367–85.
- Раздел II. Диагностика

42. Qin Y., Peng Z., Lou J. et al. Discrepancies between clinical staging and pathological findings of operable cervical carcinoma with stage IB-IIb: a retrospective analysis of 818 patients // Aust NZ J Obstet Gynaecol. 2009. N. 49. P. 542–544.
43. Quinn M., Benedet J., Odicino F. et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer // Int J Gynecol Obstet. 2006. Vol. 95. Suppl. 1. P. 43–103, 944. Eur Radiol. 2017. Vol. 27. P. 938–945.
44. Young P., Daniel B., Sommer G. et al. Intravaginal gel for staging of female pelvic cancers-preliminary report of safety, distention, and gel-mucosal contrast during magnetic resonance examination // J Comput Assist Tomogr. 2012, Mar-Apr. Vol. 36. N. 2. P. 253–256.

Раздел II. Диагностика

Глава 7. Позитронно-эмиссионная томография в онкогинекологии

А.В. Леонтьев, А.И. Халимов

В настоящее время позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), является высокоинформативным, активно развивающимся методом визуализации в онкологии, и в частности, в онкогинекологии. Основным радиофармпрепаратом для ПЭТ-КТ, используемым в онкогинекологии, является 2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза, меченная ¹⁸F (18F-фтордезоксиглюкоза, 18F-ФДГ). Интенсивное накопление 18F-ФДГ в опухолевых клетках обусловлено высоким уровнем экспрессии GLUT-1 на их мембранах и активности гексокиназы и низким уровнем активности глюкозо-6-фосфатазы.

Общеизвестно, что 18F-ФДГ не является специфичным туморотропным радиофармпрепаратом и ложноположительные результаты ПЭТ-КТ могут встречаться при физиологическом распределении, воспалительных и инфекционных процессах, доброкачественных опухолях и изменениях на фоне лечения. Миомы матки, гидросальпинкс, доброкачественные эндометриоидные кисты могут быть метаболически активными при ПЭТ с 18F-ФДГ. Задержка радиофармпрепарата в мочеточниках может имитировать поражение забрюшинных лимфатических узлов. Кроме того, при послеоперационных изменениях, когда нарушается нормальная анатомическая картина в малом тазу, задержка радиофармпрепарата в мочевом пузыре или наличие везико-вагинальных свищей могут как имитировать патологический процесс, так и маскировать его. В то же время, ложноотрицательные результаты обусловлены малыми размерами опухолевого очага, экранированием небольших пораженных лимфатических узлов со стороны мочевого пузыря и мочеточников с высокой удельной активностью радиофармпрепарата в их просветах, а также некротическими изменениями в лимфатических узлах. Дыхательные движения диафрагмы и перистальтика кишки также отрицательно влияют на возможность визуализации небольших очагов перитонеальной диссеминации в этих областях.

Рак шейки матки

Диагноз «рак шейки матки» устанавливается на основе клинического обследования и данных биопсии. Проведение ПЭТ-КТ в рамках скрининга рака шейки матки нецелесообразно ввиду ее низкой

эффективности при выявлении ранних стадий и высокой стоимости процедуры. ПЭТ-КТ применяется при первичном стадировании для выявления пораженных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, оценки эффективности лечения, а также выявления рецидивов.

Большинство первичных опухолей интенсивно накапливают 18F-ФДГ. Низкодифференцированные опухоли, а также опухоли с гистологической картиной плоскоклеточного рака имеют наиболее высокий метаболизм. Более того, высокая метаболическая активность в опухолевых очагах ассоциирована с худшим прогнозом течения заболевания.

Первичное стадирование рака шейки матки

ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ не применяется для стадирования рака шейки матки по Т-критерию из-за ограниченного пространственного разрешения метода. МРТ на настоящий момент является методом выбора для визуализации первичной опухоли, в том числе ее местного распространения.

Несмотря на то, что вовлечение лимфатических узлов не включено в систему стадирования FIGO, оно является важным прогностическим фактором и влияет на выбор лечебной тактики. Высокие значения SUV_{max} (англ.

Standardized Uptake Value — стандартизованный показатель захвата радиофармпрепарата, применяемый для полуколичественной оценки его накопления) в первичной опухоли ассоциированы с высоким риском поражения лимфатических узлов. ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ рутинно не используется для оценки поражения лимфатических узлов на ранних стадиях рака шейки матки. В этой группе пациенток поражение лимфатических узлов встречается редко и проявляется в виде микрометастазов, которые невозможно визуализировать при ПЭТ в связи с ее ограниченным пространственным разрешением. Так, в одном исследовании у пациенток с раком шейки матки на ранних стадиях (FIGO IA–IIA) были получены низкие показатели чувствительности ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ при выявлении пораженных лимфатических узлов таза и парааортальной группы — 53 и 25% соответственно.

Однако при местнораспространенном раке шейки матки диагностическая эффективность ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ выше, чем МРТ или КТ, как ввиду возможности выявления поражения забрюшинных лимфатических узлов (встречается у 15–30% пациенток из этой группы), что позволяет скорректировать поля облучения при лучевой терапии, так и визуализации отдаленных метастазов.

ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ в рамках первичного стадирования рекомендована у пациенток со стадией ≥ IB по классификации FIGO, при которой чувствительность и специфичность в выявлении метастатического поражения лимфатических узлов, по данным отдельных авторов, составляет 75 и 96% соответственно.

Важным преимуществом ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ над традиционными методами визуализации является не только возможность выявления метастатического поражения неувеличенных лимфатических узлов, но и отдаленных метастазов с высокой точностью до 94%, которые не были обнаружены при стандартном алгоритме обследования. Эти результаты достигаются, в том числе, благодаря возможности сканирования всего тела в рамках одного исследования (рис. 7.1).

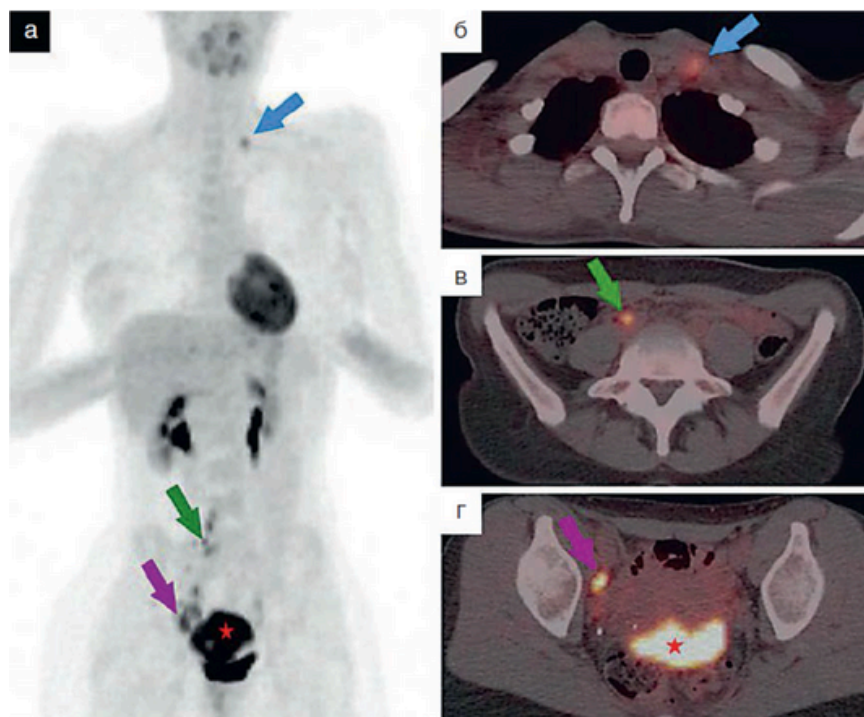


Рис. 7.1. На позитронно-эмиссионном изображении в режиме MIP (а) и совмещенных томограммах (б–г), полученных по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой у пациентки с распространенным раком шейки матки, красной звездой указано метаболически активное опухолевое образование шейки матки, стрелками указаны неувеличенные, по данным компьютерной томографии, метастатически пораженные лимфатические узлы с патологической гиперфиксацией ^{18}F -фтордезоксиглюкозой: наружный подвздошный справа (фиолетовая стрелка), общий подвздошный справа (зеленая стрелка), а также надключичный слева (синяя стрелка)

Раздел II. Диагностика

Ложноположительные результаты могут определяться при гранулематозных и реактивных изменениях в шейных, подмышечных, внутригрудных и паховых лимфатических узлах.

Метастатическое поражение лимфатических узлов этих групп, за исключением средостения, не является типичным для рака шейки матки, и, следовательно, положительные результаты ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ на этих уровнях стоит интерпретировать с осторожностью. Также метастатическое поражение медиастинальных лимфатических узлов при его отсутствии на уровне тазовых лимфатических узлов не типично для рака шейки матки.

Оценка эффективности лечения рака шейки матки

Доказана роль ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ как надежного метода для оценки ответа на лечение рака шейки матки и прогноза. Применение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ для ранней оценки эффективности лечения может быть предпочтительнее анатомической визуализации (КТ, МРТ) ввиду того, что метаболические изменения предшествуют анатомическим.

Однако несоблюдение временных интервалов может приводить как к ложноположительным, так и к ложноотрицательным результатам. Оптимальные сроки для оценки эффективности проведенного лечения составляют не менее 6 нед после хирургического вмешательства и не менее 12 нед после химиолучевой терапии.

Наличие резидуальной, метаболически активной опухолевой ткани после завершения химиолучевой терапии выступает отрицательным прогностическим фактором 5-летней выживаемости. Например, в серии работ показано, что 5-летняя выживаемость составила 92% у пациенток при отсутствии очагов гиперфиксации ^{18}F -ФДГ, 46% при наличии резидуальной опухолевой ткани, и 0% при появлении новых очагов патологического накопления ^{18}F -ФДГ со средней продолжительностью жизни 3 мес.

Высокие значения SUVmax в опухолевой ткани до начала лечения напрямую коррелируют со степенью риска резидуальной активности, а также локорегионарного рецидива.

Рецидив рака шейки матки

Раннее обнаружение рецидива рака шейки матки коррелирует с большей выживаемостью пациенток. Проведение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет определить группу пациенток с высоким риском локорегионального рецидива и в ранние сроки выявить рецидив или продолженный рост, а также метастатическое поражение с высокой диагностической эффективностью. В метаанализе, проведенном Chu и соавт., определены чувствительность и специфичность этого метода в определении местного рецидива — 82 и 98%, в определении отдаленных метастазов — 87 и 97% соответственно.

ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ может использоваться для обнаружения рецидива заболевания у пациенток с возрастающими значениями онкомаркеров. Так, в работе Brooks и соавт. у пациенток с повышением уровня антигена плоскоклеточной карциномы чувствительность и специфичность ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении рецидива составили 100 и 83,3% соответственно.

У пациенток с местнораспространенным раком шейки матки рекомендуется проводить ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ через 3–9 мес после химиолучевой терапии для выявления бессимптомного прогрессирования опухолевого процесса/раннего рецидива, а также при планировании спасительного лечения в объеме экзисцерации малого таза или дистанционной лучевой терапии ввиду высокой чувствительности метода в выявлении отдаленных метастазов. Кроме того, проведение ПЭТ-КТ рекомендовано у пациенток при подозрении на рецидив с неоднозначными результатами других методов визуализации.

Рак яичников

ПЭТ-КТ рутинно не применяется для характеристики объемных образований яичников, однако может использоваться как метод дообследования в случае неоднозначных изменений, выявленных при традиционной визуализации.

Наиболее информативно применение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ совместно с клинко-инструментальными и лабораторными данными. Рядом авторов получены высокие диагностические показатели (чувствительность 100%, специфичность 92,5%) ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении рака яичников у пациенток при индексе риска злокачественности > 150, который рассчитывается с учетом уровня СА 125, данных УЗИ и менопаузального статуса.

Знание картины физиологического распределения ^{18}F -ФДГ имеет важное значение для снижения количества ошибок в интерпретации полученных данных. Повышенное накопление ^{18}F -ФДГ может наблюдаться в нормальной ткани

яичников во время менструации и овуляции, а также в эндометрии во время менструации. Типичная картина физиологического накопления ^{18}F -ФДГ в яичнике представляет собой сферический очаг с ровными контурами, который иногда имеет фотопенический центр и на КТ проявляется в виде кистоподобного образования с накоплением рентгеноконтрастного препарата по периферии (рис. 7.2).

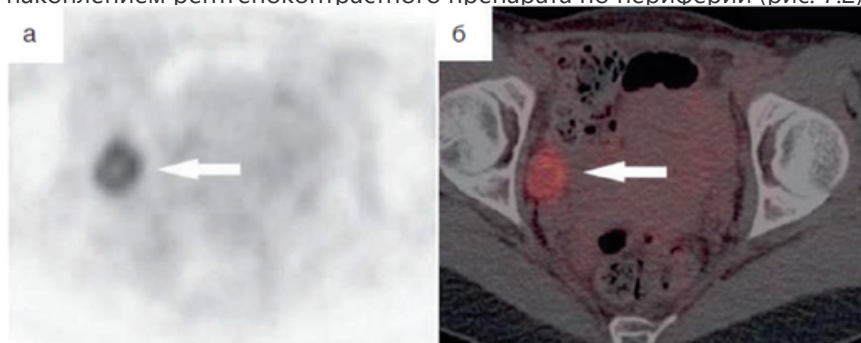


Рис. 7.2. На позитронно-эмиссионных (а) и совмещенных томограммах (б), полученных по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой у женщины репродуктивного возраста, белыми стрелками указан кольцевидный очаг физиологической гиперфиксации радиофармпрепарата в проекции правого яичника

В свою очередь, очаговое накопление в яичниках у женщин в постменопаузальном периоде всегда является патологическим и требует дообследования, например трансвагинального УЗИ, для исключения патологических изменений. Зачастую злокачественные образования имеют более высокую метаболическую активность в сравнении с доброкачественными образованиями, однако существует перекрытие уровня метаболической активности между доброкачественными образованиями и переходными опухолями. Ложноотрицательные результаты могут иметь место при переходных и высокодифференцированных опухолях, ложноположительные — при гидросальпинксе, эндометриозе, миоматозных узлах (на ножке). Трансвагинальное УЗИ и МРТ являются методами выбора для оценки характера объемных образований яичников.

Первичное стадирование рака яичников

Для рака яичников характерно распространение в регионарные лимфатические узлы, по брюшине через лимфатические каналы и в меньшей степени гематогенно в отдаленные органы. ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, при которой КТ-компонент с контрастным усилением является диагностическим, более точно (94,0% для ПЭТ-КТ и 89,7% — для КТ) позволяет оценить распространение опухолевого процесса, чем только КТ с контрастным усилением. Поражение медиастинальных и надключичных лимфатических узлов лучше выявляется при ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, однако при перитонеальном распространении статистически значимого преимущества последней по сравнению с КТ с контрастным усилением не выявлено. При выявлении отдаленных метастазов ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ превосходит КТ с контрастным усилением. Ложноотрицательные результаты обычно связаны с небольшим размером лимфатических узлов и перитонеальных диссеминатов (<7 мм), а также при кистозно-муцинозном характере опухолевых узлов ввиду низкой клеточной плотности.

Раздел II. Диагностика

Диагностика рецидива рака яичников

ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ не используется рутинно для наблюдения за пациентками, получившими лечение по поводу рака яичников. Однако применение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ оправдано, когда при повышении онкомаркеров данные КТ с контрастным усилением или МРТ отрицательны или неоднозначны. В различных исследованиях показаны высокие чувствительность и специфичность ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении рецидива рака яичников, достигающие 88,4–94,5% и 88,2–100% соответственно. В 60% случаев применение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ у пациенток с рецидивом рака яичников позволяет изменить тактику лечения. Кроме того, ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ стоит применять при установленном локорегиональном рецидиве, когда возможно применение спасительной лучевой терапии или хирургического лечения для исключения отдаленных метастазов.

Оценка эффективности лечения рака яичников

Для прогнозирования ответа на лечение требуется 2 последовательных сканирования ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ: первое базовое исследование выполняется до лечения и второе — после начала химиотерапии (рис. 7.3). Изменение уровня метаболической активности опухоли после одного или двух циклов химиотерапии можно сравнить с ответом после завершения курса лечения. При распространенном раке яичников была обнаружена значительная корреляция между метаболическим ответом после первого и третьего циклов химиотерапии и общей выживаемостью. Было установлено, что в оценке ответа на лечение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ превосходит клинический осмотр, измерения СА 125 и гистологическое исследование. Необходимы дальнейшие клинические исследования для разработки принципов адаптивной терапии на основании раннего ответа по результатам ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ.

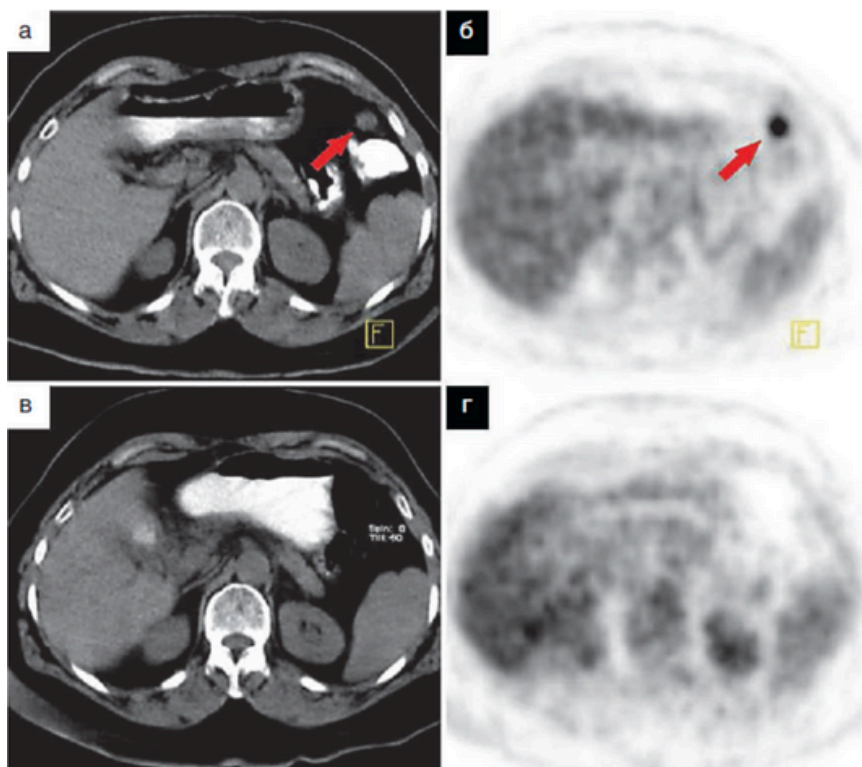


Рис. 7.3. Аксиальные компьютерная и позитронно-эмиссионная томограммы с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой до (а, б) и после (в, г) проведения химиотерапии у пациентки с распространенным раком яичников с поражением большого сальника. Красными стрелками указан метаболически активный опухолевый узел в структуре большого сальника с его элиминацией на фоне проведенного лечения

Рак эндометрия

ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ не используется при стадировании по Т-критерию ввиду ограниченного пространственного разрешения метода, однако ее применение для выявления отдаленных метастазов оправдано в связи с достаточно высокими диагностическими показателями — чувствительность и специфичность составляют 95,7 и 95,4% соответственно. Однако для регионарных лимфатических узлов данные лимфаденопатии остаются основными для стадирования ввиду наличия ложноотрицательных результатов ПЭТ-КТ при микрометастазах, которые снижают чувствительность до 50–70%. Высокие специфичность и прогностичность положительного результата ПЭТ-КТ позволяют эффективно оценивать неопределенные результаты традиционных методов визуализации. Стоит помнить о том, что физиологически повышенное накопление ^{18}F -ФДГ в эндометрии может наблюдаться в норме во время менструаций (рис. 7.4).

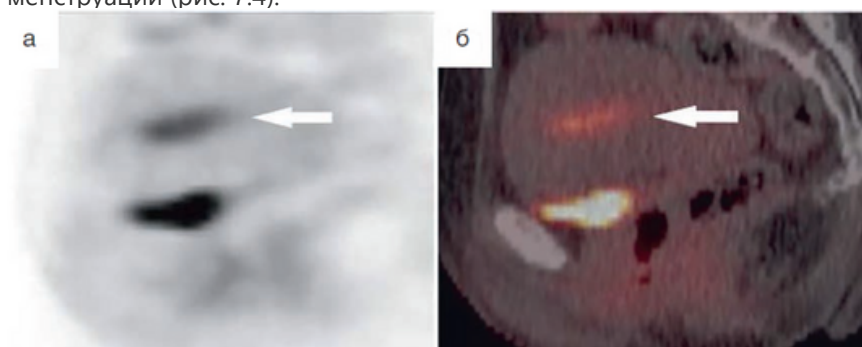


Рис. 7.4. На позитронно-эмиссионной (а) и совмещенных томограммах (б), полученных по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, белыми стрелками указана линейная зона физиологической гиперфиксации радиофармпрепарата в проекции полости матки у женщины на фоне менструации во время проведения исследования

Рецидив рака эндометрия

ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ является высокоточным методом диагностики рецидива рака эндометрия, по данным отдельных авторов, его точность достигает 92,3%.

Оправдано применение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ для исключения опухолевого процесса вне зоны облучения или хирургического вмешательства при спасительном лечении у пациенток с рецидивом рака эндометрия (рис. 7.5, см. на сайте <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453292-PRIL.html>). Изменение тактики после проведения ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ наблюдается у 22–35% пациенток.

Заключение

ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ не является методом скрининга в онкогинекологии, в отдельных случаях может применяться для характеристики неоднозначных изменений, выявленных по данным МРТ, УЗИ или КТ до гистологического подтверждения диагноза. Ввиду неспецифического характера ^{18}F -ФДГ необходимо помнить о возможных ложноположительных и ложноотрицательных результатах при ПЭТ-КТ, в том числе связанных с физиологическим распределением радиофармпрепарата. Применение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в рамках стадирования по Т-критерию не является оправданным ввиду низкого пространственного разрешения метода. В рамках стадирования по N-критерию ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ наиболее применима при местнораспространенном раке шейки матки и более эффективна, чем МРТ или КТ. При выявлении отдаленных метастазов ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ при раке шейки матки, раке яичников и эндометрия является наиболее информативным из применяемых методов. Высокая точность метода также определена как для выявления локорегионарных рецидивов, так и для обнаружения отдаленных метастазов после проведенного лечения, что крайне важно для планирования спасительного лечения. При распространенном раке

яичников изменения в метаболической активности после нескольких курсов химиотерапии являются прогностически значимыми для оценки общей выживаемости и могут быть использованы для проведения адаптивного лечения. ПЭТ/МРТ — новый перспективный метод гибридной визуализации, позволяющий использовать в рамках одного исследования преимущества обоих методов, а именно высокое контрастное разрешение МРТ, необходимое для оценки местной распространенности первичной опухоли, и высокую точность ПЭТ в визуализации пораженных лимфатических узлов и отдаленных метастазов.

Раздел II. Диагностика

Список литературы

1. Nogami Y., Iida M., Banno K. et al. Application of FDG-PET in cervical cancer and endometrial cancer: utility and future prospects // *Anticancer Res.* 2014. Vol. 34. N. 2. P. 585–592.
2. Kidd E., Spencer C., Huettner P. et al. Cervical cancer histology and tumor differentiation affect 18F-fluorodeoxyglucose uptake // *Cancer.* 2009. Vol. 115. N. 15. P. 3548–3554.
3. Herrera F., Prior J. The role of PET/CT in cervical cancer // *Front Oncol.* 2013. Vol. 3. N. 34.
4. Mirpour S., Mhlanga J., Logeswaran P. et al. The role of PET/CT in the management of cervical cancer // *AJR Am J Roentgenol.* 2013. Vol. 201. N. 2. P. 192–205.
5. Wright J., Dehdashti F., Herzog T. et al. Preoperative lymph node staging of early stage cervical carcinoma by [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography // *Cancer.* 2005. Vol. 104. N. 11. P. 2484–2491.
6. Magné N., Chargari C., Vicenzi L. et al. New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET // *Cancer Treat Rev.* 2008. Vol. 34. N. 8. P. 671–681.
7. Grigsby P., Siegel B., Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix // *J Clin Oncol.* 2001. Vol. 19. N. 17. P. 3745–3749.
8. Wong T., Jones E., Coleman R. et al. Positron emission tomography with 2-deoxy-2-¹⁸F-fluoro-D-glucose for evaluating local and distant disease in patients with cervical cancer // *Mol Imaging Bio.* 2004. Vol. 6. N. 1. P. 55–62.
9. Loft A., Berthelsen A., Roed H., et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study // *Gynecol Oncol.* 2007. Vol. 106. N. 1. P. 29–34.
10. Ryu S., Kim M., Choi S. et al. Detection of early recurrence with 18F-FDG PET in patients with cervical cancer // *J Nucl Med.* 2003. Vol. 44. N. 3. P. 347–352.
11. Young H., Baum R., Cremerius U., et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using 18-Fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group // *Eur J Cancer.* 1999. Vol. 35. N. 13. P. 1773–1782.
12. Wang X., Koch S. Positron emission tomography/computed tomography potential pitfalls and artifacts // *Cur Probl Diagn Radiol.* 2009. Vol. 38. N. 4. P. 156–169.
13. Amit A., Person O., Keidar Z. FDG PET/CT in monitoring response to treatment in gynecological malignancies // *Cur Opin Obstet Gynecol.* 2013. Vol. 25. N. 1. P. 17–22.
14. Schwarz J., Grigsby P., Dehdashti F. et al. The role of 18F-FDG PET in assessing therapy response in cancer of the cervix and ovaries // *J Nucl Med.* 2009. Vol. 50. N. 1. P. 64–73.
15. Grigsby P., Siegel B., Dehdashti F. et al. Posttherapy [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in carcinoma of the cervix: response and outcome // *J Clin Oncol.* 2004. Vol. 22. N. 11. P. 2167–2171.
16. Bodurka-Beyers D., Morris M., Eifel P. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis // *Gynecol Oncol.* 2000. Vol. 78. N. 2. P. 187–193.
17. Chu Y., Zheng A., Wang F. et al. Diagnostic value of F-FDG-PET or PET-CT in recurrent cervical cancer: a systematic review and meta-analysis // *Nucl Med Commun.* 2014. Vol. 35. N. 2. P. 144–150.
18. Brooks R., Rader J., Dehdashti F. et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* 2009. Vol. 112. N. 1. P. 104–109.
19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of cervical cancer // SIGN guideline. 2008. N. 99.
20. National Comprehensive Cancer Network guidelines for cervical cancer. 2017.
21. Risum S., Hogdall C., Loft A. et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer: a prospective study // *Gynecol Oncol.* 2007. Vol. 105. N. 1. P. 145–149.
22. Kitajima K., Suzuki K., Senda M. et al. FDG-PET/CT for diagnosis of primary ovarian cancer. // *Nucl. Med. Commun.* 2011. Vol. 32. N. 7. P. 549–553.
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of epithelial ovarian cancer // SIGN publication. 2013. N. 135.
24. Kitajima K., Murakami K., Yamasaki E. et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008. Vol. 35. N. 10. P. 1912–1920.
25. Iagaru A., Mittra E., McDougall I. et al. 18F-FDG PET/CT evaluation of patients with ovarian carcinoma // *Nucl. Med. Commun.* 2008. Vol. 29. N. 12. P. 1046–1051.
26. Pan H., Lee S., Huang L. et al. Combined positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) in recurrent ovarian cancer // *Arch Gynecol Obstet.* 2011. Vol. 283, N. 2. P. 335–341.

Раздел II. Диагностика

27. Fulham M., Carter J., Baldey A. et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project // *Gynecol Oncol.* 2009. Vol. 112. N. 3. P. 462–468.
28. Weber W. Positron emission tomography as an imaging biomarker // *J Clin Oncol.* 2006. Vol. 24. N. 20. P. 3282–3292.
29. Avril N., Weber W. Monitoring response to treatment in patients utilizing PET // *Radiol Clin North Am.* 2005. Vol. 43. N. 1. P. 189–204.
30. Avril N., Sassen S., Schmalfeldt B. et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer // *J Clin Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 7445–7453.
31. Kakhki V., Shahriari S., Treglia G. et al. Diagnostic performance of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for detection of primary lesion and staging of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature // *Int J Gynecol Cancer.* 2013. Vol. 23. N. 9. P. 1536–1543.
32. Chung H., Kang W., Kim J. et al. The clinical impact of [(18)F] FDG PET/CT for the management of recurrent endometrial cancer: correlation with clinical and histological findings // *Eur J Nucl Med Mo Imaging.* 2008. Vol. 35. N. 6. P. 1081–1088.
33. Kadkhodayan S., Shahriari S., Treglia G. et al. Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature // *Gynecol Oncol.* 2013. Vol. 128. N. 2. P. 397–404.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Глава 8. Предрак шейки матки

В.Е. Радзинский, Т.Н. Бебнева, В.И. Краснополянский, Н.В. Зароченцева, Л.И. Короленкова, О.И. Трушина

Коды по МКБ-10

N87 Дисплазия шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия), исключена карцинома in situ шейки матки (D06).

N87.0 Слабая цервикальная дисплазия.

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) I степени.
Низкая степень плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (LSIL).
N87.1 Умеренная цервикальная дисплазия, включена цервикальная интраэпителиальная неоплазия II степени (CIN II).
N87.2 Выраженная цервикальная дисплазия, не включенная в другие уточненные группы болезней, исключена цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени (CIN III) с и без указания на выраженную дисплазию и карциному in situ шейки матки (D06).
D06 Карцинома in situ шейки матки.
Включена: цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени с упоминанием или без упоминания о выраженной дисплазии.
Исключены: меланома in situ шейки матки (D03.5), тяжелая дисплазия шейки матки без других указаний (БДУ) (N87.2).
N87.9 Цервикальная дисплазия неуточненная.

Эпидемиология

Эпидемиологические данные относительно распространенности предраковых заболеваний шейки матки в РФ отсутствуют.

Классификация

Под действием вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска чаще всего развиваются плоскоэпителиальные поражения, редко — железистые. В зависимости от инициированной вирусом активности деления и накопления генетических аномалий стволовых клеток незрелые недифференцирующиеся клетки занимают от 1/3 толщины пласта при CIN I до II/III — при CIN II и до всей толщины эпителиального пласта при CIN III. Согласно гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1975), неопластические поражения шейки матки ранее классифицировали как дисплазию трех степеней — легкую, умеренную, тяжелую, и выделяли отдельно преинвазивный рак шейки матки.
В настоящее время используют классификацию Bethesda и среди ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных интраэпителиальных неоплазий гистологически выделяют три степени поражений — цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN):

- 1) CIN I (легкую дисплазию);
 - 2) CIN II (умеренную дисплазию);
 - 3) CIN III, включающую тяжелую дисплазию и преинвазивный рак (carcinoma in situ — CIS).
- С 2012 г., согласно рекомендациям ASCCP, по принципу пассивной или активной тактики ведения принято разделение плоскоклеточных интраэпителиальных неоплазий на две градации.

- 1. Поражения низкой степени тяжести, или легкие (low grade squamous intraepithelial lesion — LSIL). В LSIL шейки матки объединены состояния продуктивной папилломавирусной инфекции: койлоцитоз, кондиломы и CIN I (легкой дисплазии) с высокой вероятностью регрессии без исхода в более тяжелые поражения и возможностью консервативного ведения.
 - 2. Поражения высокой степени тяжести, или тяжелые (high grade squamous intraepithelial lesion — HSIL). В HSIL шейки матки объединены CIN II (умеренная дисплазия), CIN III (тяжелая дисплазия и преинвазивный рак — CIS). HSIL требуют неотсроченного хирургического, чаще всего эксцизионного, лечения. Исключение составили подростки и юные женщины до 24 лет, у которых рекомендуются применение прежней трехуровневой классификации цервикальной интраэпителиальной неоплазии — CIN I, II, III степени, а также выжидательная тактика при CIN II, которая обоснована тем, что вероятность регрессии CIN II высокая, а эксцизия может оказать негативное влияние на репродуктивную функцию в будущем.
- К облигатному предраку относятся лишь поражения тяжелой степени HSIL, включающие CIN II–III/CIS. Соотношение разных классификаций неопластических поражений шейки матки представлено в табл. 8.1.

Таблица 8.1. Соотношение классификаций неопластических поражений шейки матки

ВОЗ (1975)	CIN (Richart, 1968, утверждена Bethesda, 1988; 2015)	Папаниколау	Bethesda (2001; 2015)
Норма, изменения отсутствуют	Норма	Класс I	–
Незначительные клеточные изменения	Незначительные клеточные изменения	Класс II	Доброкачественные клеточные изменения: воспаление, признаки инфекций, реактивные, репаративные радиационные изменения
Плоскоклеточная атипия, полиморфные изменения (воспаление, инфекция и т.п.)	Плоскоклеточная атипия, полиморфные изменения (воспаление, инфекция и т.п.)	Класс II	ASC-US ASC-H AGUS
Папилломавирусные изменения (койлоцитоз)	Папилломавирусные изменения (койлоцитоз)	Класс II	LSIL
Дисплазия слабая	CIN I	Класс III	LSIL
Дисплазия умеренная	CIN II	Класс III	HSIL
Дисплазия тяжелая	CIN III	Класс III	HSIL
Преинвазивный рак / CIS	CIN III	Класс IV	HSIL
Аденокарцинома in situ	CGIN, AIS	Класс IV	AGC, AGC favor neoplastic
Инвазивный рак шейки матки	Инвазивный рак шейки матки	Класс V	Инвазивный рак шейки матки

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Этиология и патогенез

Основной причиной развития CIN (SIL), как и рака шейки матки, является ВПЧ, а именно его онкогенные штаммы (в основном 16 и 18 серотипы).

Вирус относится к роду А семейства Papovaviridea. По онкогенной активности различают ВПЧ низкой степени риска — ВПЧ 6, 11, 42, 43, 44; средней — ВПЧ 31, 33, 35, 51, 52, 58 и высокой — ВПЧ 16, 18, 45, 56 степени риска. Одним или более типами ВПЧ инфицировано не менее 50% взрослого населения, живущего активной половой жизнью. В 80% случаев генитальная ВПЧ-инфекция носит транзитный характер. ВПЧ-инфекция имеет высокую контагиозность; заражение при однократном половом контакте происходит примерно в 60% случаев.

Инфицирование вируса происходит через микроповреждения тканей. ВПЧ инфицирует стволовые клетки базального слоя, которые затем являются постоянным источником инфицирования эпителиальных клеток. Вирусы инфицируют делящиеся незрелые клетки базально-клеточного слоя, находящиеся близко к поверхности, что во многом объясняет частоту инфицирования шейки матки и нижней трети влагалища и вульвы.

Вирусная дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) включается в ядерный материал клетки хозяина. Интегрированная форма ВПЧ способна к злокачественной трансформации, поскольку вирусная ДНК начинает контролировать клеточный генетический материал для воспроизводства ВПЧ-кодированных белков. Интеграция ВПЧ высокого риска в клеточный геном хозяина усиливает продукцию двух онкопротеинов — E6 и E7, взаимодействующих с эндогенными

клеточными регуляторными белками, ведущими к дерегуляции цикла клеточной прогрессии, что является разрешающим моментом в формировании цервикальной неоплазии.

Инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ является необходимым, но не достаточным событием для развития предрака. Для формирования необратимой дисплазии необходимы следующие факторы: активная экспрессия генов E6 и E7, причем высокоонкогенных типов ВПЧ-16 и 18; индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16-ОН; индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая завершает процесс перерождения.

LSIL (ВПЧ, CIN I) характеризуется проявлением продуктивной вирусной инфекции и имеют доброкачественный характер. Многие CIN I отражают транзиторную вирусную инфекцию и в течение нескольких месяцев спонтанно регрессируют.

HSIL (CIN II и CIN III) — это поражения с высокой вероятностью интеграции вируса в геном клетки, являются следствием персистирующей инфекции онкогенными типами ВПЧ и признаны истинными предшественниками рака. Предрасполагающими факторами риска для развития предракового поражения могут быть: сексуальное поведение, нарушения клеточного и гуморального иммунитета, сопутствующие сексуально-трансмиссивные заболевания (гонорея, сифилис, герпес, трихомониаз, хламидиоз и т.д.), молодой возраст, курение, бактериальный вагиноз.

Клиническая картина

Течение бессимптомное, специфические жалобы отсутствуют.

О наличии предрака или начальной стадии рака шейки матки могут свидетельствовать результаты цитологического исследования.

Диагностика

Для своевременной диагностики предраковых заболеваний необходимо комплексное обследование больной, включающее выявление жалоб, сбор анамнеза, оценку общего статуса, осмотр влагалищной части шейки матки, бимануальное, бактериоскопическое и бактериологическое исследования. Однако наиболее важно проводить скрининг с использованием специальных методов исследования.

Основные методы исследования:

цитологическое исследование (Пап-тест);

ВПЧ-тестирование;

кольпоскопия;

биопсия с последующим гистологическим исследованием.

Цитологическое исследование

Цитологическое исследование шеечных мазков при дисплазии выявляет клетки с дискариозом — нарушением формы, размеров ядра, распределения хроматина, ядерно-цитоплазматического соотношения. В зависимости от выраженности различают три степени дискариоза — легкую, умеренную и тяжелую. При этом считается, что клеточные элементы с легким и умеренным дискариозом свойственны соответственно легкой и умеренной дисплазии, а с тяжелым дискариозом — тяжелой дисплазии и преинвазивной карциноме. Метод жидкостного исследования значительно повышает информативность цитологической картины.

Методика получения мазка. Шейку матки обнажают в «зеркалах», при наличии большого количества слизи ее аккуратно снимают ватным тампоном. Для традиционного мазка материал получают отдельно из эктоцервикса (влагалищной порции шейки матки) и эндоцервикса (цервикального канала) с помощью шпателя и эндоцервикальной щетки. Полученный материал тонким слоем наносят на чистое сухое предметное стекло и в зависимости от метода последующего окрашивания мазка высушивают на воздухе или обрабатывают специальным фиксатором. Подсушенный мазок маркируют. Для монослойного мазка (метод жидкостной цитологии) материал получают одновременно из влагалищной части шейки матки, зоны стыка (трансформации) и цервикального канала с помощью специальной щетки. Центральную часть щетки вводят в цервикальный канал, боковые щетинки при этом распределяются на влагалищной части шейки матки. Слегка надавливая в направлении шейки матки, поворачивают щетку по часовой стрелке 3–5 раз, что обеспечивает гарантированное получение достаточного количества клеточного материала. Съемную головку щетки вместе с собранным материалом помещают в вialу со стабилизирующим раствором.

Интерпретация результатов. Для оценки результатов цитологического исследования используется терминологическая система, разработанная в г. Бетесда (США) в 1988 г., в которую в дальнейшем вносились некоторые изменения (2001; 2015).

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

В классификации выделяют следующие виды **атипии клеток многослойного плоского эпителия**.

ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance, атипичные плоские клетки неясного значения).

ASC-H (atypical squamous cells, cannot exclude HSIL; атипичные плоские клетки, нельзя исключить HSIL).

LSIL.

HSIL.

Атипия железистых клеток

Атипичные эндоцервикальные клетки (без дополнительных характеристик, no otherwise specified, NOS).

Атипичные клетки эндометрия (NOS).

Атипичные железистые клетки (NOS).

Атипичные эндоцервикальные клетки, больше данных за неопластический процесс (favor neoplastic).

Атипичные железистые клетки, больше данных за неопластический процесс (favor neoplastic).

Эндоцервикальная аденокарцинома in situ.

Аденокарцинома:

эндоцервикальная;

эндометриальная;

внематочная;

иное (NOS).

Железистые поражения встречаются значительно реже, чем плоскоэпителиальные.

Согласно последнему пересмотру классификации Bethesda, в 2014 г. изменен алгоритм дообследования при ASC (ASC-US, ASC-H) — однозначно рекомендовано немедленное ВПЧ-тестирование, а не повторные цитологические исследования через 6 и 12 мес. Отмечено, что целью скрининга является HSIL. Для трактовки сомнительных результатов цитологического исследования рекомендовано двойное окрашивание на p16/Ki67.

При отсутствии клеток эндоцервикального эпителия и метапластических клеток из зоны трансформации, даже при достаточном количестве сохранных клеток плоского эпителия и небольшой примеси крови и слизи мазок оценивается как «недостаточно адекватный». Неадекватным считается препарат с толстым слоем материала, содержащий мало сохранных эпителиальных клеток с преобладанием элементов крови или воспаления. В этих ситуациях жидкостная цитология имеет несомненные преимущества, так как позволяет выделить только эпителиальные клетки, получить однослойный их препарат и стандартизировать мазки.

Жидкостная цитология. Жидкостный метод при одинаковой чувствительности обеспечивает более высокую информативность исследования по сравнению с традиционной цитологией за счет почти десятикратного уменьшения числа неинформативных препаратов. Весь собранный в щетке материал поступает для исследования без частичной утраты его «в корзину», исключается загрязненность мазков элементами крови и воспаления. Отсутствие в тонкослойных стандартизованных препаратах нагромождения клеток облегчает их визуализацию и трактовку.

Иммуноцитохимическое исследование. В настоящее время в цервикальной цитологии наиболее часто используют одновременное качественное определение белков p16 и Ki-67 иммуноцитохимическим методом в цитологических препаратах. P16 — клеточный белок, играющий важную роль в регуляции нормального клеточного деления (ген опухолевой супрессии). Ki67 — маркер пролиферации.

В каких случаях следует прибегать к иммуноцитологическому исследованию?

Одновременное определение p16 и Ki-67 позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью выявить женщин с CIN высокой степени среди:

женщин, проходящих скрининговое обследование (при использовании этого теста в качестве дополнения к обычному Пап-тесту);

женщин, у которых результаты Пап-теста были классифицированы как плоскоклеточная атипия неопределенной значимости (ASC-US) или плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL);

женщин с отрицательными результатами Пап-теста (NILM) и положительными результатами теста на ВПЧ.

ВПЧ-тестирование

Риск развития предрака и рака шейки матки имеют только женщины с персистенцией ВПЧ высокого онкогенного риска, поэтому тестирование на ВПЧ является важнейшим высокоэффективным инструментом скрининга.

Современный цервикальный скрининг включает **ВПЧ-тестирование на разных этапах, так как отрицательный тест позволяет исключить наличие CIN II–III.**

Часто используемые за рубежом в скрининге и диагностике тесты на ВПЧ высокого канцерогенного риска при сравнении с цитологическим методом имеют много большую чувствительность (94,6–97,3% против 55–74% при цитологии) и близкую к 100% прогностическую ценность отрицательного результата, хотя и меньшую специфичность для выявления CIN тяжелой степени. В связи с этим для сортировки женщин с сомнительными результатами цитологических мазков ВПЧ-тестирование теперь обязательно и заменило повторное цитологическое исследование. Многие скрининговые программы в странах с высоким уровнем доходов основаны на ВПЧ-тестировании в первом этапе или котестировании — одновременном тесте на ВПЧ высокого канцерогенного риска и цитологическом исследовании.

Использование ВПЧ-тестирования в первом этапе позволяет выявлять на 30–50% больше предраковых поражений по сравнению с только цитологическим скринингом и увеличить межскрининговый промежуток до 5 лет.

Виды тестов на ВПЧ.

1. Тесты, основанные на выявлении ДНК ВПЧ.

ВПЧ Digene-Тест® — полуколичественный метод выявления специфических фрагментов ДНК вируса папилломы человека, метод «гибридного захвата» (Hybrid-Capture 2 DNA). Дает возможность дифференцировать 2 группы генотипов вируса — высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) и низкого онкориска (6, 11, 42, 43, 44).

Технология ВПЧ Digene-тест® заключается в уникальном способе связывания вирусной ДНК с РНК-зондом, захвате полученного гибрида моноклональными антителами и хемилюминесцентной детекции образуемых комплексов. Прогностическая ценность метода — 99%, чувствительность — свыше 95%. Это единственный в мире тест на ВПЧ, одобренный FDA.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Hybrid-Capture 2 DNA HPV HR Quiagen. Полуколичественный тест Hybrid-Capture 2 DNA HPV HR (HC2, Quiagen, Нидерланды) определяет только клинически значимые концентрации 13 типов ВПЧ высокого канцерогенного риска — вирусную нагрузку в клеточном субстрате, полученном из зоны трансформации и крипт канала. Тест основан на гибридизации ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска с зондом рибонуклеиновой кислоты (РНК).

Положительными считаются значения более 1 относительных световых единиц (relative light units, RLU), однако, по мнению исследовательской группы Н. Kitchen в скрининге (исследование ARTISTIC, 2014), порог в 2 RLU клинически более оправдан в связи с лучшим балансом между чувствительностью и специфичностью. Специально заниженная чувствительность HC2 «отсекает» пациенток с разрешившейся папилломавирусной инфекцией и (или) малыми концентрациями вируса без риска CIN тяжелой степени.

Roche cobas HPV. Тест cobas HPV (Roche Diagnostics, Швейцария) представляет собой качественный ПЦР-тест с детекцией в режиме реального времени для обнаружения 14 типов ВПЧ ВКР. Один тест позволяет получить сразу три результата: наличие ВПЧ 16-го типа, наличие ВПЧ 18-го типа, а также наличие 12 других типов ВПЧ ВКР из группы (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), выделяя женщин с 16-м или 18-м типом ВПЧ как имеющих больший риск CIN и подлежащих немедленной кольпоскопии даже при отсутствии аномалий в цитологических мазках. Ведь с генотипами ВПЧ 16 и 18 связано более 70% случаев рака шейки матки. В тесте cobas HPV предусмотрен внутренний контроль по гену бета-глобина для оценки наличия достаточного количества цервикальных клеток в образце. Алгоритм обсчета результатов теста основан на анализе нескольких десятков тысяч образцов с известной степенью неоплазии шейки матки, поэтому тест направлен на выявление именно клинически значимой концентрации вируса. Чувствительность теста cobas HPV по выявлению поражений шейки матки высокой степени (CINIII и более) составляет более 90%. В исследовании ATHENA, в котором участвовали более 40 тысяч женщин, было показано, что использование для скрининга теста cobas HPV выявило на 72% больше женщин, имеющих поражения шейки матки высокой степени (CINIII и более), чем цитологическое исследование.

Abbott RealTime High Risk HPV. ВПЧ-тест Abbott RealTime (Abbott Molecular, Германия) представляет собой качественный тест ПЦР в режиме реального времени для обнаружения 14 генотипов ВПЧ высокого риска в клинически значимой концентрации вируса в образцах, полученных как в специализированных пробирках, так и во флаконах для жидкостной цитологии. Тест отдельно генотипирует ВПЧ-16 и ВПЧ-18 и группу остальных типов высокого риска (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) для выбора наиболее эффективной тактики ведения пациентки.

РеалБест ДНК ВПЧ ВКР. ВПЧ-тесты российской компании «Вектор-Бест» существуют как в качественном, так и в количественном варианте, проводятся методом ПЦР в режиме реального времени. С помощью этих тестов определяется генотип 12 типов вирусов высокого риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59).

BD HPV. BD HPV-тест (BD Diagnostics, США) представляет собой полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени, определяющую 14 типов ВПЧ высокого канцерогенного риска. По отдельности генотипируются 16, 18, 31, 45, 51, 52 и 59 типы, остальные типы ВПЧ высокого канцерогенного риска определяются в двух группах: 33, 56, 58, 66 и 35, 39, 68, так как эти группы сопряжены с разными рисками тяжелых CIN.

2. Тесты на основе обнаружения РНК ВПЧ.

PreTect HPV-Proofer. PreTect HPV-Proofer (PreTect AS, Норвегия) — тест для изотермической амплификации мРНК E6/E7 пяти типов ВПЧ высокого риска (16, 18, 31, 33 и 45) в режиме реального времени с использованием собственных

наборов праймеров.

Aptima (Gen-Probe). Aptima (Gen-Probe, Hologic, США) основан на целевом захвате и гибридизации мРНК Е7 для выявления экспрессии мРНК 14 типов ВПЧ высокого канцерогенного риска. По отдельности генотипируются 16, 31, 33 типы, а также группа из 18 и 45 типов вируса.

Высокая чувствительность и прогностическая ценность негативного результата определяют целесообразность применения ВПЧ-тестирования в скрининге рака шейки матки, так как отрицательный ВПЧ-тест исключает развитие рака шейки матки на ближайшие 3–5 лет.

ВПЧ-тестирование имеет исключительное значение для ранней диагностики предрака во всех клинических ситуациях: подозрении на CIN при аномальных кольпоскопических картинах, сомнительных результатах цитологического исследования и просто с целью исключения инфицирования ВПЧ высокого канцерогенного риска и определения принадлежности конкретной пациентки к группе риска развития CIN.

При положительном результате ВПЧ высокого канцерогенного риска целесообразен ежегодный контроль цитологического исследования и ВПЧ-теста, который может обнаружить элиминацию вируса. После получения отрицательного результата интервал обследования можно увеличить до 3–5 лет.

Совершенно необходимо ВПЧ-тестирование для оценки эффективности лечения CIN, так как отрицательный результат теста свидетельствует о радикальности выполненной эксцизии или деструкции.

Кольпоскопическое исследование

Кольпоскопическая диагностика диспластических изменений шейки матки встречает определенные трудности в силу низкой специфичности и воспроизводимости кольпоскопии.

Основная задача кольпоскопии — определить наличие поражения, его локализацию, размеры, указать место и способ биопсии, выбрать метод лечения.

Результаты кольпоскопии описываются согласно **кольпоскопической классификации IFCPSC**, принятой Международной федерацией по цервикальной патологии и кольпоскопии в 2011 г. (уровень доказательности IIIC).

Общие положения.

Адекватная/неадекватная кольпоскопия — затрудненный осмотр по причине: воспаление, кровотечение, рубцы.

Сквамозно-цилиндрический стык визуализируется: полностью, частично, не визуализируется.

Зона трансформации: типы 1, 2, 3.

Нормальные кольпоскопические картины.

Оригинальный сквамозный эпителий:

зрелый;

атрофический.

Цилиндрический эпителий:

эктопия.

Метапластический сквамозный эпителий:

наботовы кисты;

открытые железы.

Децидуоз при беременности.

Абнормальные кольпоскопические картины.

Общие принципы.

Локализация поражения:

внутри или вне зоны трансформации;

по условному циферблату.

Размер поражения:

цервикальные квадранты, занятые поражением;

процент поражения цервикса.

Степень 1 (слабовыраженные изменения).

Тонкий ацето-белый эпителий.

Неровная, географическая граница.

Нежная мозаика.

Нежная пунктация.

Степень 2 (выраженные изменения).

Плотный ацето-белый эпителий.

Быстрое побеление.

Открытые железы (крипты) с ободком.

Грубая мозаика.

Грубая пунктация.

Четкая граница.

Признак внутренней границы.

Признак гребня.

Неспецифические признаки.

Лейкоплакия (кератоз, гиперкератоз).

Эрозия.

Окрашивание Люголем[♦] (тест Шиллера): окрашивается/не окрашивается.

Подозрение на инвазию.

Атипические сосуды.

Дополнительные признаки: хрупкие сосуды, неровная поверхность, экзофитное поражение, некроз, изъязвление (некротическое), опухоль/макроскопическое новообразование.

Другие кольпоскопические картины.

Врожденная зона трансформации.

Кондилома.

Полип (эктоцервикальный, эндоцервикальный).

Воспаление.

Стеноз.

Врожденные аномалии.

Постлечебные изменения.

Эндометриоз.

Первое, что врач должен сделать, — это определить зону трансформации. Зона трансформации — это область преобразования слизистой шейки матки на месте стыка многослойного плоского и железистого эпителия. Зона трансформации имеет большое клиническое значение, поскольку именно в ней возникает более 90% случаев рака шейки матки. В связи с этим различают 3 типа зоны трансформации.

Важно знать, что манипуляции на шейке матки (абляция, биопсия, эксцизия, конизация) выполняются в зависимости от типа зоны трансформации.

Зона трансформации 1 типа — это кольпоскопическая картина, при которой область преобразования находится на наружной части шейки матки и видна полностью на 100%, четко определяется внутренняя граница с железистым эпителием и внешняя с многослойным плоским. В этом случае можно адекватно оценить изменения и, в случае необходимости, взять материал на гистологическое исследование (рис. 8.1).

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Зона трансформации 2 типа — это кольпоскопическая картина, при которой область преобразования находится вблизи наружного зева, но частично скрыта в цервикальном канале. Адекватно оценить такую картину сложно, так как наиболее измененные участки могут быть не видны и пропущены. Для исследования в этом случае используются цервикальные расширители. Задача заключается в том, чтобы открыть канал, не повредив эпителий. Данный тип зоны трансформации самый частый (рис. 8.2).

Зона трансформации 3 типа — это кольпоскопическая картина, при которой область преобразования находится глубоко в цервикальном канале и оценить ее не представляется возможным. Кольпоскопия в этом случае считается неудовлетворительной. Достоверность кольпоскопии в такой ситуации незначительна (рис. 8.3).

На дисплазию указывает зона атипичной трансформации (англ. — atypical transformation zone). В это понятие включаются различные сочетания кольпоскопических картин атипичного эпителия.

LSIL характеризуются тонким ацето-белым эпителием с нечеткими, неровными краями, нежной мозаикой, нежной пунктацией, неравномерным прокрашиванием раствором Люголя (рис. 8.4).

HSIL кольпоскопически представлены плотным ацето-белым эпителием с четкими ровными краями, грубой пунктацией, грубой мозаикой (рис. 8.5). Эти поражения всегда йоднегативны. Наличие атипических сосудов, хрупкого эпителия, некротических участков и изъязвлений позволяет заподозрить инвазивный рак.

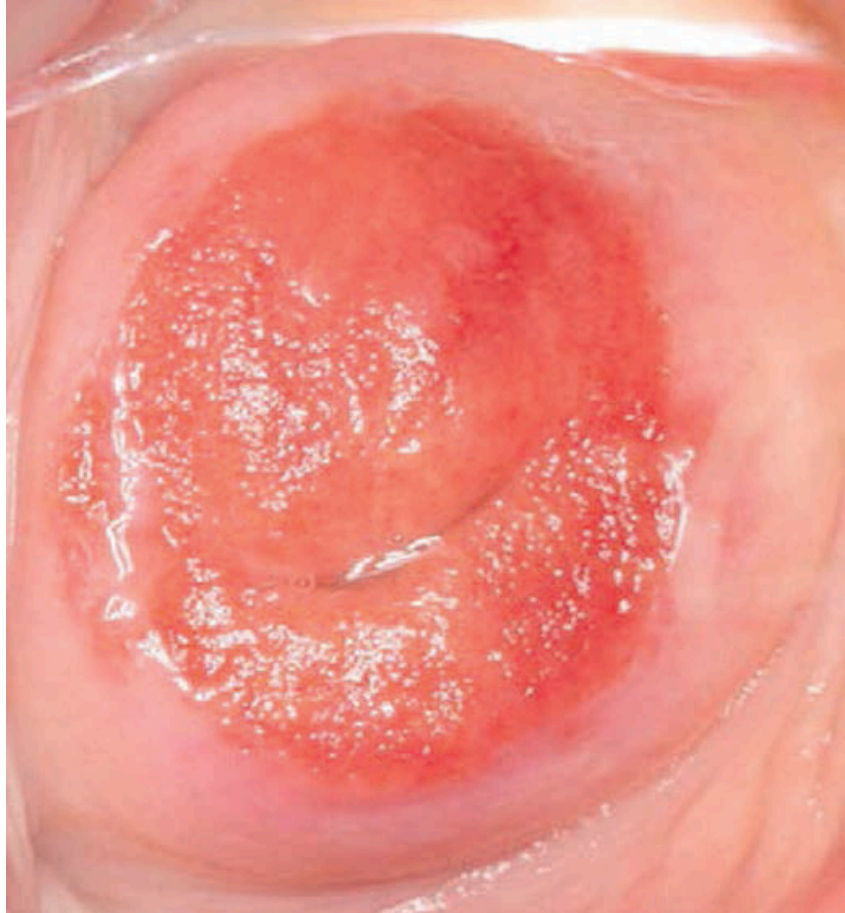


Рис. 8.1. Зона трансформации 1 типа

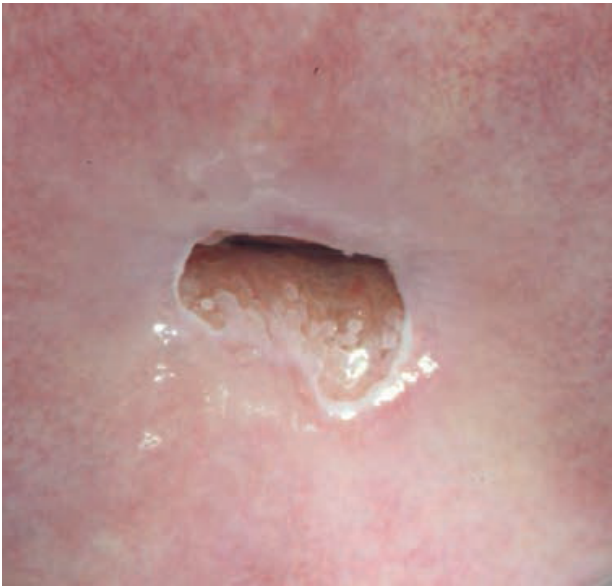


Рис. 8.2. Зона трансформации 2 типа



Рис. 8.3. Зона трансформации 3 типа



Рис. 8.4. Кольпоскопическая картина соответствует LSIL

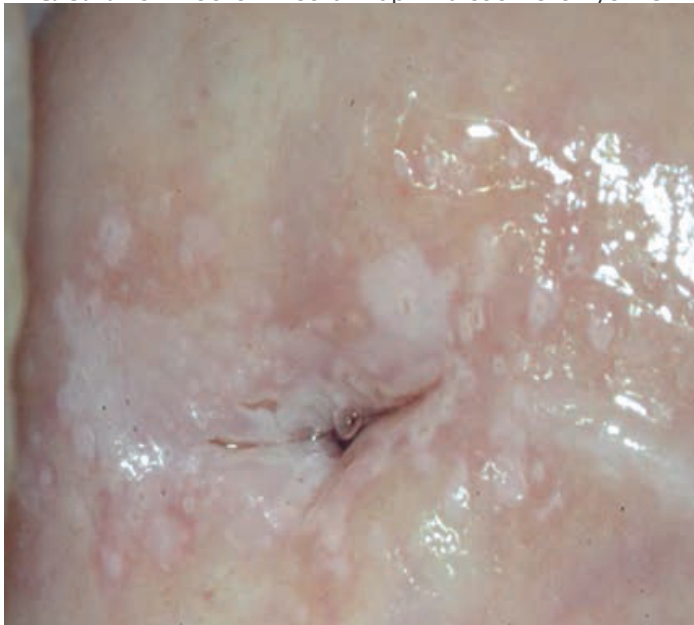


Рис. 8.5. Кольпоскопическая картина соответствует тяжелым плоскоклеточным внутриэпителиальным повреждениям (HSIL)

Для диагностики предраковых состояний шейки матки может быть применена и кольпомикроскопия, при которой используется большее разрешение оптических линз.

Биопсия

Биопсия прицельная (биопсийными щипцами) или расширенная (петлевая эксцизия зоны трансформации/электроконизация) всегда должны выполняться под контролем кольпоскопа. Выбор метода биопсии зависит от степени тяжести поражения, типа зоны трансформации и возраста пациентки. Гистологическое исследование завершает диагностику заболевания шейки матки.

Прицельная биопсия

Наиболее распространена прицельная биопсия, чувствительность и специфичность которой при CIN II и III составляет 80,1 и 63,4% соответственно. Прицельная биопсия не является точным инструментом диагностики, так как биоптат является небольшим участком в пределах зоны поражения и не всегда отражает его истинную тяжесть и эффективность ее ограничена, особенно при наличии зоны трансформации 3-го и иногда 2-го типа у пациенток старше 30 лет.

Прицельная биопсия допустима у молодых пациенток с зоной трансформации 1-го — типа и реже — у пациенток старшего возраста при четкой визуализации стыка.

Биопсия выполняется под контролем кольпоскопии, и должно быть взято 2 или более биоптатов (уровень доказательности IA). Для увеличения адекватности ограниченных биопсий выполняют также слепые случайные (случайные) биопсии из переходной зоны. Подобный подход увеличивает процент диагностированных CIN III+ на 20,7%, при этом все же 27,8% CIN III+ пропускаются и обнаруживаются в материале после выполнения петлевой эксцизии.

Петлевая электроэксцизионная процедура

Петлевая электроэксцизионная процедура — это иссечение аномальной ткани тонкими проволоочными петлями различных размеров и форм с захватом части цервикального канала.

Самым главным достоинством данной методики является возможность тотальной гистологической оценки всего удаленного образца. Она достаточно проста и доступна в любом лечебном учреждении.

Преимущества петлевой электроэксцизионной процедуры:

- адекватный образец для гистологического исследования;
- возможность определить скрытую инвазию и вовлеченность крипт;
- оценить глубину поражения;
- оценка краев резекции и прогноз остаточного поражения;
- высокая вероятность полного излечения.

Техника выполнения петлевой электроэксцизионной процедуры. Процедуру можно выполнять с интрацервикальной анестезией 2% раствором лидокаина. Желательно использовать зеркала из токонепроводящего материала с каналом для эвакуации дыма. Проводят кольпоскопию и устанавливают границы очага. Размер и форму петли (активный электрод) подбирают соответственно поражению. Под ягодицы устанавливают неактивный электрод. Устанавливают мощность тока 35–55 Вт. После удаления патологического участка кровоточащие сосуды коагулируют шаровидным электродом при мощности тока около 60 Вт. При эпителиальном поражении в цервикальном канале выскабливается остаток эпителия цервикального канала (ЦК).

Также эндоцервикальный кюретаж должен быть выполнен при наличии 3 типа зоны трансформации в случае, если в мазках — атипичные клетки железистого эпителия (AGC), и у женщин более чем 45 лет (уровень доказательности IIB).

Лечение

Для удаления патологически измененной ткани используют методы абляции (электро/радио-, крио-, лазер-) и эксцизии (электро/радио-, ножевая). Выбор конкретного метода зависит от тяжести поражения, типа зоны трансформации, возраста пациентки, желания планировать беременность, данных анамнеза.

Абляцию целесообразно проводить молодым женщинам (до 30 лет) с зоной трансформации 1-го типа, морфологическим диагнозом CIN I–II.

Абляция противопоказана, если зона трансформации полностью не визуализируется (3-го типа), при наличии рецидивирующего поражения, подозрении на железистое поражение, расхождении данных Пап-теста и биопсии. Для лечения HSIL предпочтение отдают эксцизионным манипуляциям, так как они, в отличие от деструкции, дают возможность гистологической оценки всей атипической зоны трансформации, которая позволяет обнаружить или исключить скрытую инвазию, вовлеченность крипт, оценить глубину поражения и состояние краев резекции, а также правильность заключения кольпоскопии.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Наиболее распространенным методом диагностики и лечения CIN является **эксцизия** не только аномального эпителия, но и всей зоны трансформации с переходной зоной — LEEP/LLETZ. Эксцизию следует проводить под кольпоскопическим контролем, незамедлительно при подозрении на тяжелые CIN, часто без предварительной биопсии при кольпоскопически и цитологически очевидных HSIL. Чаще всего процедура осуществляется с помощью радиоволновых хирургических высокочастотных аппаратов, которые позволяют избежать коагуляционных артефактов удаленного материала. В РФ наиболее часто используются различные модели аппаратов ФОТЕК и Сургитрон.

Конизация шейки матки предполагает максимальный объем изъятия зоны трансформации и представляет собой более глубокое иссечение зоны трансформации с удалением расположенных выше переходной зоны эндоцервикальных крипт — их наиболее поражаемой части, прилежащей к каналу, по ходу нижней его половины (рис. 8.6). Конизация служит одновременно и диагностическим, и терапевтическим мероприятием.

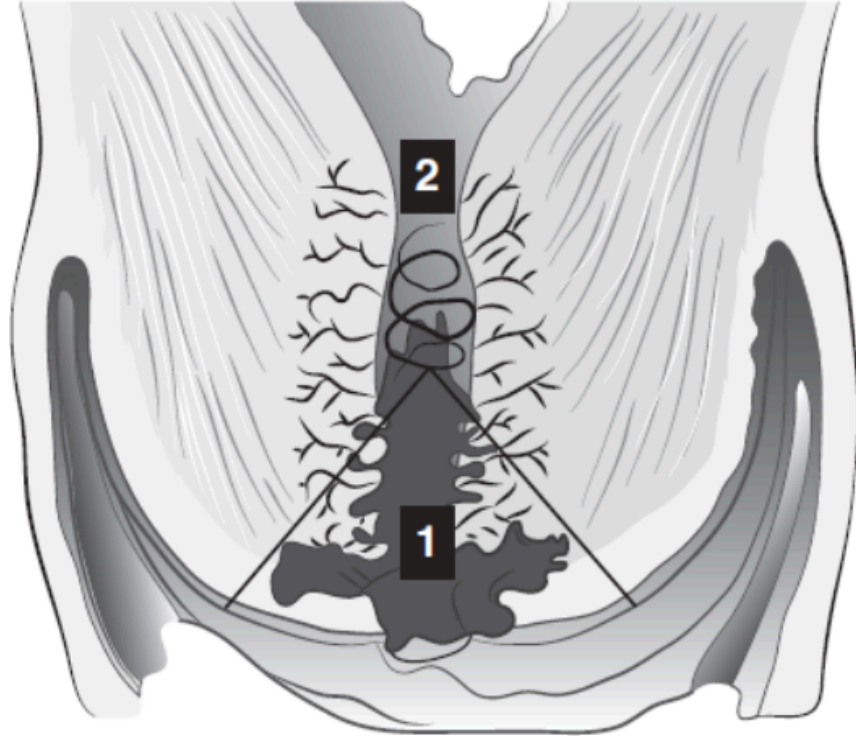


Рис. 8.6. Конизация с удалением значительно большего количества эндоцервикальных крипт выше переходной зоны: 1 — зона трансформации; 2 — цервикальный канал

В зависимости от метода, конизация может быть электрохирургической высокочастотной, диатермоэлектрокоагуляционной, ножевой или лазерной. Лазерные и диатермоконизации используются реже из-за повышенного риска обугливания краев резекции и утраты эпителия. Ножевая конизация сопряжена с большим риском кровотечения и стеноза цервикального канала.

Электрохирургическая высокочастотная конизация является самым удобным, технически простым и дешевым методом диагностики и лечения, который можно проводить под местной интра- или парацервикальной анестезией в

амбулаторных условиях. Осложнения крайне редки, непосредственные и отсроченные кровотечения наблюдаются в 1,7% случаев и могут быть остановлены тампонированием или наложением швов.

Выскабливание канала после изъятия конуса рекомендуется выполнять всем больным, так как это увеличивает диагностическую ценность операции, информируя о глубине процесса, и может повлиять на выбор тактики.

Присутствие в соскобе эндоцервикса CIN следует трактовать как положительный эндоцервикальный край, но только если выскабливание выполняют после изъятия конуса, так как в этом случае можно понять, не остались ли участки CIN в остатке шейки матки выше иссеченного конуса.

Конизация увеличивает риск преждевременных родов и рождения маловесных детей. По данным метаанализа M. Kurgiou и соавт. (2016), риск преждевременных родов (в сроке гестации менее 37 нед) после конизации по поводу CIN в 2 раза выше, чем в общей популяции (10,7 против 5,4%). Вероятность перинатальных осложнений зависит от объема изымаемого конуса, поэтому надо стремиться к сохранению ткани шейки матки, участвующей в закрывающей функции, но не участвующей в формировании неопластического процесса. Учитывая, что у большинства больных фертильного возраста экзо- и эндоцервикальные крипты вовлекаются в неопластический процесс на глубину до 5 мм и высоту до 1,5–2,0 см, необходимо избегать широкого конусовидного иссечения электродом-«парусом» № 3 и, тем более, ампутации влагалищной части шейки матки. У пожилых больных возможно более высокое поражение крипт — до 3–4 см.

Критерии эффективности экцизии. Неблагоприятными факторами неизлеченности и прогноза являются положительные края резекции или наличие CIN в последующем соскобе, а также сохранившаяся вирусная нагрузка в клинически значимых концентрациях. Неизлеченность чаще всего диагностируется на первом году наблюдения, рецидивы — в более поздние сроки.

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений отсутствует.

Фотодинамическая терапия ВПЧ-ассоциированного предрака и начального рака шейки матки. В качестве одного из минимальных органосохраняющих методов лечения предрака и начального рака шейки матки может рассматриваться фотодинамическая терапия (ФДТ). Механизм действия основан на способности ряда лекарственных препаратов — фотосенсибилизаторов накапливаться в опухолевой ткани и при взаимодействии с излучением света определенной длины волны инициировать за счет серии фотофизических процессов повреждение и/или разрушение структур опухоли. Основными мишенями фотодинамического воздействия являются опухолевые клетки, микрососудистая сеть опухоли и окружающей стромы, инфильтрирующие опухоль клеточные элементы иммунной системы организма. Одновременно с противоопухолевым эффектом лечения ФДТ обладает и противовирусным воздействием, обусловленным селективным накоплением фотосенсибилизатора в клетках, инфицированных ВПЧ, с последующим их прямым фототоксическим разрушением.

В лечении предрака и начального рака шейки матки (1A1) используют фотосенсибилизатор различных групп фармпрепаратов.

Фотогем — производное гематопорфирина, доза препарата — 3,0 мг/кг, длина волны излучения — 630 нм, введение внутривенное, время экспозиции — 48 ч, плотность энергии — 150–200 Дж/см², мощность энергии — 150–250 мВт/см².

Фотосенс[♦] (гидроксид алюминия трисульфоталлоцианин) — синтетический порфирин из группы фталоцианинов, доза препарата — 0,3 мг/кг, длина волны излучения — 670 нм, введение внутривенное, время экспозиции — 24 ч, плотность энергии — 100–150 Дж/см², мощность энергии — 150–250 мВт/см².

Аласенс[♦] (аминолевулиновая кислота) — действующее вещество — 5-аминолевулиновая кислота, доза препарата — 0,1 мг/см², длина волны излучения — 635 нм, введение аппликационное, время экспозиции — 4–6 ч, плотность энергии — 150 Дж/см², плотность мощности — 150–250 мВт/см².

Радахлорин[♦] — модифицированная природная смесь хлоринов из микроводоросли рода *Spirulina*, около 70–90% которых составляет хлорин E6, доза препарата — 1,0–1,2 мг/кг, длина волны излучения — 662±3 нм, введение внутривенное и аппликационное, время экспозиции — 3 ч, плотность энергии — 200 Дж/см², плотность мощности на выходе — 1500 Вт/см².

Фотодитазин[♦] (димеглюмин хлорин E₆) — диметилглюкаминная соль хлорина E₆ — 50 мг, доза препарата — 1 мг/кг, длина волны излучения — 661–662 нм, введение внутривенное, время экспозиции — 1,5–2,0 ч, плотность энергии — 150 Дж/см² при плотности мощности 150–300 мВт/см².

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

При отборе пациенток для выполнения ФДТ шейки матки необходима комплексная оценка результатов исследования, следует придерживаться следующих критериев:

- 1) возраст пациенток старше 18 лет;
- 2) морфологическая верификация CIN III (дисплазия 3-й стадии, карцинома in situ);
- 3) молекулярно-биологическая идентификация ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска методами качественной (полимеразной цепной реакции) и количественной детекции (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, Hybrid Capture II — Дайджест-тест, конкурентная полимеразная цепная реакция);
- 4) гистологический вариант — плоскоклеточный рак, G I;
- 5) сохраненная функция печени и почек.

При отборе пациенток для лечения следует исключить сопутствующую тяжелую гинекологическую и негинекологическую патологию, учитывать возможность пациентки соблюдать длительный световой режим: ношение солнцезащитных очков и ограничение пребывания на солнце в дневное время (особенно в солнечную погоду), использование солнцезащитных мазей, прием антиоксидантных препаратов.

Сеанс ФДТ шейки матки начинают с облучения цервикального канала вдоль всей его протяженности, используя гибкий кварцевый моноволоконный световод с цилиндрическим диффузором длиной до 3 см, дающим матрицу света на 360%. Фотодинамическое воздействие на всю площадь влагалищной порции шейки матки проводят дистанционно, применяя световод с линзой диаметром 1,0–1,5 см, подведенный строго перпендикулярно к поверхности органа на расстоянии до 0,5 см. Используют полипозиционную методику ФДТ, когда облучение начинают с области маточного зева одним полем со световым пятном диаметром от 1,0 до 1,5 см с последующим его перемещением вдоль всей поверхности шейки с перекрытием соседних полей на 0,3–0,4 см, захватывая здоровые ткани на 0,3–0,5 см и своды влагалища (рис. 8.7).

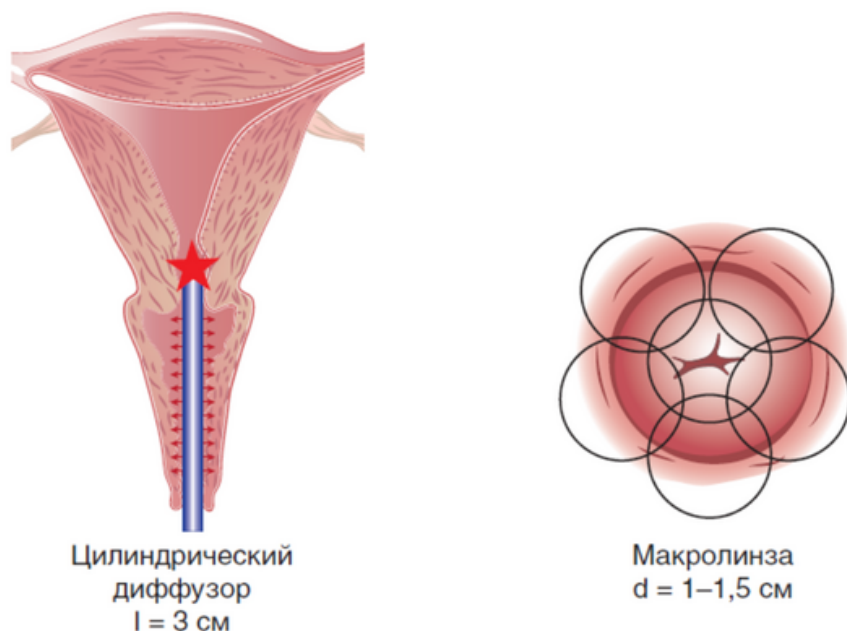


Рис. 8.7. Методика фотодинамической терапии шейки матки

После первичного лечения предопухолевой и начальной опухолевой патологии шейки матки у вирус-положительных женщин методами хирургической конизации (ножевая, лазерная, электро- и радиоволновая) показана ФДТ культи шейки матки с целью эрадикации персистирующей ДНК ВПЧ и профилактики ВПЧ-ассоциированных рецидивов. Интервал времени между двумя методами лечения зависит от сроков эпителизации в зоне лечения и составляет в среднем 3–4 нед. Критериями включения являются: возраст пациенток старше 18 лет; морфологическая верификация CIN III, рак шейки матки 1A1 стадии в удаленном конусе шейки матки; гистологический вариант — плоскоклеточный рак; молекулярно-биологическая идентификация ДНК ВПЧ до начала первичного лечения; сохраненная функция печени и почек.

ФДТ культи шейки матки проводят, используя гибкий моноволоконный кварцевый световод с цилиндрическим диффузором длиной 1,0 см, соответствующим протяженности эндоцервикса. Фотодинамическое воздействие на культю шейки матки выполняют дистанционно, применяя световод с линзой диаметром 1,5–2,0 см, подведенный перпендикулярно к органу на расстоянии до 0,5 см. Используют полипозиционную методику облучения, начиная с области маточного зева с обязательным перекрытием края каждого предыдущего светового пятна и широким захватом сводов влагалища с верхней третью его стенок (рис. 8.8).

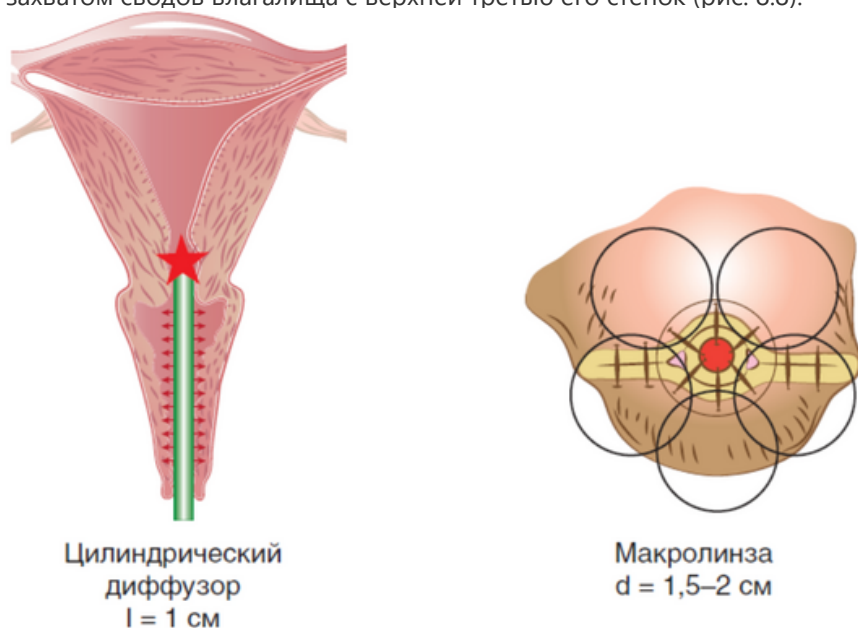


Рис. 8.8. Методика фотодинамической терапии культи шейки матки

Разработанный методологический подход к первичному лечению ВПЧ-ассоциированной предопухолевой и начальной опухолевой патологии шейки матки и на втором этапе противовирусного лечения позволяет достичь полной регрессии в 94% наблюдений и элиминации генитальных типов ВПЧ у 95,6% женщин.

Наблюдение после ФДТ шейки и культи шейки матки включает в себя: осмотр в зеркалах после завершения процессов эпителизации в области фотодинамического воздействия (1,5–2, 0 мес); цитологическое исследование и расширенную кольпоскопию каждые 3 мес в течение первого года наблюдения. В течение последующего года интервалы между обследованиями могут быть увеличены до 6 мес, далее обследование проводится 1 раз в год. В случае частичной регрессии CIN III или полной эрадикации ВПЧ показан второй сеанс ФДТ с последующей оценкой противоопухолевой и противовирусной эффективности лечения.

ФДТ может быть рекомендована с противовирусной целью во втором этапе лечения после ножевой ампуляции, лазерной, электро- и радиоволновой конусовидной эксцизии шейки матки, а также, как альтернативный, диатермо- и радиокоагуляции, криодеструкции, лазерной вапоризации метод лечения цервикальной папилломавирусной инфекции. Такой подход к лечению сокращает продолжительность противовирусной терапии и значительно снижает экономические затраты по сравнению со стандартными терапевтическими методами лечения.

В течение 1,0–1,5 лет после лечения с противозачаточной целью показано применение гормональных и барьерных методов контрацепции. Планирование беременности разрешается только после констатации факта излечения основного заболевания и полной эрадикации ДНК ВПЧ. При отсутствии акушерской патологии роды возможны через естественные родовые пути.

Таким образом, ФДТ можно рассматривать как «минимальный вариант» органосберегающего лечения предопухолевой и начальной опухолевой патологии шейки матки с сохранением анатомо-функциональной целостности органа, менструальной функции и фертильности, что немаловажно у женщин репродуктивного возраста. ФДТ культи шейки матки обеспечивает выраженный противовирусный эффект, что может служить профилактикой вирус-ассоциированных рецидивов заболевания.

Дальнейшее ведение и наблюдение

После лечения требуется контроль — повторное цитологическое, кольпоскопическое исследование и ВПЧ-тест через 6 и 12 мес после операции.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

С диспансерного учета пациентку можно снять только при условии получения двух последовательных негативных результатов комбинированного тестирования (ПАП-тест и ВПЧ-тест). В дальнейшем пациенток переводят на ежегодный скрининг.

Рецидивы

Лечение CIN в целом успешно, вместе с тем число рецидивных поражений колеблется от 5 до 16%. Рецидивы, как правило, диагностируют в течение первого года после лечения.

Факторы риска неэффективности лечения

Неполное удаление патологического очага. Особенно часто это происходит при вовлечении в патологический процесс эндоцервикального края в случае использования эксцизионных техник лечения.

Наличие множественных очагов.

Неспособность точно определить тяжесть заболевания недостаточно опытным кольпоскопистом.

Неадекватный выбор метода лечения.

Технические сложности во время операции — неадекватный доступ или сильное кровотечение приводят к техническим проблемам, которые отрицательно влияют на результат лечения.

Предиктором к рецидивам предраковых поражений является положительный ВПЧ-тест.

Прогноз

При эффективном лечении прогноз благоприятный.

Первичная профилактика. вакцинация против инфекции, вызванной вирусом папилломы человека

Рак шейки матки представляет собой позднее и редко встречающееся осложнение персистирующей ВПЧ-инфекции, которая Международным агентством по исследованиям в области рака (IARC) признана этиологическим фактором цервикального канцерогенеза. Идентифицировано более 100 различных типов ВПЧ, среди которых потенциально к развитию РШМ могут приводить 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35-й типы, относящиеся к группе высокого онкологического риска и обнаруживаемые в 95–100% случаев преинвазивных и инвазивных стадий РШМ. Наибольшим злокачественным потенциалом характеризуются 16-й и 18-й типы, ответственные более чем за 70% случаев цервикального рака. Следовательно, РШМ следует рассматривать как заболевание инфекционной природы, вакцино-управляемое, которое можно контролировать и предотвращать.

Выделение высокоонкогенных типоспецифических вирусов, ответственных за возникновение CIN I–III, преинвазивного и инвазивного РШМ, позволило создать инновационные профилактические вакцинные препараты против ВПЧ, эффективные в отношении большинства штаммов вируса, обладающих онкогенным потенциалом, среди которых следует особо выделить ВПЧ 16-го и 18-го типов.

Вакцины получены путем использования рекомбинантных технологий из очищенных капсидных белков L1, которые путем самосборки образуют ВПЧ-типоспецифические пустые оболочки или вирусоподобные частицы. Вакцины рекомбинантные, не содержат ни живых биологических продуктов, ни вирусных дезоксирибонуклеиновых кислот, относятся к рекомбинантным и, следовательно, безопасны в отношении заражения.

Принципы вакцинации базируются на двух главных характеристиках адаптивного иммунитета: специфичности и клеточной памяти. Иммуитет против ВПЧ — типоспецифический или приобретенный в процессе контакта с инфекционным агентом. Введение вакцины приводит к стимуляции выработки типоспецифических антител, уровень которых в 100 раз превосходит тот, что наблюдается в естественных условиях при контакте с генитальными типами ВПЧ.

Потенциально вакцинация может позволить осуществлять профилактику до 70% всех случаев РШМ в мире, до половины случаев предраковых изменений в цервикальном эпителии.

Курс вакцинации целесообразно проводить еще до начала половой жизни, т.е. до того, когда подростки могут подвергнуться инфицированию ВПЧ, однако вакцинация может применяться и в более старшем возрасте. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, основной целевой группой для проведения иммунизации против ПВИ должны быть девочки и мальчики в возрасте от 9–10 до 13 лет.

В мире зарегистрированы три вакцины против ВПЧ, их безопасность тщательно контролируется и сегодня выглядит убедительно:

в 2006 г. — тетравалентная (4ВПЧ) против 6, 11, 16, 18-го типов (зарегистрирована в РФ). Рекомендована девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 45 лет, а также мальчикам и мужчинам в возрасте от 9 до 26 лет;

в 2007 г. — двухвалентная (2ВПЧ) против 16-го, 18-го типов (зарегистрирована в РФ). Рекомендована девочкам и женщинам от 9 до 45 лет.

в 2014 г. — девятивалентная (9ВПЧ) против 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58-го типов (не зарегистрирована в РФ). Рекомендована девочкам и женщинам от 9 до 26 лет, мальчикам 9–15 лет.

Существуют трехдозовые (0–2–6 мес) и двухдозовые (0–6 мес) схемы вакцинации против ВПЧ-ассоциированных заболеваний. По данным ВОЗ, двухдозовая вакцинация не менее эффективна, чем трехдозовая схема.

Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний широко внедряется в различных странах мира. В настоящее время 86 стран (большинство стран Европы, США, Австралия, страны Африки, Узбекистан и многие другие) уже включили иммунизацию против ВПЧ в национальные календари профилактических прививок.

Несмотря на большое число государств, где профилактика ПВИ проводится посредством вакцинации, немногие из них могут продемонстрировать ее эффективность ввиду крайне сложной оценки быстрого эффекта начала вакцинации против ВПЧ, так как процесс развития CIN и инвазивного РШМ занимает длительный период (8–10 лет).

Опубликованы итоги нескольких национальных программ по оценке эффективности профилактической иммунизации женщин против ВПЧ (Дания, Исландия, Норвегия, Швеция, Финляндия, США, Австралия, Канада), которые продемонстрировали продолжительную защиту женщин, вакцинированных ВПЧ-вакциной, в течение по меньшей мере 10 лет с тенденцией сохранения непрерывной защиты вплоть до 12 лет последующего наблюдения.

Зарегистрировано значимое снижение числа случаев CINII+ и РШМ среди молодых женщин после начала вакцинации против ВПЧ. Популяционный анализ эффективности вакцинации против ВПЧ в Австралии, где широкомасштабная

национальная программа по ее внедрению была начата в 2007 г., позволяет сказать, что Австралия может стать первой страной, искоренившей РШМ.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

В России реализуется более 30 региональных программ ВПЧ-вакцинации, самые крупные из них — в Санкт-Петербурге, Московской области, Смоленской области, Свердловской области, ХМАО. Однако в России вакцинопрофилактика ПВИ не предусмотрена национальным календарем профилактических прививок и календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Необходимость такого подхода настоятельно рекомендуют ВОЗ и ведущие регуляторные организации по включению вакцинации против ВПЧ в национальные календари прививок всех стран мира, а также Детский фонд Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ), рассматривающий ВПЧ-вакцинацию как приоритет для национальных программ иммунизации.

Таким образом, в настоящее время благодаря вакцинации против ВПЧ открылись новые горизонты в борьбе с РШМ.

Список литературы

1. Клиническая кольпоскопия: практическое руководство / Б.С. Аппар, Г.Л. Броцман, М. Шпицер; пер. с англ. под ред. В.Н. Прилепской, Т.Н. Бебневой. М.: Практическая медицина, 2014. 384 с.
2. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинко-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М., 2017. 300 с.
3. Короленкова Л.И. Клинические и технические особенности электрохирургической конизации шейки матки у больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией III // Акушерство и гинекология. 2012. № 3. С. 54–60.
4. Минкина Г.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного пап-теста к компьютерным технологиям // Акушерство, гинекология и репродукция. 2017. Т. 11. № 1. С. 56–64.
5. Национальное руководство по гинекологии / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 989.
6. Назарова Н.М., Прилепская В.Н. Цервикальные и анальные неоплазии, ассоциированные с вирусом папилломы человека: оценка программ вакцинопрофилактики // Медицинский совет. 2018. № 7. С. 12–17.
7. Новикова Е.Г., Каприн А.Д., Трушина О.И. Взгляд онкогинеколога на скрининг рака шейки матки // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14. № 5. С. 39–43.
8. Рехвиашвили С.Ф. Фотодинамическая терапия фоновых и предраковых заболеваний шейки матки: дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
9. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии: 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1136 с.
10. Трушина О.И., Новикова Е.Г., Соколов В.В., Филоненко Е.В. Фотодинамическая терапия — пятилетний опыт лечения вирус-ассоциированного предрака и начального рака шейки матки // Хирург. М., 2008. № 6. С. 19–24.
11. Трушина О.И., Чиссов В.И., Соколов В.В. и др. Противовирусная и противоопухолевая эффективность ФДТ при предраке и раннем раке шейки матки // Российский онкологический журнал. М., 2009. № 4. С. 15–17.
12. Филоненко Е.В., Серова Л.Г., Иванова-Радкевич В.И. Результаты III фазы клинических исследований препарата радахлорин для фотодинамической терапии предрака и начального рака шейки матки // Biomedical Photonics. 2015. № 3. С. 36.
13. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. С. 832.
14. Andikyan V., Hillemanns M., Stepp H., Soergel P. Pharmacokinetics and selectivity of porphyrin synthesis after topical application of hexaminolevulinate in patients with cervical intraepithelial neoplasia // Am J Obstet Gynecol. 2008, Mar. Vol. 198. N. 3. P. 1–7. Epub. 2008, Feb. 21.
15. Cobucci R., Maisonneuve M., Macedo E. et al. Paptest accuracy and severity of squamous intraepithelial lesion // Indian J Cancer. 2016. Vol. 53. N. 1. P. 74–76.
16. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W. et al. Photodynamic therapy // J Natl Cance. Inst. 1998. Vol. 90. N. 12. P. 889–890.
17. Hartwig S., Baldauf J.-J., Dominiak-Felden G. et al. Estimation of epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe; Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines // Papillomavirus Res. 2015. Vol. 1. P. 90–100.
18. Kyrgiou M., Athanasiou A., Paraskevidi M. et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2016, Jul 28. Vol. 354. P. 3633. Doi: 10.1136/bmj.i3633.
19. Massad L.S., Einstein M.H., Huh W.K. et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors // Obstet Gynecol. 2013, Apr. Vol. 121. N. 4. P. 829–846. Doi: 10.1097/AOG.0b013e3182883a34.
20. Nayar R., Wilbur D. The Pap Test and Bethesda 2014 // Acta Cytol. 2015. Vol. 59. P. 121–132.
21. Origoni M., Salvatore S., Perino A. et al. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: the state of the art // Eur Rev Med. Pharmacol. Sci. 2014. Vol. 18. N. 6. P. 851–860.
22. Saslow D., Solomon D., Lawson H. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer // Am J Clin Pathol. 2012. Vol. 137. P. 516–542.
23. Schmidt D. Modern biomarkers for precancerous lesions of the uterine cervix: Histological-cytological correlation and use // Pathologie. 2016, Sep 15. [Epubaheadofprint].

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Глава 9. Рак шейки матки

С.В. Мухтарулина, Е.Г. Новикова, Л.И. Крикунова, Л.В. Демидова, Л.С. Мкртчян, Л.А. Коломиец, О.Н. Чуруксаева, А.Л. Чернышова

Коды по МКБ-10

C53.0 Внутренней части шейки матки.

C53.1 Наружной части шейки матки.

C53.8 Поражение шейки матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.

C53.9 Шейки матки неуточненной части.

Эпидемиология

Несмотря на визуальную локализацию, наличие сформировавшихся классических подходов в профилактике, диагностике и лечении, рак шейки матки остается одной из самых актуальных проблем современной онкогинекологии.

В общей структуре заболеваемости в России рак шейки матки составляет около 2,8% и занимает 12-е место, а среди органов репродуктивной системы — 5-е место (5,3%). В нашей стране в течение последних 20 лет ежегодно регистрируют до 18 тыс. впервые заболевших раком шейки матки. В 2017 г. этот показатель составил 17 587 новых случаев заболевания, что составляет 2,8% от общего числа онкологических больных.

В России зарегистрировано увеличение заболеваемости раком шейки матки. При этом четко прослеживается рост заболеваемости среди молодых женщин в возрасте до 40 лет. Это свидетельствует как о низком уровне медико-просветительской работы, проводимой среди населения, так и о недостаточном внимании, уделяемом лечению фоновых и предраковых заболеваний шейки матки у пациенток указанных групп. У врачей-гинекологов практически отсутствует онкологическая настороженность во время осмотра молодых женщин. Факт увеличения числа заболевших в этой возрастной группе — прямое отражение низкого уровня сексуальной культуры населения, связанного с отсутствием должной информации о роли контрацептивных средств в профилактике инфекций, передающихся половым путем.

В последние годы на острые проблемы вирусного канцерогенеза шейки матки переместилась ВПЧ, по распространенности в развитых странах расцениваемая как наиболее частый вид инфекции, передающейся половым путем, уровень инфицированности которой превосходит таковую гонококками, хламидиями и дрожжевой инфекцией. В настоящее время идентифицировано более 200 штаммов ВПЧ. На основании вероятности вызывать предраковые изменения и инвазивный рак типы ВПЧ сгруппированы следующим образом:

вирусы низкого онкологического риска — 6, 11, 40, 42–44, 61;

среднего риска — 30, 35, 39, 45, 52, 53, 56, 58;

высокого риска — 16, 18, 31, 33.

Вирусы низкого онкологического риска выявляют преимущественно при остроконечных и плоских кондиломах, слабой дисплазии и редко при инвазивном раке. Вирусы высокого онкологического риска обнаруживают в 95–100% преинвазивных и инвазивных форм рака шейки матки.

При плоскоклеточном раке чаще всего (более чем в 50% наблюдений) находят ВПЧ типа 16, при аденокарциноме и низкодифференцированном раке шейки матки — ВПЧ типа 18.

Сравнительное изучение зависимости возраста и стадии рака шейки матки показало, что средний возраст при I стадии составляет 47,6 года, при II — 57,7, при III — 55,9, при IV — 59,8 года. Соотношение выявляемых стадий рака шейки матки следующее: I стадия — 37,9%, II стадия — 32,1%, III стадия — 25,7%, IV стадия — 4,3%. Около 30% больных с инвазивными формами рака шейки матки составляют женщины молодого возраста.

Выживаемость пациенток непосредственно связана со стадией заболевания, 5-летняя выживаемость при I стадии составляет 88,8%, при II — 74%, при III — 51,4%, при IV — 7,8%, при всех стадиях — 81,9%. После комбинированного лечения 5-летняя выживаемость больных раком шейки матки достигает высоких цифр, что связано с совершенствованием методов терапии, а также соблюдением принципов дифференцированного подхода к выбору метода лечения. Вместе с тем степень распространения опухолевого процесса остается одним из основных прогностических факторов. Поэтому улучшение результатов лечения достигают в основном за счет увеличения продолжительности жизни больных раком I и II стадии, в то время как показатели таковой при III стадии остаются стабильными. Классификация рака шейки матки по FIGO (2009) и TNM представлена в табл. 9.1.

Таблица 9.1. Классификация рака шейки матки по FIGO (2009) и TNM

TNM (8-й пересмотр)	FIGO (2009)	Критерии
Tx		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определена
Tis	0	Преинвазивная карцинома (карцинома in situ)
T1	I	Опухоль ограничена шейкой матки
T1a	IA	Инвазивная карцинома, диагностирующаяся микроскопически, с наибольшей глубиной инвазии ≤5 мм и наибольшей протяженностью ≤7 мм
T1a1	IA1	Стромальная инвазия ≤3 мм и протяженность ≤7 мм
T1a2	IA2	Стромальная инвазия >3 мм и ≤5 мм и протяженность ≤7 мм
T1b	IB	Стромальная инвазия >3 мм и ≤5 мм и протяженность ≤7 мм
T1b1	IB1	Клинически видимая опухоль или преклиническая опухоль более чем стадия IA
T1b2	IB2	Клинически видимая опухоль ≤4 см при наибольшем измерении
T2	II	Опухоль шейки матки выходит за пределы матки, но не вовлекает стенку малого таза или нижнюю треть влагалища
T2a	IIA	Параметральная инвазия отсутствует
T2a1	IIA1	Клинически видимая опухоль ≤4 см при наибольшем измерении
T2a2	IIA2	Клинически видимая опухоль >4 см при наибольшем измерении
T2b	IIB	Опухоль с параметральной инвазией
T3	III	Опухоль распространяется на стенку малого таза и/или вовлекает нижнюю треть влагалища и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки
T3a	IIIA	Опухоль вовлекает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку малого таза
T3b	IIIB	Опухоль распространяется на стенку малого таза и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки
T4 и/или M1	IV	Опухоль распространяется за пределы малого таза или вовлекает слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки (биопсия). Буллезный отек не является признаками IV стадии
T4	IVA	Опухоль распространяется на смежные органы
M1	IVB	Опухоль распространяется на отдаленные органы
N — регионарные лимфатические узлы		
Nx		Недостаточно данных для оценки состояния лимфатических узлов
N0		Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов
N1	IIIB	Метастазы в регионарных лимфатических узлах
M — отдаленные метастазы		
Mx		Отдаленные метастазы не могут быть оценены
M0		Нет признаков отдаленных метастазов
M1	IVB	Имеются отдаленные метастазы

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

В январе 2019 г. комитетом FIGO был опубликован отчет о пересмотре классификации РШМ (табл. 9.2). Исходя из предложенной классификации, изменения коснулись IA, IB и III стадий РШМ. Так, при IA стадии обращает внимание отсутствие значимости критерия протяженности опухоли по цервикальному каналу, а распределение на IA1 и IA2 зависит только от глубины инвазии опухоли в строму шейки матки.

IB стадия РШМ градируется в зависимости от размера первичной опухоли шейки матки: IB1 стадии соответствует размер опухоли более 5 мм инвазии в строму шейки матки и общий размер опухоли не более 2 см; IB2 стадии — размер первичной опухоли от 2 до 4 см и IB3 стадии — опухоль размерами более 4 см.

Третья стадия опухолевого процесса также претерпела изменения. Отдельно выделили IIIC стадию РШМ, где в независимости от размера и распространения первичной опухоли, метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов стадируется как IIIC1, а вовлечение парааортальных лимфатических узлов — как IIIC2 стадия.

Таблица 9.2. Классификация шейки матки по FIGO (2018)

FIGO (2018)	Критерии
I	Опухоль ограничена шейкой матки
IA	Инвазивная карцинома, диагностирующаяся микроскопически, с наибольшей глубиной инвазии ≤ 5 мм ^a
IA1	Стромальная инвазия ≤ 3 мм
IA2	Стромальная инвазия > 3 мм и ≤ 5 мм
IB	Инвазивная карцинома с глубиной инвазии ≥ 5 мм ^b
IB1	Инвазивная карцинома с глубиной инвазии ≥ 5 мм (больше, чем IA стадия) и < 2 см при наибольшем измерении
IB2	Инвазивная карцинома ≥ 2 см и < 4 см при наибольшем измерении
IB3	Инвазивная карцинома > 4 см при наибольшем измерении
II	Опухоль шейки матки выходит за пределы матки, но не вовлекает стенку малого таза или нижнюю треть влагалища
IIA	Параметральная инвазия отсутствует
IIA1	Инвазивная карцинома < 4 см при наибольшем измерении
IIA2	Инвазивная карцинома ≥ 4 см при наибольшем измерении
IIB	Опухоль с параметральной инвазией
III	Опухоль распространяется на стенку малого таза, и/или вовлекает нижнюю треть влагалища, и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки и/или поражения тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов
IIIA	Опухоль распространяется на стенку малого таза и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки
IIIB	Опухоль распространяется на стенку малого таза и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки
IIIC	Опухоль распространяется на стенку малого таза и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки
IIIC1	Поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов независимо от размера и распространения первичной опухоли ^c
IIIC2	Поражение тазовых лимфатических узлов
IV	Поражение парааортальных лимфатических узлов
IVA	Опухоль распространяется за пределы малого таза или вовлекает слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки (биопсия) Буллезный отек не является признаком IV стадии
IVB	Опухоль распространяется на смежные органы
	Опухоль распространяется на отдаленные органы

Примечание:

^a методы инструментальной диагностики и патоморфологическое исследование могут быть использованы в дополнение к клиническим данным о размере опухоли и распространении на всех этапах;

^b вовлечение лимфоваскулярного пространства не влияет на стадию опухолевого процесса;

^c добавление индекса г (инструментальные методы диагностики) и р (патоморфологическое исследование) необходимо для обозначения метода, который позволил диагностировать IIIC стадию РШМ. Например, если метастаз в тазовых лимфатических узлах подтвержден методами инструментальной диагностики, то стадия будет следующей — IIIC1г, при морфологической верификации вовлечения тазовых лимфатических узлов — IIIC1р. При этом методы инструментальной визуализации и патоморфологического исследования должны быть документированы. В случае сомнительных результатов стадирование выполняется по наименьшей стадии.

Гистологическая классификация рака шейки матки (классификация IARC, 4-е изд., Лион, 2014)

Гистологические типы рака шейки матки

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени.

Плоскоклеточная карцинома in situ.

Инвазивная плоскоклеточная карцинома:

ороговевающая;

неороговевающая;

веррукозная.

Аденокарцинома in situ.

Инвазивная аденокарцинома.

Эндометриоидная аденокарцинома.

Светлоклеточная аденокарцинома.

Аденоплоскоклеточная аденокарцинома.

Аденокистозная карцинома.

Аденоидная базальная карцинома.

Мелкоклеточная карцинома.

НЭО.

Недифференцированная карцинома.

Степень дифференцировки

G0 — степень дифференцировки не может быть определена.

G1 — высокая степень дифференцировки.

G2 — умеренная степень дифференцировки.

G3 — низкая степень дифференцировки.

G4 — недифференцированная опухоль.

Пути метастазирования рака шейки матки

Путь прямого распространения опухоли на тело матки, влагалище и ткани параметрия.

Лимфогенный путь метастазирования (тазовые и парааортальные лимфатические узлы).

Гематогенный путь метастазирования (легкие, печень, кости). Менее вероятно гематогенная диссеминация в кишку, надпочечники, селезенку и мозг.

Основной путь лимфогенной диссеминации при раке шейки матки — это латеральный, по которому лимфа через лимфатические протоки кардинальной связки оттекает в наружные, внутренние, общие подвздошные и обтураторные лимфатические узлы. Во-вторых, по лимфатическим сосудам пузырно-маточной связки лимфа оттекает в наружные подвздошные лимфатические узлы. Это передний путь лимфогенной диссеминации при раке шейки матки. В-третьих, по заднему пути через лимфатические протоки крестцово-маточной связки лимфа дренируется в общие подвздошные, латеральные крестцовые лимфатические узлы. Что касается лимфогенной диссеминации опухоли в парааортальные лимфатические узлы при раке шейки матки, то, как правило, она носит вторичный характер. От парааортальной группы лимфатических узлов опухоль обычно распространяется через грудной лимфатический проток в левые надключичные лимфатические узлы.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

К редким наблюдениям относят изолированное поражение парааортальных лимфатических узлов, или «skip-метастазы». В этом случае причиной их развития является сообщение между лимфокапиллярными сосудами стромы шейки и миометрия или непосредственное распространение опухоли шейки матки на тело матки и/или придатки матки через лимфатические протоки, проходящие вдоль яичниковых вен.

По данным литературы, частота метастазов в тазовые лимфатические узлы у больных раком шейки матки IB1–IIB стадиями находится в пределах от 12,0 до 44,7% наблюдений и закономерно увеличивается в соответствии со стадией опухолевого процесса. Так, частота метастазов в тазовые лимфатические узлы при раке шейки матки IB стадии составляет 12,0–30,3% наблюдений, при IIA стадии варьирует от 10,0 до 27,0% случаев и достигает крайне высоких значений (34,0–44,7% наблюдений) при IIB стадии.

Наиболее часто поражаются обтураторные и наружные подвздошные лимфатические узлы. Метастазы в обтураторных лимфатических узлах определяются в 18,0%, а в наружных подвздошных лимфатических узлах — в 11,0% наблюдений. Параметральные лимфатические узлы вовлекаются в опухолевый процесс в 13,6–35,8% наблюдений.

Периодичность вовлечения парааортальных лимфатических узлов в опухолевый процесс при раке шейки матки IB–IIB стадий варьируется в пределах от 3,0 до 11,8% наблюдений, а при IIIB–IVA стадиях возрастает до 31,0–38,4% случаев по данным различных авторов.

Метастазы в яичники при раке шейки матки являются редкими, но наиболее вероятно, их поражение происходит через сообщающиеся лимфокапиллярные сосуды стромы шейки, миометрия и придатков. Частота метастазирования в яичники при плоскоклеточном раке шейки матки составляет 0–17,4% наблюдений и 1,7–28,6% наблюдений при аденокарциноме шейки матки и является минимальной при раке шейки матки IA2–IIA стадии опухолевого процесса.

Этиология и патогенез

Общеизвестно, что основной причиной развития рака шейки матки являются высокоонкогенные штаммы ВПЧ. Главную роль в злокачественной трансформации эпителиальной клетки отводят ВПЧ высокого онкогенного риска, особенно 16 и 18 типов, а также реже встречающимся при раке шейки матки 31 и 33 типов. Подробно этиопатогенез описан в гл. 8.

Клиническая картина

Клинические проявления начальных форм рака шейки матки отсутствуют. Патогномоничными симптомами являются контактные кровяные выделения из половых путей и ациклические кровотечения. На более поздних стадиях заболевания пациентки могут предъявлять жалобы на гнойные, зловонные выделения из половых путей, боли в поясничной области, лихорадку, похудание и нарушение функции соседних органов.

Диагностика

Шейка матки доступна для визуальных и инвазивных методов диагностики, что способствует обнаружению рака на ранних стадиях заболевания. Применение скрининговых программ обследования населения (цитологическое исследование мазков с шейки матки и из цервикального канала) позволяет выявлять заболевание на стадии предрака или в начальном проявлении.

Следующий этап диагностики — кольпоскопическое исследование, которое позволяет изучать состояние эпителия шейки матки при 7,5–40-кратном увеличении. Особое внимание уделяют зоне трансформации. Для повышения информативности исследования используют ряд специфических проб. Одна из них — аппликация 3–5% раствора уксусной кислоты, позволяющая оценить состояние терминальной сосудистой сети, питающей эпителий шейки матки. В норме сосудистая сеть представлена разнокалиберными, постепенно ветвящимися сосудами. Атипия проявляется в виде хаотически расположенных неанастомозирующих сосудов причудливой формы (возникает в результате бурного роста эпителия, задержки развития сосудистой сети). При обработке уксусной кислотой сокращения атипических сосудов не происходит. Сосудистая атипия — гораздо более подозрительный признак малигнизации, чем участки ороговевшего эпителия.

Широко используют пробу Шиллера (обработка шейки матки 2–3% раствором Люголя[♦]), основанную на способности зрелых клеток многослойного плоского эпителия, богатых гликогеном, окрашиваться в темно-коричневый цвет. Нередко только с помощью этой пробы возможно выявление патологически измененного эпителия в виде йоднегативных участков. Правильно оцененная кольпоскопическая картина позволяет выявить зону поражения и выполнить прицельную биопсию подозрительного участка. Для оценки кольпоскопической картины следует использовать терминологию Международной федерации по цервиковагинальной патологии и кольпоскопии (Римский конгресс, 1990; пересмотр в Барселоне, 2002). При проведении биопсии необходимо соблюдать ряд условий: биопсию выполняют после кольпоскопии и сопровождают выскабливанием шеечного канала, которому предшествует цервикоскопия, позволяющая визуально оценить эндоцервикс.

С помощью этих манипуляций при наличии рака определяют уровень поражения (инвазию) и стадию опухолевого процесса. Биопсию необходимо производить скальпелем или петлей аппарата «Сургитрон», так как при использовании конхотома происходит деформация взятого материала и, как правило, не удается получить необходимый объем подлежащих тканей. При выполнении биопсии нужно по возможности удалить весь подозрительный участок, отступая от его границы, не повреждая эпителиальный пласт, захватывая строму шейки матки не менее чем на 5 мм. По гистологической структуре преобладают плоскоклеточные формы (70–75%), аденокарциномы составляют около 20%, низкодифференцированный рак — 10% (гистологическую классификацию см. выше).

В диагностический алгоритм, определяющий стадию опухолевого процесса, входят УЗИ, рентгенография легких, цистоскопия, ирригоскопия, определение уровня опухолевого маркера SCC. В качестве уточняющей диагностики выполняют КТ, МРТ.

Профилактика

Основной способ профилактики рака шейки матки — своевременное выявление фоновых, особенно предраковых, процессов и их лечение. Наиболее подвержены заболеванию пациентки с предраковыми заболеваниями, инфицированные ВПЧ. Лечение ее, проводимое в настоящее время, нельзя признать вполне удовлетворительным, так

как используемые подходы лишены противовирусной специфичности и заключаются в проведении иммунокорригирующей терапии и локальном воздействии (деструкция, удаление) на очаг поражения.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Не менее важно использование барьерных средств контрацепции, препятствующих распространению инфекций, передающихся половым путем, к которым относят и папилломавирусную инфекцию.

Учитывая этиологический фактор рака шейки матки, трудно переоценить актуальность вакцинопрофилактики инфекции, вызванной ВПЧ. В РФ зарегистрировано две вакцины:

квадριвалентная — Гардасил[®] (Merck & Co);

бивалентная — Церварикс[®] (Glaxo Smith Kline).

Первая содержит вирусоподобные частицы против 6, 11, 16, 18 онкогенных типов, а вторая — против 16 и 18.

Общепринятой тактикой вакцинации является: введение вакцины девочкам от 9 до 13 лет (до начала половой жизни), введение вакцины молодым женщинам, ведущим активную половую жизнь (20 лет и старше). В то же время введение вакцины всем пациенткам, заболевшим раком шейки матки, — обсуждается и не лишено смысла.

При высоких цифрах охвата вакцинацией (Великобритания, Австралия и др.) отмечен очень высокий противоопухолевый эффект в течение около 8 лет (фактически отсутствие случаев ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки). В России вакцина вводится по желанию пациентки (или согласию матери девочки), в список обязательной вакцинации последняя пока не включена.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику рака шейки матки следует проводить со следующими заболеваниями:

саркомой шейки матки;

изъязвленным полипом;

миомой шейки матки;

доброкачественной аденомой;

остроконечными кондиломами;

эндометриозом шейки матки;

сифилитической язвой и туберкулезом шейки матки;

метастазами гинекологического рака.

Хирургическое лечение рака шейки матки

Рак шейки матки in situ — IA1 LV– (без сосудистой инвазии)

В молодом возрасте показана конизация шейки матки с удалением дополнительного конуса вверх по ходу цервикального канала. Операция может быть выполнена радиоволновым скальпелем — LEEP, «эксцизия» с последующим выскабливанием цервикального канала.

Возможно выполнение высокой ножевой ампутации шейки матки с наложением швов на культю. Определяющую роль в адекватности этого вмешательства выполняет четкая оценка морфологами всех краев резекции, глубины инвазии и протяженности опухоли (рис. 9.1).

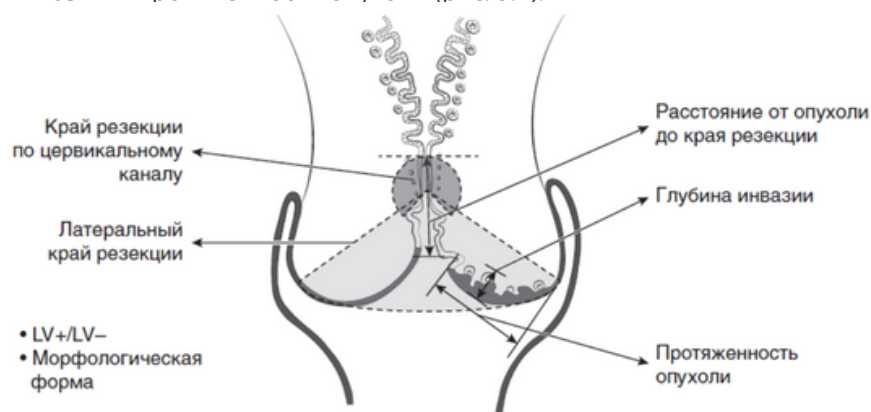


Рис. 9.1. Критерии для морфологической оценки адекватности хирургического вмешательства

Рак шейки матки in situ — IA1 LV+ (лимфоваскулярная инвазия положительна), IA2–IB1 (опухоль менее 2 см) (T1a1,2-1b1N0M0)

Радикальная трахелэктомия — выполняется у молодых пациенток, желающих сохранить репродуктивную функцию (рис. 9.2).

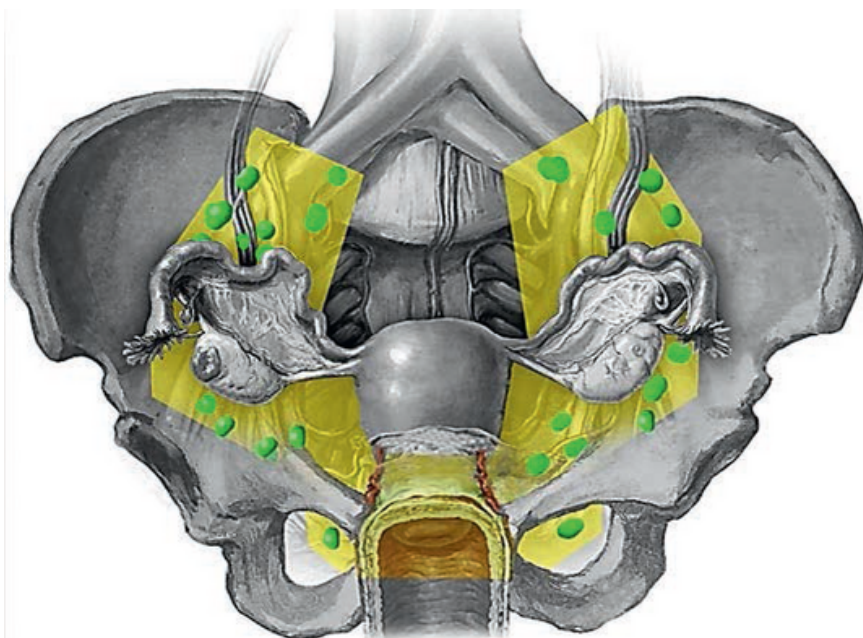


Рис. 9.2. Объем удаляемых тканей при радикальной трахелэктомии

Объем удаления тканей должен соответствовать таковому при операции типа Вертгейма, однако с целью сохранения репродуктивной функции остается матка с придатками. Наложенный маточно-вагинальный анастомоз позволяет восстановить «анатомическую проходимость» из влагалища в матку. Техника операции подробно описана в «Атласе операций при злокачественных опухолях женских половых органов» (М., 2015). Операция может быть выполнена абдоминальным, влагалищным, влагалищным в комбинации с абдоминальным доступами. Максимально щадящей методикой является лапароскопическая с вагинальной ассистенцией. Отсечение шейки от тела матки осуществляется скальпелем для оптимальной морфологической оценки линии резекции.

Имеются строгие критерии отбора больных для осуществления данной операции.

Мотивация пациентки к органосохранному лечению.

Сохраненный овариальный резерв.

Размер опухоли ≤ 20 мм, стромальная инвазия ≤ 10 мм.

Плоскоклеточный рак или аденокарцинома.

Интактность верхней трети шейечного канала.

Отсутствие признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Возможность динамического наблюдения.

Больные раком шейки матки **IB1 и IIA1 стадиями** (T1b1–T2a1N0M0) являются идеальными претендентами для выполнения радикальной гистерэктомии C2 типа и тазовой лимфодиссекции. Это хирургическое вмешательство является общепринятым стандартом хирургического лечения инвазивного рака шейки матки.

При первичной опухоли шейки матки более 2 см, наличии метастазов в тазовых и общих подвздошных лимфатических узлах целесообразно выполнять биопсию или тотальное удаление парааортальных лимфатических узлов.

Сочетанная лучевая терапия по радикальной программе обычно используется в качестве резервного метода лечения больных раком шейки матки IB1 и IIA1 стадиями, имеющих противопоказания к хирургическому лечению.

Одинаковые отдаленные результаты были получены при сравнении первичного хирургического и радиотерапевтического методов лечения. Так, показатели 5-летней общей выживаемости достигают 80–90% наблюдений.

Преимущество радикальной операции на первом этапе заключается в удалении первичной опухоли шейки матки и проведении хирургического стадирования. Это позволяет выработать обоснованные показания к проведению адъювантной лучевой терапии.

Необходимость стандартизации подходов к выполнению радикальной гистерэктомии привела к созданию M.S. Piver (1974) первой классификации, в которой описано 5 классов расширенных гистерэктомий для хирургического лечения злокачественных новообразований женского генитального тракта (табл. 9.3). При этом, по мнению авторов, для хирургического лечения рака шейки матки применимы гистерэктомии III и IV классов.

Таблица 9.3. Классификация гистерэктомий M.S. Piver et al. (1974)

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Класс гистерэктомии	Критерии операции	Эпонимы операции
Класс I	Радикальность ограничена (экстрафасциальная гистерэктомия): • минимальная резекция влагалища; • пузырно-маточная связка не иссекается; • кардинальная связка пересекается у матки	—
Класс II	Расширенная гистерэктомия с сохранением кровоснабжения дистальных отделов мочеочечника и мочевого пузыря: • резекция 1–2 см верхней трети влагалища; • пересекается «крыша тоннеля» мочеочечника и иссечение переднего листка пузырно-маточной связки; • резекция медиальной части кардинальной связки	Операция Бохмана
Класс III	Радикальное иссечение параметрия и паравагинальных тканей, двухсторонняя тазовая лимфаденэктомия (ТЛ): • резекция 1/3–1/2 влагалища; • пересекается «крыша тоннеля» мочеочечника и иссечение переднего листка пузырно-маточной связки; • резекция кардинальной связки у стенки таза	Операция Вертгейма/Лацко/Мейгса
Класс IV	В отличие от гистерэктомии III класса:	Операция Окабаяши

	<ul style="list-style-type: none"> • пересекается «крыша тоннеля» мочеточника и иссечение переднего и заднего листка пузырно-маточной связки; • пересекается верхняя пузырная артерия 	
Класс V	Резецируют вовлеченный в опухолевый процесс дистальный отдел мочеточника или мочевого пузыря	—

На сегодняшний день в сообществе онкогинекологов используется классификация D. Cibula et al. (2011), которая несет в себе оптимальный симбиоз современной анатомической терминологии и подходов к хирургическому лечению рака шейки матки (табл. 9.4).

Основой к пониманию классификации служит термин «параметрий», который включает в себя три анатомические части:

- 1) вентральный параметрий — это пузырно-маточная и пузырно-влагалищная связки;
- 2) латеральный параметрий — это окологрушевые ткани (или кардинальная связка);
- 3) дорзальный параметрий — это прямокишечно-маточная и прямокишечно-влагалищная связки (или крестцово-маточная связка).

Таблица 9.4. Классификация радикальной гистерэктомии (РЭГ) D. Cibula et al. (2011)

Тип РЭГ	Критерии операции
Тип А	Экстрафасциальная гистерэктомия: выделение мочеточников — не требуется; параметрий — вентральный, латеральный и дорзальный параметрии не резецируются; нижнее гипогастральное сплетение полностью сохранено
Тип В	Модифицированная радикальная гистерэктомия: выделение мочеточников — пересекается «крыша тоннеля» мочеточника, он выделяется от шейки; вентральный параметрий — иссекается начальная часть медиального листка вентрального параметрия после пересечения тканей «крыши тоннеля» мочеточника; латеральный параметрий — линией резекции является медиальная граница ложа мочеточника; дорзальный параметрий — горизонтальное иссечение 1–2 см длины параметральных тканей от шейки; вертикальная граница иссечения латерального и дорзального параметриев находится на уровне резекции влагалища; выделение вегетативных нервных сплетений (ВНС) малого таза не требуется, гипогастральное сплетение не затрагивается при операции этого типа
Тип С (С1, С2)	Радикальная гистерэктомия (РЭГ) С1 и С2 типов. Выделение мочеточников — при РЭГ С1 типа пересекается «крыша тоннеля» мочеточника, он выделяется от шейки и от латерального параметрия, от вентрального параметрия — только частично (1–2 см); при РЭГ С2 типе выполняется полное выделение мочеточника от вентрального параметрия до стенки мочевого пузыря. Вентральный параметрий — (1) горизонтальное иссечение 1–2 см тканей вентрального параметрия при РЭГ С1 типа и полная резекция вентрального параметрия до стенки мочевого пузыря при РЭГ С2 типа; (2) вертикальная граница резекции вентрального параметрия при РЭГ С1 типа — это пузырные веточки нижнего гипогастрального сплетения, при РЭГ С2 типа вертикальная граница находится на уровне резекции околовлагалищных тканей и влагалища. При этом пузырные веточки сплетения удаляются. Латеральный параметрий — (1) граница горизонтального иссечения латерального параметрия проходит по медиальному краю внутренней подвздошной артерии и вены при РЭГ С1 и С2 типов; (2) вертикальная граница иссечения латерального параметрия находится на уровне глубокой маточной вены при РЭГ С1 типа, так как каудальная часть латерального параметрия содержит тазовые внутренностные нервы, которые необходимо сохранить. При РЭГ С2 типа вертикальная граница резекции латерального параметрия — это тазовое дно, линия резекции продолжается вдоль медиального края внутренних подвздошных и половых сосудов каудально до тазового дна. При этом тазовые внутренностные нервы полностью удаляются с каудальной частью латерального параметрия. Дорзальный параметрий: (1) линия горизонтального иссечения дорзального параметрия при РЭГ С1 и С2 типов проходит у места прикрепления прямокишечно-маточной связки к крестцу; (2) вертикальная граница иссечения дорзального параметрия при РЭГ С1 типа — тазовое сплетение и гипогастральный нерв. Гипогастральный нерв выделяют от прямокишечно-маточной и прямокишечно-влагалищной связок, а основные веточки тазового сплетения сохраняются на латеральной части (мезоуретеральные ткани); (3) при РЭГ С2 типа выполняется полное иссечение дорзального параметрия с удалением всех веточек гипогастрального сплетения глубже уровня прикрепления связок к прямой кишке
Тип D	Латеральная расширенная параметральная резекция: РЭГ D-типа отличается латеральной расширенной резекцией латерального параметрия от РЭГ С2 типа: перевязка и удаление внутренней подвздошной артерии и вены, их веточек в латеральном параметрии. Граница латеральной резекции находится на уровне пояснично-крестцового нервного сплетения, грушевидной и внутренней обтураторной мышц

Парааортальная лимфодиссекция впервые классифицирована D. Querleu и C.P. Morrow (2008) и включает в себя 4 уровня.

Уровень 1 (тазовая лимфодиссекция): удаление наружных и внутренних подвздошных лимфатических узлов.

Уровень 2 (тазовая, парааортальная лимфодиссекция): удаление общих подвздошных лимфатических узлов, включая пресакральные.

Уровень 3 (парааортальная лимфодиссекция): удаление парааортальных лимфатических коллекторов от уровня нижней брыжеечной артерии.

Уровень 4 (парааортальная лимфодиссекция): удаление парааортальных лимфатических узлов от уровня левой почечной вены (Querleu D. et al., 2008).

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Однако в 2017 г. последняя классификация типов радикальных гистерэктомий была модифицирована в соавторстве D. Querleu, D. Cibula и N.R. Abu-Rustum (табл. 9.5).

Таблица 9.5. Модифицированная классификация типов радикальных гистерэктомий D. Querleu, D. Cibula и N.R. Abu-Rustum (2017)

Тип РЭГ	Латеральный параметрий	Передний параметрий	Задний параметрий
А	Середина расстояния между шейкой матки и мочеточником (мочеточник не мобилизуется)	Минимальная резекция	Минимальная резекция

B1	На уровне мочеоточника (мочеоточник мобилизуется от латерального параметрия)	Частичное удаление пузырно-маточной связки	Частичное удаление прямокишечно-маточной/влагалищной связки
B2	B1 + околошеечные лимфатические узлы	Частичное удаление пузырно-маточной связки	Частичное удаление прямокишечно-маточной/влагалищной связки
C1	Верхняя часть латерального параметрия до стенки таза (латерально). Каудальная часть ниже уровня глубокой маточной вены сохраняется	Удаление передней части пузырно-маточной связки до уровня мочевого пузыря, задней части связки с сохранением пузырных нервов	Полное удаление прямокишечно-маточной/влагалищной связки на уровне прямой кишки с сохранением гипогастрального нерва
C2	Полностью до стенки таза, включая каудальную часть параметрия	До уровня мочевого пузыря, нервы иссекаются	До уровня крестца, нервы иссекаются
D	Удаление внутренних подвздошных сосудов и/или резекция примыкающих фасциальных и мышечных структур стенки таза	До уровня мочевого пузыря	До уровня крестца

К вышеизложенному необходимо добавить, что для женщин моложе 45 лет целесообразно производить транспозицию яичников в боковые каналы брюшной полости, так как частота метастазирования в яичники является минимальной при раке шейки матки IA2–IIA стадий.

Техника радикальной гистерэктомии C2 типа подробно описана в «Атласе операций при злокачественных опухолях женских репродуктивных органов» (М., 2015). Хирургическое вмешательство может быть выполнено и лапароскопическим доступом, техника оперативного вмешательства подробно описана в монографии «Рак шейки матки» (М., 2018).

Осложнения радикальной гистерэктомии C2 типа

Интраоперационные осложнения включают в себя травму кровеносных сосудов малого таза, мочеоточника, мочевого пузыря, прямой кишки или obturatorного нерва. Целостность поврежденных органов должна быть восстановлена интраоперационно. Полное пересечение obturatorного нерва не несет серьезных проблем для восстановления его целостности.

К **ранним послеоперационным осложнениям** в первую очередь следует отнести инфекционные осложнения со стороны мочевыделительной системы. Наиболее часто диагностируются послеоперационный цистит и пиелонефрит, что является следствием длительной катетеризации мочевого пузыря.

По данным современной периодической литературы, мочеполовые свищи: пузырно-влагалищные, мочеоточниково-влагалищные и наружные мочеоточниковые встречаются приблизительно в 0,4–5,4% наблюдений.

Фебрильная лихорадка в ранние сроки после операции связана с развитием ателектаза или раневой инфекцией. Тромбоз вен нижних конечностей в среднем диагностируется в 2,6% наблюдений. Необходимо подчеркнуть, что при проведении профилактического УЗИ сосудов нижних конечностей риск развития тромбоэмболии легочной артерии является крайне низким.

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря относится к наиболее частым, тревожащим пациентов, **поздним послеоперационным осложнениям**. Женщины предъявляют жалобы на необходимость почасового опорожнения мочевого пузыря с использованием мышц живота, эпизоды недержания мочи, невозможность самостоятельного мочеиспускания с применением самостоятельной катетеризации мочевого пузыря.

Непосредственной причиной развития дисфункции нижних мочевых путей и прямой кишки служит полное или частичное повреждение вегетативных нервных сплетений малого таза на различных этапах радикальной гистерэктомии C2 типа.

Для предотвращения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, кишечной и сексуальной дисфункции японским онкогинекологом Т. Kobayashi в 1961 г. была предложена нервосберегающая радикальная гистерэктомия. Эта операция заключается в сохранении всей целостности вегетативных нервных сплетений малого таза. Верхнее гипогастральное сплетение, правый и левый гипогастральные нервы включают симпатические нервные волокна. Симпатические волокна обозначенных нервных сплетений иннервируют мочевой пузырь, его шейку и мочеиспускательный канал. Адренергическая стимуляция симпатических нервных волокон вызывает расслабление детрузора, сокращение сфинктера мочевого пузыря и мышц тазового дна при оргазме.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Гипогастральные нервы соединяются с парасимпатическими нервными волокнами тазовых внутренностных нервов, исходящих из S₂–S₄ крестцовых нервных корешков, и формируют нижнее гипогастральное (тазовое) сплетение. Под влиянием ацетилхолиновой стимуляции холинергических рецепторов происходит сокращение детрузора наряду с расслаблением сфинктера мочевого пузыря. Это обуславливает полное опорожнение мочевого пузыря. Также парасимпатические волокна отвечают за смазку слизистой влагалища при возбуждении и функцию прямой кишки.

Этапы выполнения нервосберегающей радикальной гистерэктомии или радикальной гистерэктомии C1 типа представлены ранее в табл. 9.4 (рис. 9.3). Хирургическое вмешательство может быть выполнено лапароскопическим доступом.

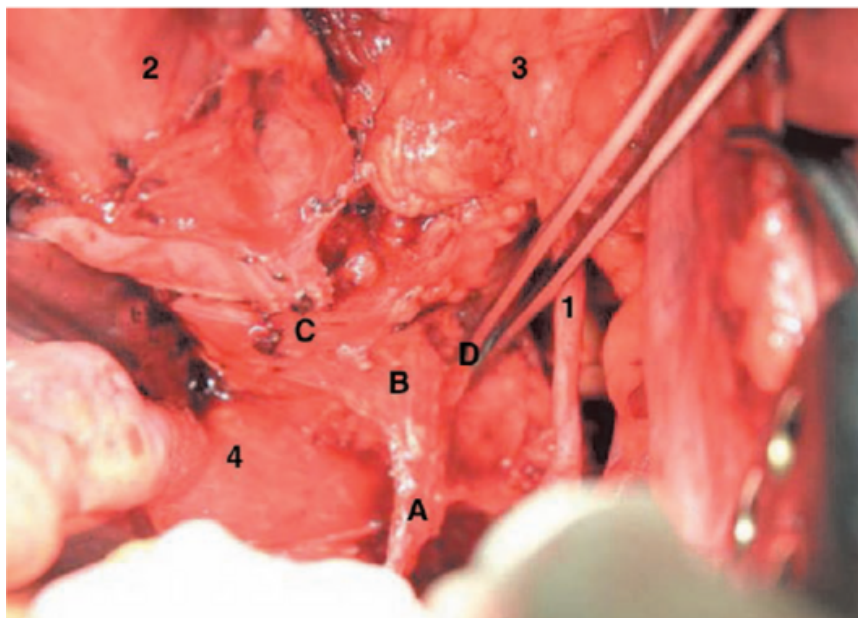


Рис. 9.3. Нижнее гипогастральное сплетение: 1 — мочеточник; 2 — матка; 3 — мочевой пузырь; 4 — прямая кишка; А — гипогастральный нерв; В — нижнее гипогастральное (тазовое) сплетение; С — маточные ветви нижнего гипогастрального сплетения; D — пузырные ветви нижнего гипогастрального сплетения. Следует отметить, что сохранение вегетативных нервных сплетений малого таза сопряжено с более консервативным типом радикальной гистерэктомии ввиду неполного удаления элементов тазовой фасции. Тем не менее, результаты рандомизированного исследования показали онкологическую безопасность нервосберегающей техники операции. Таким образом, безрецидивная и общая выживаемости не имели достоверного отличия при сравнении радикальной гистерэктомии С1 и С2 типа: 10-летняя безрецидивная выживаемость (92,4 vs 94,9%, $p=0,86$) и 10-летняя общая выживаемость (98,0 vs 100,0%, $p=0,38$).

Лимфедема — это позднее послеоперационное осложнение тазовой лимфодиссекции. Частота развития данного осложнения составляет от 0,6 до 20,2% наблюдений. Проведение адъювантной лучевой терапии повышает риск развития лимфедемы нижних конечностей.

Данные об оптимальном лечении пациентов с диагнозом «рак шейки матки **IB2 стадии**» противоречивы. Для этой группы больных развитие местных, местно-регионарных и отдаленных рецидивов более вероятно и не зависит от выбора первичного метода лечения.

Хирургический подход имеет неоспоримые преимущества:

выполнение хирургического стадирования;

удаление «bulky» лимфатических узлов;

удаление первичной опухоли;

сохранение функции яичников у большей части пациенток.

Метастазы в тазовые лимфатические узлы при раке шейки матки IB2 стадии определяются в 43,8% наблюдений, в парааортальные лимфатические узлы — в 6,3% наблюдений. При этом около половины наблюдений — это «bulky» метастазы в тазовые лимфатические узлы. Необходимо их удаление, так как резервы лучевой терапии при размерах пораженного лимфатического узла более 2 см ограничены. Последующее проведение курса послеоперационной лучевой терапии улучшает показатели выживаемости, которые имеют схожие значения с таковыми при наличии микрометастазов в тазовых лимфатических узлах.

Ряд международных исследований продемонстрировали высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости, низкую частоту развития рецидивов при проведении хирургического лечения не первом этапе и последующей лучевой терапии.

Таким образом, комбинированный подход (радикальная гистерэктомия и адъювантная лучевая терапия) является оптимальным в лечении рака шейки матки IB2 стадии. Также этот подход может быть использован для лечения IIA2 стадии.

Прогностические факторы

К основным прогностическим факторам рака шейки матки относят:

статус регионарных лимфатических узлов;

размер первичной опухоли шейки матки;

глубину инвазии в строму шейки матки;

раковую эмболию лимфатических и кровеносных сосудов;

инвазию в параметрий;

границу резекции влагалища;

гистологический тип опухоли.

Метастазы в тазовые лимфатические узлы являются одним из основных прогностических факторов рака шейки матки. Поэтому закономерной выглядит ситуация, когда общая 5-летняя выживаемость у больных I стадии составляет 88,0–96,0%, а при метастатическом поражении тазовых лимфатических узлов снижается до 50,0–74,0% случаев. Метастазы в парааортальные лимфатические узлы усугубляют неблагоприятный прогноз, приводя к крайне низким показателям общей 5-летней выживаемости, которая не превышает 14,0% наблюдений.

Лучевая терапия рака шейки матки

Дистанционная лучевая терапия. Современное аппаратно-техническое оснащение дистанционной лучевой терапии позволяет решать задачи по формированию необходимого распределения дозы облучения в мишени с высокими показателями комфортности, гомогенности поля, с интенсивным снижением градиента доз по направлению к органам и тканям радиационного риска.

Лучевая терапия проводится на линейных ускорителях SL75 с мощностью 6 МэВ или SL20 с мощностью 20 МэВ или на гамма-терапевтических аппаратах типа РОКУСа.

В числе методов дистанционной лучевой терапии используются статический с 2 и 4 противолежащими полями размерами 16×15–18 см и 6×15–18 см и ротационное двухосевое и 4-секторное облучение с расстоянием между

центрами вращения 6–10 см и углами вращения 60–80° или 120–200°. Наряду с традиционными вариантами статической и ротационной гамма-терапии, используется также тормозное излучение высоких энергий до 25 МэВ. В облучаемый объем включают опухоль и регионарные лимфатические узлы. Границы полей облучения:

верхняя граница: L₅–S₁ или L₄–L₅ при III стадии;

нижняя граница: верхние две трети влагалища;

боковая граница: на 1,5 см снаружи от тазового кольца.

Применение методик дистанционной лучевой терапии зависит от стадии заболевания, распространенности процесса, конституционных особенностей больной и дифференцированного лучевого воздействия как на первичный очаг, так и на зоны регионарного метастазирования.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Проводится одновременное облучение как первичного опухолевого очага, так и путей распространения опухоли.

Облучение ежедневное, 5 раз в неделю. Разовая очаговая доза (РОД) — 2,0–2,2 Гр, в неделю — 10,0–11,0 Гр, облучение проводится в течение 4–6 нед, при достижении суммарной очаговой дозы (СОД) до 50–60 Гр. Статическое облучение проводится с расчетом, чтобы суммарная доза в точке В вместе с подвижным облучением не превысила планируемую.

При большом распространении процесса в области параметриев (III стадия, параметральный вариант) облучение следует начинать с осевого поля шириной в 8–10 см, а при уменьшении объемов мишени перейти на облучение полем меньшей ширины.

Статические варианты 2-польного облучения с одновременным включением первичного очага и зон регионарного метастазирования проводятся встречными полями размерами 14–16×15–18 см в РОД 2 Гр 5 раз в неделю. Область параметральной клетчатки и зоны регионарного метастазирования подвергаются 4-польному облучению с расстоянием от центра по верхней границе 1 см и по нижней — 3 см. Размеры полей облучения 4–6×15–18 см при РОД 2 Гр. При этом из зоны облучения практически исключаются мочевой пузырь и прямая кишка (рис. 9.4).

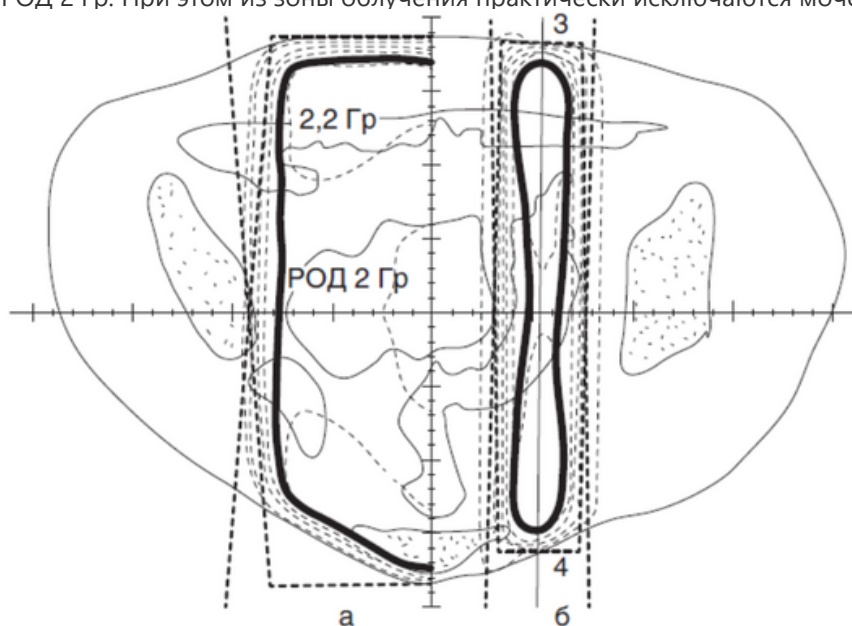


Рис. 9.4. Дозное распределение при статическом облучении: а — с 2-х встречных полей 14–16×16–18 см; б — с 4-х полей размерами 6×16–18 см (РИО -75 см)

Метод подвижной гамма-терапии с двумя центрами качания и углом 180° с размерами осевого поля 6×15–18 см позволяет при включении первичного очага в 90-процентный изодозный контур и параметральной клетчатки в 90–70-процентные изодозные контуры снизить дозную нагрузку в области полостных органов до 40–60% (рис. 9.5).

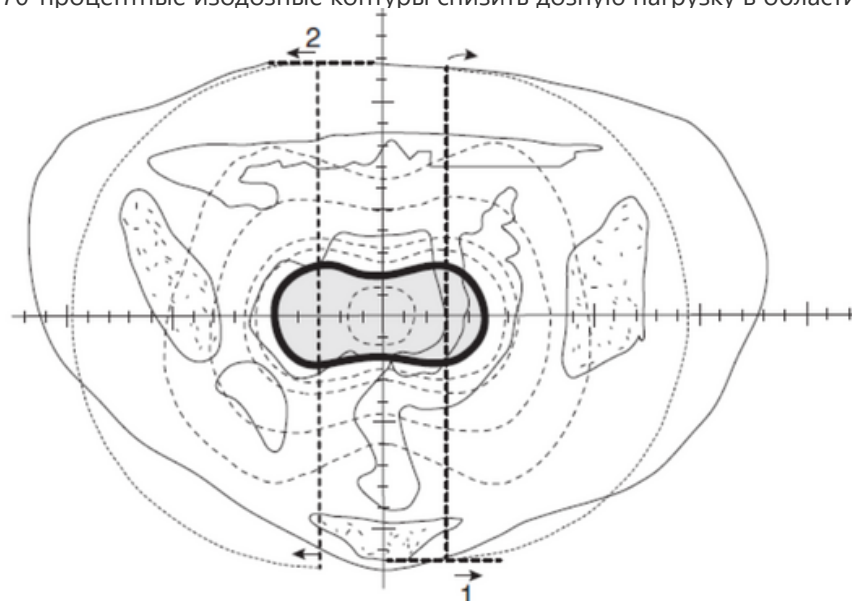


Рис. 9.5. Дозное распределение при двухосевом маятниковом качании с углом 180°, расстоянием между осями качания 6 см, размерами осевого поля 6×15–18 см

При выраженном ожирении с деформацией передней брюшной стенки — «жировой фартук» возникает необходимость использования подвижного или статического вариантов облучения с 5–6 направлений при различной

(10–18 см) ширине терапевтических пучков, что обеспечивает создание оптимального дозного поля в центре таза без неблагоприятного влияния на половые органы. Такой вариант может быть применен при увеличении матки более 75×50×35 мм, значительном местном распространении опухоли с переходом на параметральную и паравагинальную клетчатку. Дозное распределение при этом имеет форму овала, полностью захватывающего мишень (рис. 9.6).

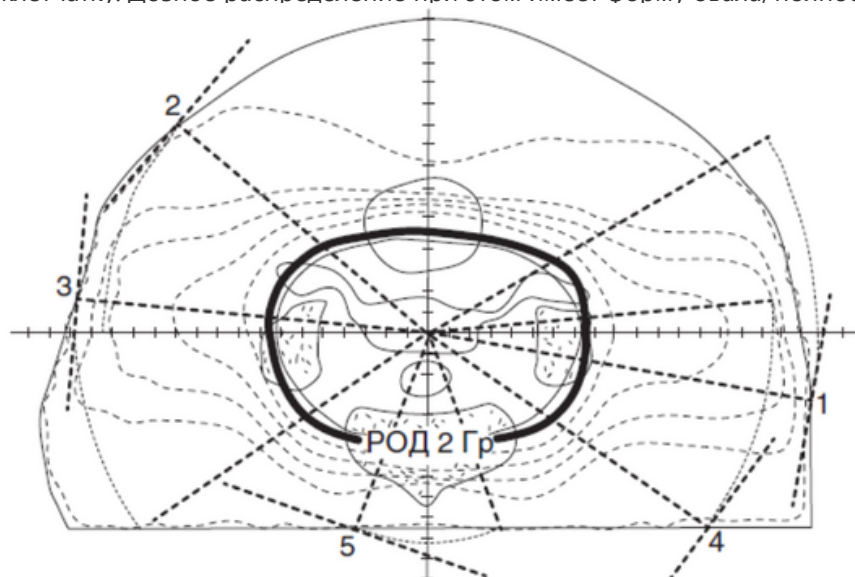


Рис. 9.6. Результирующее дозное распределение при подвижном облучении с пяти направлений пучками различной ширины (90% изодозный контур имеет форму овала) в положении на спине

Брахитерапия при раке шейки матки

Контактная лучевая терапия достаточно давно и успешно используется в онкогинекологии как в самостоятельном, так и в сочетанном виде.

В основе радиобиологического планирования и дозиметрического обоснования поглощенных доз источников излучения при брахитерапии в онкогинекологии используются принципы трех дозиметрических систем: Парижской, Стокгольмской и Манчестерской, позволяющих обосновывать расчеты доз в нескольких точках малого таза и определять наиболее рациональную и постоянную точку отсчета — точку А, расположенную на 2 см выше наружного зева матки и 2 см в горизонтальной плоскости по боковой поверхности матки (зона парацервикального треугольника), и точку В — на 5 см латеральнее от центральной оси тела (область малого таза). В последующем А.А. Martinez с соавт. (1994) предложили для расчета поглощенных доз точку Т — непосредственно в опухоли и точку D — на 1 см выше линейного источника в полости матки, что позволяло в большей степени индивидуализировать подходы к лечению различных по анатомо-топографическим особенностям клинических случаев при опухолях шейки матки и расчету дозовых нагрузок на смежные с маткой органы — мочевой пузырь (точка V) и прямую кишку (точка R). В России использование внутриполостного облучения рака шейки матки основывалось на вышеописанных принципах и применялось в различных радиологических центрах Москвы, Санкт-Петербурга, Обнинска и др. Помимо зарубежных, применялись отечественные шланговые гамма-терапевтические аппараты серии Агат в различных модификациях с источником ^{60}Co и АНЕТ-В с источником ^{252}Cf .

Таким образом, возможности внутриполостной лучевой терапии представлены достаточно широким спектром источников излучения и технического обеспечения, что особенно актуально в связи с ростом онкогинекологической заболеваемости.

Работы по использованию внутриполостного и дистанционного компонентов лучевой терапии были направлены на индивидуальное планирование с учетом влияния объема облучаемых тканей, их толерантности к облучению, оценку возможности развития лучевых осложнений при различных режимах фракционирования лучевой терапии. Расчеты значения мощности дозы излучения и необходимые подводимые дозы были представлены в виде ВДФ (время-доза-фракционирование) и линейно-квадратичной модели.

В результате многочисленных исследований были определены средние значения факторов время-доза фракционирования, обеспечивающих эффективность лучевого лечения рака шейки матки: в области первичного очага (точка А) — 141–143, в зоне параметрального и лимфогенного метастазирования (точка В) — 85–88. Оценка толерантности критических органов показала, что для прямой кишки время-доза фракционирования составляет 70, для мочевого пузыря — 68.

Брахитерапевтические аппараты, используемые в онкогинекологии, оснащены источниками различной активности. На сегодняшний день существуют три методики внутриполостной брахитерапии с применением источников излучения различной активности и мощности дозы:

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

1) низкие дозы (LDR) с дозы от 0,4 до 2,0 Гр/ч основаны на использовании ^{226}Ra и ^{137}Cs с ручным и автоматизированным введением в аппликаторы;

2) средние дозы (MDR) с дозы между 2 и 12 Гр/ч представлены источником ^{137}Cs с ручным и дистанционным введением в аппликаторы;

3) высокие дозы (HDR) представлены источником ^{192}Ir , ^{60}Co и ^{252}Cf с использованием метода remote afterloading из-за очень высокой радиоактивности.

К недостаткам LDR и MDR брахитерапии относятся:

высокий уровень радиационного воздействия на медицинский персонал на всех этапах работы (подготовка,

стерилизация, транспортировка источников излучения и больных с введенными источниками);

необходимость использования экономически обременительных комплексов защитного оборудования;

длительность лечения, риск смещения аппликаторов, нестабильное дозное поле с возможным переоблучением нормальных органов и тканей.

Преимущество HDR брахитерапии:

существенное снижение радиационной нагрузки на медицинский персонал;

кратковременный сеанс облучения;

тщательная ориентация источников излучения в полости матки;

возможность амбулаторного лечения.

Современные методы медицинской визуализации — УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ позволяют получать объемные изображения органов с четкой визуализацией границ между опухолевыми и нормальными тканями. Формирование объемных изображений органов и тканевых структур, независимо от глубины залегания, на основе 3D-формата позволили сформировать концепцию визуально-контролируемой лучевой терапии (Image-Guided Radio Therapy, IGRT), что обеспечивает возможность оценки взаимоотношений «мишени», органов риска и излучающих систем в режиме реального времени.

Использование изображений, полученных с помощью КТ и МРТ, в программах планирования внутриместной лучевой терапии позволяет с высокой точностью визуализировать и оконтуривать опухоль, органы риска и создать дозное распределение необходимого объема и формы с включением всего массива опухоли в 85–90% изодозный контур за счет индивидуального варьирования числа и положения активных позиций, шага и времени стояния источников.

Практическая реализация данной концепции предусматривает выполнение следующих пунктов:

- 1) расположение и укрепление эндостатов в зоне терапевтического интереса;
- 2) визуализацию мишени, органов риска и эндостатов в 2D- или 3D-формате;
- 3) введение полученной визуальной информации в планирующую систему брахитерапевтического комплекса;
- 4) оконтуривание мишени, органов риска, объемная реконструкция эндостатических устройств в 2D- или 3D-формате (рис. 9.7);
- 5) предписание дозы, оптимизацию дозного распределения на основании гистограммы «доза–объем» вручную путем изменения шага движения источника и времени его стояния или автоматически с применением программ графической оптимизации.

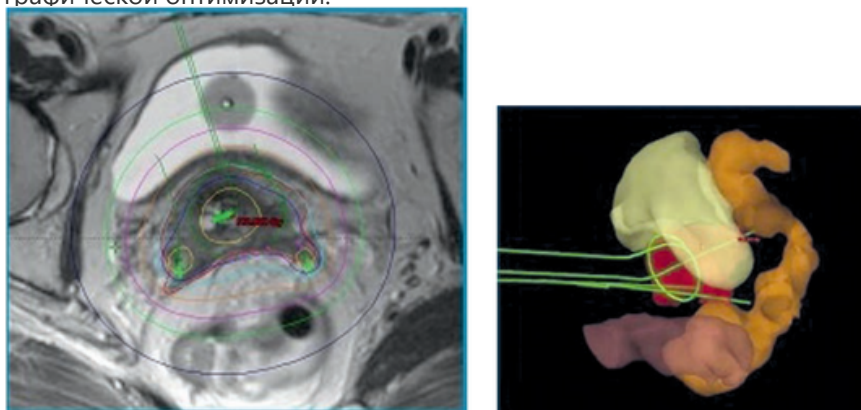


Рис. 9.7. Управляемая изображениями адаптивная брахитерапия (IGABT) рака шейки матки

Использование различных аппаратов и источников излучения для внутриместного облучения рака шейки матки позволило осуществлять дифференцированный подход к лечению данной патологии с учетом факторов прогноза опухоли, обусловило возможность оптимального дозиметрического планирования и расчетов поглощенных доз мишени.

Важнейшей задачей клинического использования внутриместной лучевой терапии по методу последовательного введения эндостатов и источников излучения (remote afterloading) является применение режимов фракционирования, изозэффективных классическим режимам облучения.

При брахитерапии рака шейки матки применяются источники высокой активности ^{60}Co со следующими режимами фракционирования:

РОД 10 Гр, ритм облучения — 1 раз в неделю, число фракций — 4–5.

РОД 7 Гр, ритм облучения — 1–2 раза в неделю, число фракций — 6–7.

РОД 5 Гр, ритм облучения — 2 раза в неделю, число фракций — 8–10.

Наиболее благоприятные результаты лечения и низкий процент лучевых осложнений при всех стадиях рака шейки матки обеспечивает облучение в разовой дозе 5 Гр 2 раза в неделю с числом фракций, равным 8–10.

Увеличение разовых доз в диапазоне 7–10 Гр целесообразно при II–III стадиях заболевания, аденогенной гистологической структуре опухоли, обширных опухолевых процессах, сопровождающихся кровотечением, при отсутствии сопутствующей патологии со стороны смежных органов и соматических противопоказаниях.

В рекомендациях Национального единого ракового сообщества представлены клинические принципы планирования брахитерапии при раке шейки матки.

Брахитерапия является важным компонентом лечения для пациентов с первичным раком шейки матки. Выполняется с использованием трехканального эндостата и кольпостатов. В зависимости от анатомии опухоли при брахитерапии у пациентов с I стадией могут быть использованы кольпостаты различной формы: в виде овоидов, кольца или цилиндра. МРТ, выполняемая перед брахитерапией, необходима для оценки состояния остаточной опухоли после проводимой на первом этапе лечения дистанционной лучевой терапии.

При Ia2 стадии возможно использование только брахитерапии.

При местнораспространенном раке шейки матки и сложности охвата параметральных областей в определенном дозовом режиме с помощью внутриместной лучевой терапии возможно использование интерстициальной брахитерапии. Однако интерстициальная брахитерапия Венским аппликатором должна выполняться лицами, владеющими эндоскопическими методами лечения под контролем спиральной КТ в специализированных учреждениях.

Внутриместная лучевая терапия вагинальным аппликатором проводится после гистерэктомии при наличии опухолевых клеток в краях резекции. Данная методика используется в сочетании с дистанционной лучевой терапией.

Рекомендуемые дозы на точку А, предусмотренные принципами NCCN, основаны на традиционных дозах и фракционировании брахитерапии в условиях низких доз излучения (LDR). Для дистанционной лучевой терапии РОД составляет от 1,8 до 2,0 Гр. При использовании источников LDR для брахитерапии доза в точке А составляет от 40 до 70 сГр/ч. Пересчет доз от LDR к HDR при брахитерапии рассчитывается по линейно-квадратичному уравнению (<http://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/>). Рекомендательный режим фракционирования при брахитерапии источниками HDR с использованием кольпостатов — РОД 6 Гр на точку А до СОД 30 Гр (5 фракций), что эквивалентно 40 Гр на точку А при LDR брахитерапии.

Стереотактическая лучевая терапия не считается альтернативой брахитерапии.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Эффективность брахитерапии зависит в значительной степени от мощности дозы используемых источников излучения. Выбор РОД и СОД должен определяться не только этим параметром, но также характером и степенью распространения опухолевого процесса, индивидуальной чувствительностью, клинко-морфологическими особенностями опухоли.

Брахитерапия при раке культи шейки матки

Внутриполостная гамма-терапия при раке культи шейки матки имеет свои особенности ввиду ограничения линейных размеров шейки, что создает сложности для реализации брахитерапии. Неинвазивные методы исследования, такие как УЗИ, МРТ, гистерометрия (инструментальное измерение длины вагинальной порции шейки матки), позволяют определить реальные позиции по числу источников в центральном и в боковых эндостатах. Брахитерапия реализуется источниками излучения радионуклида ^{60}Co высокой активности (HDR) или радионуклида ^{137}Cs средней активности (MDR).

Изодозное распределение строится на визуализируемых объемах опухоли с учетом внешнего контура шейки матки по данным УЗИ или МРТ.

Общепринятым режимом высокоомощностного внутриполостного облучения считается фракционирование в РОД 5 Гр 2 раза в неделю до СОД 50 Гр по терапевтическому изодозному контуру. Этот режим был разработан и клинически подтвержден многолетними и многоплановыми исследованиями К.Н. Костроминой (1970–1999).

При внутриполостном облучении источниками радионуклида ^{137}Cs в условиях средней мощности дозы РОД варьируют от 8 до 12 Гр однократно в неделю до СОД 48 Гр (время-доза фракционирования 110–120 ЕД).

У больных раком культи шейки матки при длине цервикального канала менее 4 см возможно изменение режима фракционирования: РОД 3 Гр 2–3 раза в неделю до СОД 40 Гр с переходом на дистанционный компонент лучевой терапии.

Химиотерапия рака шейки матки

Роль химиотерапии при данной локализации изучена менее полно, и чаще всего она применяется у больных с рецидивирующим и метастатическим раком шейки матки в тазовые и парааортальные лимфатические узлы, отдаленные органы, имеющих малые шансы на излечение стандартными методами. В настоящее время той или иной активностью в отношении рака шейки матки обладают не более 50 цитостатиков. Эффективность ряда препаратов представлена в табл. 9.6.

Таблица 9.6. Результаты in vitro тестирования чувствительности к цитостатикам рака шейки матки методом HDRA (Histological Drug Response Assay) на основании данных гистологического исследования

Химиопрепарат	В целом	Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома	Аденосквамозноклеточный рак
Карбоплатин	41,0±18,4	42,1±17,9	38,8±19,9	36,9±21,7
Цисплатин	35,0±18,5	34,3±18,2	41,1±17,1	30,3±22,9
Паклитаксел	33,8±17,2	34,0±17,9	34,5±16,1	31,9±16,3
Карбоплатин + паклитаксел	54,0±15,6	58,2±15,1	50,8±14,5	44,7±19,9
Доцетаксел	28,8±19,4	27,2±18,8	37,3±20,1	24,2±21,5
Топотекан	49,2±15,8	48,0±17,2	49,2±10,8	60,3±11,6
Гемцитабин	24,8±14,3	24,9±14,1	22,6±15,5	28,0±15,4
Ифосфамид	25,1±15,8	24,4±15,7	28,4±16,9	24,4±16,7
Доксорубин (Адриамицин [®])	26,7±18,2	22,7±17,0	40,6±19,6	31,5±11,5
Этопозид	26,2±17,0	24,5±17,0	32,9±17,8	25,4±16,7

Самым активным препаратом в отношении местно-распространенного (MP) рака шейки матки является цисплатин. В последних исследованиях была отмечена относительно высокая эффективность цисплатина в комбинации с паклитакселом, топотеканом, бевацизумабом. Комбинация этих препаратов относится к первой линии химиотерапии. В качестве 2-й линии химиотерапии возможно использование таких лекарственных препаратов, как доцетаксел, 5-фторурацил, ифосфамид, иринотекан, митомицин. При использовании комбинации таких препаратов, как гемцитабин, таксаны, ингибиторы топоизомеразы, винорелбин, общий показатель эффекта составляет 78–95%. Исследование II фазы с использованием гемцитабина в комбинации с облучением тазовой области у больных раком шейки матки IIIb стадии показало очень высокий уровень безрецидивной (84,2%) и общей (100%) выживаемости при среднем периоде динамического наблюдения 19,9 мес.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

При местно-распространенном раке шейки матки химиотерапия может применяться в адьювантном и неоадьювантном режимах. Основной целью адьювантной химиотерапии является эрадикация или длительное подавление микрометастазов рака после удаления или лучевого излечения первичной опухоли, поскольку невидимые метастазы служат причиной неудовлетворительных отдаленных результатов хирургического или лучевого лечения первичного опухолевого очага. Критерии эффективности адьювантной химиотерапии — медиана продолжительности жизни, процент выживших в течение 3 и 5 лет, частота рецидивов болезни и продолжительность безрецидивного периода (продолжительность времени до прогрессирования).

Снижение частоты ответа у пациенток с рецидивирующим раком шейки матки связано с нарушением кровотока в пораженной области после облучения, что снижает локальную концентрацию химиотерапевтических препаратов. Пациентки с экстратазовым рецидивом (необлученные очаги) имеют лучший результат, чем больные местным рецидивом.

Целесообразность использования неоадьювантной химиотерапии заключается в следующем:

- 1) редукция первичной опухоли, что позволяет повысить операбельность;
 - 2) эрадикация микрометастазов;
 - 3) потенциальное повышение васкуляризации опухоли и повышение числа редукции клеток, находящихся в гипоксии.
- Введение химиопрепаратов может осуществляться как внутривенно, так и внутриартериально (через катетеры, подведенные к маточным сосудам). Как правило, эта процедура выполняется дважды. Опухолевый ответ на проводимую химиотерапию может являться существенным фактором прогноза выживаемости, так как имеется корреляция между частотой местного и отдаленного контроля и лучшими показателями общей и безрецидивной выживаемости.

Результаты метаанализа пяти различных исследований показали, что неоадьювантная химиотерапия с последующим хирургическим лечением у больных местнораспространенным раком шейки матки значительно снижает риск смерти на 35% в сравнении с традиционной лучевой терапией в качестве единственного метода лечения. Достигнуто повышение показателей 5-летней выживаемости на 14% — с 50 до 64%.

Применение химиотерапии перед лучевой терапией (неоадьювантной или индукционной) было изучено в клинических исследованиях, которые показали противоречивые результаты. Было проведено 18 рандомизированных исследований, включающих более 2000 пациентов. Разнородность исследования не позволила унифицировать результаты. Однако авторы определили, что длительный цикл платиновой терапии интенсивными дозами является важным фактором, определяющим влияние неоадьювантной химиотерапии на исход заболевания. Использование

короткого цикла химиотерапии (менее или равного 14 дням) улучшает показатели 5-летней выживаемости на 7%, применение более длительного цикла химиотерапии (более 14 дней) увеличивает 5-летнюю выживаемость на 8%. Ускоренная репопуляция резистентных опухолевых клеток при длительном интервале между неоадъювантной химиотерапией и радиотерапией может оказать негативный эффект для исхода заболевания.

Доказано, что число курсов платиносодержащей терапии является независимым фактором общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Химиолучевая терапия по радикальной программе должна проводиться не более 6–7 нед. в адекватных дозах (85–90 Гр на точке А, 55–60 Гр на точке В). Увеличение продолжительности химиолучевой терапии снижает выживаемость больных.

Химиолучевая терапия рака шейки матки

Химиолучевое лечение при МР раке шейки матки в настоящее время является стандартом лечения. Несколько одновременных публикаций пяти рандомизированных исследований, касающихся МР рака шейки матки, демонстрируют улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости при использовании лучевой терапии с химиотерапией в сравнении со стандартной лучевой терапией с введением гидроксимочевины [1, А].

По оценкам исследователей, использование цистостатиков с целью радиосенсибилизации опухоли улучшает показатели общей выживаемости на 10% для рака шейки матки I–II стадий и на 3% — для III/IVa стадий.

Предпосылками к одновременному использованию лучевой и химиотерапии послужило комплексное пространственное взаимодействие облучения и химиотерапии: химиотерапия увеличивает степень гибели клеток, вызванной радиацией в первичной опухоли, причем не только внутри радиационного объема, но и на расстоянии путем сокращения метастатического потенциала опухоли. Кроме того, сочетание лучевой терапии и химиотерапии улучшает локальный контроль. Механизмы влияния химиолучевого лечения на клеточном уровне представляются следующим образом: уменьшение репопуляции, гибель опухолевых клеток, усиление эрадикации гипоксических клеток, увеличение кровотока в опухоли, что способствует улучшению оксигенации, аккумуляции клеток в наиболее уязвимых для облучения фазах клеточного цикла. Учитывая механизмы действия радиации, наиболее перспективными для химиолучевого лечения являются те лекарственные препараты, которые вызывают поражение ДНК или вступают в реакции, мешающие репарации ДНК.

Общепринятыми режимами использования являются еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м², хотя данные метаанализа свидетельствуют о преимуществе неплатиновых агентов [1, А].

Технический прогресс и планирование лучевой терапии способствовали увеличению точности проводимой брахитерапии, а именно: увеличить эскалацию дозы и в то же время уменьшить повреждение окружающих нормальных тканей. Недавно опубликованные результаты мультицентрового когортного исследования (Retro-EMBRACE) демонстрируют отличный локальный контроль у 93 и 79% пациентов с IIB и IIIB стадиями (FIGO) соответственно, в течение 3-х лет. Была достигнута 5-летняя актуальная общая выживаемость — 65%, медиана выживаемости составила 43 мес за счет локального контроля [1, В]. Большинство клиницистов предпочитают комбинированную терапию: хирургическое вмешательство в комбинации с химиотерапией или химиолучевое лечение.

Выделяют 2 степени риска у больных раком шейки матки, которым проведено оперативное лечение: умеренный и высокий. К факторам умеренного риска относят такие, как лимфоваскулярная инвазия SI, размер опухоли, глубина стромальной инвазии. Каждый в отдельности фактор риска может не являться значимым для рецидива, но комбинация этих факторов увеличивает риск рецидива заболевания на 15–20%.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Необходимыми патоморфологическими параметрами для оценки риска цервикального рака являются:

размеры опухоли;
глубина стромальной инвазии;
дифференцировка опухоли;
лимфоваскулярная инвазия;
состояние края резекции;
состояние параметральной и вагинальной манжеты;
число и состояние лимфатических узлов.

Для пациенток с умеренным риском рекомендуется проведение послеоперационной лучевой терапии, что, по данным авторов, повышает показатели безрецидивной выживаемости. Пациенткам с высоким риском проводится лучевая терапия без или с использованием лекарственных агентов (цисплатин, 5-фторурацил, 4 курса). Включение химиотерапии позволяет улучшить показатели выживаемости по сравнению с больными, которым химиотерапия не проводится: 4-летняя общая выживаемость — 81 и 71% соответственно, безрецидивная выживаемость — 80 и 63% соответственно.

Таким образом, можно выделить ключевые точки использования химиолучевого лечения при местнораспространенном раке шейки матки.

Химиолучевое лечение является стандартным для пациенток IB2–IVA стадий, демонстрируя улучшение показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, причем сопровождающая радиотерапию химиотерапия предпочтительнее, чем стандартная лучевая терапия с гидроксимочевиной.

Наиболее частым используемым режимом является еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м², хотя бесплатиновые агенты также имеют преимущество.

Пациентки с умеренным и высоким риском после перенесенного оперативного лечения должны получать адъювантную терапию, причем пациентки с высоким риском — химиолучевое лечение.

Послеоперационное дистанционное облучение с параллельным введением платиносодержащей терапии с/без брахитерапии рекомендовано пациентам с позитивными тазовыми лимфатическими узлами, позитивным краем резекции, позитивным параметрием. Адъювантная химиотерапия повышает показатели выживаемости у пациентов высокого риска, которым проведено радикальное хирургическое лечение.

Рецидивы рака шейки матки

При местном рецидиве центральной локализации, когда опухоль не достигает стенки малого таза (отсутствие инвазии в грушевидные и obturatorные мышцы малого таза по данным МРТ исследования), возможно выполнение экзентерации органов малого таза.

При выявлении отдаленных метастазов проводится полихимиотерапия с паллиативной целью.

Список литературы

1. Бахидзе Е.В., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф. Рак шейки матки / под ред. И.В. Берлева, А.Ф. Урманчевой. СПб.: Эко-Вектор, 2018. 437 с.
2. Даубер В., Фениш Х. Карманный атлас анатомии человека: 5-е изд. СПб.: ДИЛЯ, 2014. 576 с.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2018. 250 с.
4. Новикова Е.Г., Каприн А.Д., Антипов В.А., Шевчук А.С. Атлас операций при злокачественных опухолях женских половых органов / под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга, А.Д. Каприна. М.: Практическая медицина, 2015. 200 с.

5. Barquet-Muñoz S.A., Rendón-Pereira G.J., Acuña-González D. et al. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in abandoned radical hysterectomy in cervical cancer // *World J Surg Oncol*. 2017. Vol. 15. N. 1. P. 23.
6. Berek J.S., Hacker N.F. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology: 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. P. 960.
7. Cibula D., Sláma J., Velechovská P. et al. Factors affecting spontaneous voiding recovery after radical hysterectomy // *Int J Gynecol Cancer*. 2010. Vol. 20. N. 4. P. 685–690.
8. Cibula D., Abu-Rustum N.R., Benedetti-Panici P. et al. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection // *Gynecol Oncol*. 2011. Vol. 122. N. 2. P. 264–268.
9. Chen J., Wang R., Zhang B. et al. Safety of ovarian preservation in women with stage I and II cervical adenocarcinoma: a retrospective study and meta-analysis // *Am J Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 215. N. 4. P. 1–13.
10. Han X., Wen H., Ju X. et al. Predictive factors of para-aortic lymph nodes metastasis in cervical cancer patients: a retrospective analysis based on 723 para-aortic lymphadenectomy cases // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. P. 1–8.
11. Kiran A., Hilton P., Cromwell D. The risk of ureteric injury associated with hysterectomy: a 10-year retrospective cohort study // *BJOG*. 2016. Vol. 123. N. 7. P. 1184–1191.
12. Kobayashi T. Abdominal radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for cancer of the cervix: Second ed. Tokyo: Nanzando Co., 1961. P. 86.
13. Koh W.J., Greer B.E., Abu-Rustum N.R. et al. Cervical Cancer, Version 2. // *J Natl Compr Canc Netw*. 2015. Vol. 13. N. 4. P. 395–404.
14. Lu H., Li J., Wang L. et al. Is Ovarian Preservation Feasible in Early-Stage Adenocarcinoma of the Cervix? // *Med Sci Monit*. 2016. Vol. 22. P. 408–414.
- Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии
15. Mota F., Vergote I., Trimbos J.B. et al. Classification of radical hysterectomy adopted by the Gynecological Cancer Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer // *Int J Gynecol Cancer*. 2008. Vol. 18. N. 5. P. 1136–1138.
16. Ouldamer L., Fichet-Djavadian S., Marret H. et al. Upper margin of para-aortic lymphadenectomy in cervical cancer // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014. Vol. 91. N. 8. P. 893–900.
17. Querleu D., C. P. Morrow. Classification of radical hysterectomy // *Lancet Oncol*. 2008. Vol. 9. P. 297–303.
18. Peters W.A. 3rd, Liu P.Y., Barrett R.J. 2nd et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix // *J Clin Oncol*. 2000. Vol. 18. N. 8. P. 1606–1613.
19. Piver M.S., Rutledge F.N., Smith P.J. Five classes of extended hysterectomy of women with cervical cancer // *Obstet Gynecol*. 1974. Vol. 44. P. 265–267.
20. Reyes C., Murali R. Secondary Involvement of the Adnexa and Uterine Corpus by Carcinomas of the Uterine Cervix: A Detailed Morphologic Description // *Int J Gynecol Pathol*. 2015. Vol. 34. N. 6. P. 551–563.
21. Rotman M., Sedlis A., Piedmonte M. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a Gynecologic Oncology Group study // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006. Vol. 65. P. 169–176.
22. Sakuragi N., Satoh C., Takeda N. et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy // *Cancer*. 1999. Vol. 85. N. 7. P. 1547–1554.
23. Sakuragi N., Todo Y., Sato T. Functional and anatomical consideration of systematic nerve-sparing radical hysterectomy in invasive cervical cancer / In: *Cervical cancer research trends*. Ed. Bankes E.P. // Nova Science Publishers, Inc. 2007. P. 33–68.
24. Sakuragi N. Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer // *Int J Clin Oncol*. 2007. Vol. 12. N. 3. P. 165–175.
25. Sturdza A., Pötter R., Fokdal L. et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study // *Radiother Oncol*. 2016. Vol. 120. N. 3. P. 428–433.
26. Tanderup K., Lindegaard J.C., Kirisits C. et al. Image Guided Adaptive Brachytherapy in cervix cancer: A new paradigm changing clinical practice and outcome // *Radiother Oncol*. 2016. Vol. 120. N. 3. P. 365–369.
27. Wu M.F., Li J., Lu H.W. et al. Impact of the care provided by gynecologic oncologists on outcomes of cervical cancer patients treated with radical hysterectomy // *Onco Targets Ther*. 2016. Vol. 9. P. 1361–1370.
28. Yang L., Cai J., Dong W. et al. Laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy can be routinely used for treatment of early-stage cervical cancer: a single-institute experience with 404 patients // *J Minim Invasive Gynecol*. 2015. Vol. 22. N. 2. P. 199–204.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Глава 10. Предрак эндометрия

О.В. Новикова, С.В. Анпилогов

Код по МКБ-10

N85.1 Аденоматозная гиперплазия эндометрия. Гиперплазия эндометрия атипичная.

Введение

Гиперплазия эндометрия представляет собой патологическую диффузную или очаговую пролиферацию слизистой оболочки матки с поражением стромы и железистых структур. Диагноз «гиперплазия эндометрия» является гистологическим, устанавливается на основании субъективных морфологических критериев измененной ткани эндометрия и зачастую зависит от личного опыта патоморфолога.

Большинство специалистов рассматривают различные варианты гиперплазии эндометрия как морфологически гетерогенную группу прогрессивно нарастающих изменений гисто- и цитоархитектоники эндометрия с возможным появлением и нарастанием клеточной атипии вплоть до развития рака эндометрия.

Атипичской гиперплазии эндометрия свойственно преобладание железистого компонента над стромальным, наличие атипичных эпителиальных клеток, компактное расположение желез, их причудливая форма с пальцеобразными инвагинациями в направлении просвета и наличием микропапиллярных формирований. В единичных железах выявляются «эпителиальные перемычки». Железистый эпителий многорядный, с потерей полярности, наличием базальной мембраны, митотическая активность варьируемая, отмечаются патологические митозы. Кровеносные сосуды тонкостенные, часть из них — с фибриновыми тромбами. В отличие от аденокарциномы, комплексная атипичная гиперплазия эндометрия характеризуется отсутствием стромальной инвазии.

Атипичная гиперплазия эндометрия относится к предраковым заболеваниям эндометрия. Вероятность прогрессирования данного заболевания в рак эндометрия — до 30%. Прогноз при хирургическом лечении в объеме гистерэктомии благоприятный, при гормональной консервативной терапии с целью сохранения фертильности возможны рецидивы.

Эпидемиология

Официальной регистрации заболеваемости атипичской гиперплазией эндометрия в РФ нет. По данным зарубежных авторов, частота гиперплазии эндометрия составляет 133 случая на

100 тыс. женщин, пик заболеваемости атипичской гиперплазией эндометрия, как и при раке эндометрия, приходится на постменопаузальный возраст (60–64 года), 56 на 100 тыс., и редко выявляется у женщин моложе 30 лет.

Факторы риска атипичической гиперплазии эндометрия

Факторами риска атипичической гиперплазии эндометрия являются повышенный индекс массы тела, отсутствие родов в анамнезе, ранний возраст менархе, поздняя менопауза и сахарный диабет. Длительный прием комбинированных оральных контрацептивов значительно снижает риск атипичической гиперплазии эндометрия.

Гиперэстрогения на фоне относительного дефицита прогестерона приводит к нарушению пролиферативных процессов с развитием гиперплазии и возможным прогрессированию в рак эндометрия.

Одной из основных причин избыточного содержания эстрогенов в крови является высокий индекс массы тела. При ожирении повышенная секреция эстрогенов жировой тканью происходит путем ароматизации андрогенов.

Гиперинсулинемия стимулирует рост стромальных клеток эндометрия, провоцируя их пролиферацию. Повышенное содержание инсулина в крови способствует увеличению количества биодоступных эстрогенов путем снижения глобулина, связывающего половые гормоны. Повышенное содержание инсулина в крови влечет снижение концентрации инсулиноподобного белка, что приводит к увеличению свободного инсулиноподобного фактора роста 1, который, в свою очередь, провоцирует пролиферацию клеток эндометрия.

Тамоксифен, применяемый при раке молочной железы, действует как антагонист эстрогеновых рецепторов в ткани молочной железы, оказывает агонистическое действие на рецепторы эндометрия. Длительное применение вышеуказанного препарата повышает риск гиперплазий и рака эндометрия.

Синхронное опухолевое поражение эндометрия и яичников — наиболее частое сочетание в гинекологии и составляет 50–70% всех одновременно выявленных опухолей женской половой сферы. Вероятность обнаружения атипичии в эндометрии при уже диагностированном раке яичников составляет 10%.

Разработанные методы по выявлению мутаций в генах репарации ДНК (MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2) при отягощенном семейном анамнезе по колоректальному раку и неоплазии эндометрия, с целью определения синдрома Линча, в настоящее время актуальны и в отношении атипичической гиперплазии эндометрия.

Классификация

Впервые термин «атипичическая гиперплазия эндометрия» для описания поражений слизистой оболочки матки, схожих с карциномой эндометрия, был предложен в 1948 г. E. Novak и F. Rutledge.

Классификация ВОЗ 2014 г. включает две категории гиперплазий эндометрия:

- 1) гиперплазия эндометрия без атипичии;
- 2) атипичическая гиперплазия эндометрия/эндометриальная интраэпителиальная неоплазия.

До разработки вышеуказанной системы широко использовалась **классификация** гиперплазии эндометрия **ВОЗ 1994 г.**

Гиперплазия эндометрия — пролиферация эндометриальных желез без цитологической атипичии:

простая гиперплазия эндометрия;

комплексная гиперплазия эндометрия. Отличается от простой гиперплазии эндометрия структурной перестройкой желез и пролиферацией желез эпителия.

Атипичическая гиперплазия эндометрия — пролиферация эндометриальных желез с признаками цитологической атипичии:

простая атипичическая гиперплазия эндометрия;

комплексная, или сложная, атипичическая гиперплазия эндометрия. Имеет признаки клеточного и ядерного полиморфизма наряду с дезорганизацией эпителия эндометриальных желез.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Существенным недостатком классификации ВОЗ 1994 г. были высокие показатели несоответствия гистологических диагнозов при исследовании одних и тех же материалов несколькими патоморфологами, приводящие к неправоначальному клиническому ведению пациенток. Для минимизации ошибок при постановке диагноза с учетом современных молекулярно-генетических представлений о гиперпластических процессах в эндометрии в 2014 г. ВОЗ была предложена новая классификация с выделением только двух категорий: гиперплазия эндометрия без атипичии и атипичическая. Согласно классификации ВОЗ 2014 г., гиперплазия эндометрия без атипичии является доброкачественным процессом, имеет минимальный риск малигнизации (1–3%), хорошо поддается гормональной терапии, при коррекции факторов риска, способствующих изменениям в эндометрии, может регрессировать. Атипичическая гиперплазия эндометрия (эндометриальная интраэпителиальная неоплазия) является предраковым состоянием, характеризуется уменьшением объема стромы и клеточной атипичией. При атипичической гиперплазии эндометрия находят множество генетических мутаций, характерных для рака эндометрия (микросателлитная нестабильность, инактивация PAX2, мутация PTEN, KRAS и CTNNB1), у более 60% пациенток может быть обнаружен рак эндометрия.

В 2000 г., с целью преодоления низкой воспроизводимости классификации ВОЗ, группа гинекологических патоморфологов предложили альтернативную классификационную систему, основанную на результатах морфометрии и молекулярно-генетического анализа. Выделено две категории гиперплазии эндометрия:

- 1) доброкачественная (вместо простой и комплексной);
- 2) «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» (англ. endometrial intraepithelial neoplasia).

Объективные критерии эндометриальной интраэпителиальной неоплазии определяют с помощью компьютерной морфометрии: площадь стромы в очаге гиперплазии (менее 55% характерно для эндометриальной интраэпителиальной неоплазии), периметр ветвящихся желез эндометрия в очаге гиперплазии, измеренный по линии базальной мембраны, и стандартное отклонение размеров ядер эпителия в очаге гиперплазии, измеренных по меньшему диаметру и отражающих вариацию размеров. Система эндометриальной интраэпителиальной неоплазии не получила широкого распространения, так как является дорогостоящим методом, требует специального оборудования и подготовки медицинского персонала.

Диагностика

Клиническая картина атипичической гиперплазии эндометрия не имеет специфических симптомов, может проявляться в виде нарушений менструального цикла, в постменопаузе частым признаком являются кровянистые выделения, в молодом возрасте в 30% может быть «случайной» находкой во время обследования пациенток при подготовке к беременности или по поводу бесплодия.

Для диагностики атипичической гиперплазии эндометрия используют следующие методы:

- 1) УЗИ, которое обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике патологии эндометрия, включая атипичическую гиперплазию эндометрия в постменопаузе, в репродуктивном возрасте метод УЗИ менее информативен;
- 2) цервикогистероскопия, которая позволяет определить выраженность и распространенность внутриматочной патологии и раздельное диагностическое выскабливание для забора патологической ткани для морфологического исследования при органосохраняющем лечении носит и лечебный компонент;
- 3) гистологическое исследование является основным методом диагностики атипичической гиперплазии эндометрия, которое может выполняться на материале, полученном при раздельном диагностическом выскабливании или биопсии эндометрия.

Перед началом органосохранного лечения обязательным является:

консультативный пересмотр гистологических препаратов в крупных онкологических центрах;
УЗИ молочных желез, маммография;
оценка овариального резерва, исследование гормонального статуса (эстрогены, прогестерон, ФСГ, ЛГ).
Таким образом, комплекс диагностических мероприятий повторяет обследование при раке эндометрия.

Лечение

Выбор тактики ведения пациентки с атипической гиперплазией эндометрия зависит от возраста и репродуктивных намерений.

Хирургическое лечение

У женщин постменопаузального возраста выполняется хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками, лапаротомным, либо видеоэндоскопическим доступом. При операции в репродуктивном возрасте возможно сохранение яичников, обязательным при этом является удаление маточных труб.

У женщин молодого возраста, имеющих репродуктивные намерения, при атипической гиперплазии эндометрия применяется консервативное лечение — самостоятельная гормонотерапия.

Основной задачей лекарственной терапии является медикаментозная атрофия эндометрия, в том числе патологического. При успешном лечении восстановившаяся слизистая оболочка матки не содержит атипии. Таким образом, удается добиться полного излечения без гистерэктомии, сохранив возможность деторождения.

Препараты, используемые для консервативного лечения атипической гиперплазии эндометрия:

медроксипрогестерон в дозе 200–500 мг в сутки;
внутриматочная левоноргестрел-содержащая система;
мегестрол 160–320 мг/день;
агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ).

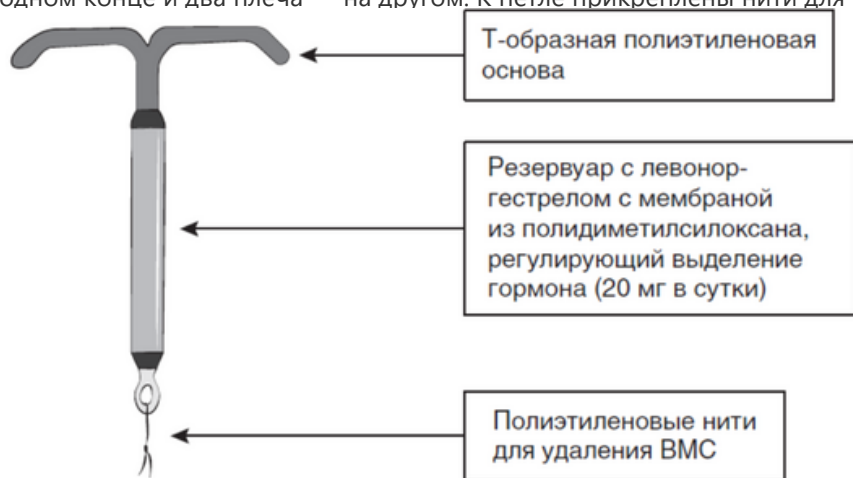
Медоксипрогестерон — синтетическое производное прогестерона, относится к гестагенам (прогестинам), не обладающим эстрогенной активностью, и оказывает следующее фармакологическое действие:

ингибирует секрецию гипофизарных гонадотропинов (ЛГ и ФСГ);
снижает концентрации аденокортикотропного гормона и гидрокортизона в крови;
снижает концентрации эстрогенов в крови (за счет ингибирования секреции ФСГ, а также ферментативной индукции печеночной редуктазы, что приводит к увеличению клиренса тестостерона и последующему уменьшению превращения андрогенов в эстрогены).

Противоопухолевое действие препарата в терапевтических дозах при лечении гормональнозависимых злокачественных новообразований может быть связано с его влиянием на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему, рецепторы прогестинов и эстрогенов и метаболизм стероидов на клеточном уровне.

В высоких дозах при нормальном содержании эстрогенов вызывает трансформацию пролиферативного эндометрия в секреторный. У большинства женщин с гиперпластическими процессами эндометрия наблюдается их частичный или полный регресс. Оказывает противоопухолевое действие при гормоночувствительных злокачественных новообразованиях.

Внутриматочная левоноргестрел-содержащая система (рис. 10.1). Препарат помещен в трубку проводника и состоит из белой гормонально-эластомерной сердцевинки, помещенной на Т-образном корпусе и покрытой непрозрачной мембраной, регулирующей высвобождение левоноргестрела. Т-образный корпус имеет петлю на одном конце и два плеча — на другом. К петле прикреплены нити для удаления системы.



Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Рис. 10.1. Внутриматочная левоноргестрел-содержащая система

ЛНГ-ВМС — высвобождает 20 мкг левоноргестрела в сутки, оказывает местное гестагенное действие. Доказано, что при использовании ЛНГ-ВМС концентрация левоноргестрела в эндометрии выше более чем в 100 раз по сравнению с пероральным применением, при этом содержание действующего вещества в крови минимальное, что, в свою очередь, обеспечивает снижение количества побочных эффектов. Высокие концентрации левоноргестрела в эндометрии способствуют снижению чувствительности его эстрогенных и прогестероновых рецепторов, делая эндометрий невосприимчивым к эстрадиолу и оказывая сильное антипролиферативное действие. При применении препарата наблюдаются морфологические изменения эндометрия и слабая местная реакция на присутствие в матке инородного тела. ВМС способствует увеличению вязкости секрета шейки матки, и, таким образом, предупреждает проникновение спермы в матку, оплодотворения вследствие угнетения подвижности и функции сперматозоидов в матке и маточных трубах не происходит, поэтому система имеет и контрацептивное действие. Применение препарата не оказывает влияния на детородную функцию. У 80% женщин, желающих иметь ребенка, беременность наступает в течение 12 мес после удаления ВМС.

Агонисты ГнРГ в настоящее время представляют собой одну из наиболее эффективных и хорошо изученных групп препаратов для лечения гиперпластических процессов репродуктивной системы. При анализе литературных данных стало известно, что на сегодняшний день агонистов ГнРГ существует немало, но из них в пределах РФ зарегистрированы только 4, это препараты — гозерелин, лейпрорелин, трипторелин и бусерелин, из них наиболее широко используются два препарата — бусерелин и гозерелин. Обычно ГнРГ выделяется из гипоталамуса в пульсовом режиме с интервалом 90 мин (с разбросом от 60 до 120 мин на протяжении менструального цикла). ГнРГ связывается с рецепторами на поверхности гипофиза, формируя комплекс рецептор-лиганд, который транспортируется с поверхности клетки внутрь. Это вызывает ряд реакций, ведущих к

секреции лютеинизирующего гормона и ФСГ в гипофизе. У женщин в пременопаузе эти гонадотропные гормоны стимулируют функцию яичников, что проявляется в циклической секреции эстрогенов и прогестерона. В присутствии агониста ГнРГ, который примерно в 100 раз активнее природного ГнРГ, большинство рецепторов ГнРГ заняты, т.е. находятся не на поверхности, а внутри клетки. При этом происходит связывание значительной части рецепторов лютеинизирующего гормона в гипофизе и истощение их ресинтеза вследствие постоянного действия препарата, обладающего большим сродством к рецепторам, чем природный гормон. Это приводит к тому, что гипофиз становится невосприимчивым к последующей стимуляции, вызванной как агонистами ГнРГ, так и собственно ГнРГ. Этот феномен известен как down-регуляция, или торможение рецепторов. Кроме того, постоянный, а не пульсирующий режим стимуляции гипофиза в значительной мере снижает восприимчивость рецепторов. В результате происходит снижение секреции ЛГ, что, в свою очередь, приводит к уменьшению продукции стероидных гормонов яичниками. Агонисты ГнРГ снижают средние концентрации эстрадиола в сыворотке крови до постменопаузального уровня уже на 21-й день, после первой инъекции агонистами ГнРГ. Эта супрессия поддерживается на протяжении всего периода лечения. Уровень эстрадиола восстанавливается примерно через 8 нед после последнего введения агонистов ГнРГ в дозе 3,6 мг. Говоря о дополнительных механизмах действия депо-формы, нужно отметить, что этот препарат оказывал ингибирующее влияние на уровни инсулиноподобного фактора роста I в сыворотке крови и блокирующее влияние на рецепторы эпидермального фактора роста в эндометрии. Таким образом, антипролиферативный эффект агонистов ГнРГ осуществляется посредством множественных эффектов (как системных, так и локальных): в частности, снижения синтеза эстрогенов, андрогенов, инсулина, факторов роста. Появились сообщения о стимулирующем влиянии этой группы препаратов на скорость запрограммированной гибели/апоптоза клеток эндометрия и молочных желез.

На фоне использования агонистов ГнРГ происходит потеря минеральной плотности костной ткани. Это обусловлено ожидаемым фармакологическим влиянием препарата, в результате которого возникает дефицит эстрогенов. После 6 мес лечения в поясничных позвонках происходит потеря МПК в среднем на 4,6% ($p=0,0001$) с частичным восстановлением этого показателя после окончания лечения. Тем не менее, на основании результатов настоящего исследования, клинических данных, подтверждающих потерю минеральной плотности кости, не выявлено. Также часто встречающимся побочным эффектом агонистов ГнРГ являются приливы.

Длительность консервативного лечения в большинстве случаев составляет 6 мес. Обследования с целью оценки эффективности проводимого лечения выполняются с интервалом в 3 мес в объеме цервикогистероскопии и раздельного диагностического выскабливания. Эффективность самостоятельной гормонотерапии составляет 80–90%. После успешного завершения лечения рекомендуется реализация репродуктивной функции в кратчайшие сроки. До наступления беременности и после родов необходимо строгое динамическое наблюдение ввиду существующего риска рецидива заболевания (20–30%). Если пациентка намерена отсрочить планирование беременности, рекомендуется установка ЛНГ-ВМС с профилактической целью. При рецидивах возможно проведение повторных курсов гормонотерапии, схема подбирается в зависимости от гистологической структуры процесса. Эффективность повторного курса самостоятельной гормонотерапии высокая, около 80%. При неэффективности консервативной терапии показано хирургическое лечение в объеме гистерэктомии.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

В качестве комплексного подхода необходимым компонентом в лечении является коррекция обменных и метаболических нарушений. Снижение веса, адекватная коррекция гликемии требуют консультаций смежных специалистов — эндокринолога, диетолога.

Список литературы

1. Франк Г.А., Белоус Т.А., Соколова Н.В. Морфологические особенности диспластических изменений эндометрия // Архив патологии. 1990. Вып. 52. № 9. С. 18–24.
2. Baak J.P., Mutter G.L. EIN and WHO 94. Considering the classification of endometrial hyperplasia // J Clin Pathol. 2005. Vol. 58. P. 1–6.
3. Bergeron C. et al. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens // Am J Surg Pathol. 1999. Vol. 23. P. 1102–1108.
4. Emons G., Beckmann M., Schmidt D. et al. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015. Vol. 75. P. 135.
5. Park J.C. et al. Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome // Clin Exp Reprod. Med. 2011. Vol. 38. P. 42–46.
6. Burke II J., Alberts D., Curtin J. Concurrent Endometrial Carcinoma in Women with a Biopsy Diagnosis of Atypical Endometrial Hyperplasia // A Gynecologic Oncology Group Study Am Cancer Society. 2006. Doi 10.1002/cncr.21650.
7. Karimi M., von Salomé J., Aravidis Ch. et al. A retrospective study of extracolonic, non-endometrial cancer in Swedish Lynch syndrome families // Hered Cancer Clin Pract. 2018. N. 16. P. 16.
8. Park J.Y., Kim D.Y., Kim J.H. et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG2002) // Eur J Cancer. 2013. Vol. 49. P. 868–874.
9. Scully R.E. et al. Histological Typing of Female genital Tract Tumors: 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1994.
10. Setiawan V.W., Yang H.P., Pike M.C. et al. // J Clin Oncol. 2013. Vol. 31. N. 20. P. 2607.
11. Silverberg S.G., Kurman R.S., Nogales F. Tumors of uterine corpus. Epithelial tumors and related lesions / WHO Classification of Tumors // Pathology and genetics. Tumors of the Breast and Female genital Organs. 2003. P. 221–232.
12. Zaino R.J. et al. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study // Cancer. 2006. Vol. 106. P. 804–811.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Глава 11. Рак эндометрия

И.В. Берлев, Е.В. Бахидзе, А.Ф. Урманчеева, А.М. Беляев, Л.И. Крикунова, Л.В. Демидова

Коды по МКБ-10

C54 Злокачественные новообразования тела матки.

C54.0 Злокачественные новообразования перешейка матки нижнего сегмента матки.

C54.1 Злокачественные новообразования эндометрия.

C54.2 Злокачественные новообразования миометрия.

Рак тела матки в широком смысле слова — все злокачественные новообразования тела матки. В узком смысле слова рак тела матки — синоним рака эндометрия, в то время как злокачественные новообразования, исходящие из миометрия, — неэпителиальные злокачественные новообразования, преимущественно — саркомы.

Эпидемиология

Рак эндометрия — ведущая по частоте локализация гинекологического рака, занимающая 1-е место в структуре онкогинекологических заболеваний в России, начиная с 1993 г. В 2017 г. был выявлен 26 081 случай злокачественных новообразований тела матки. «Грубый» показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями тела матки в 2017 г. составил 33,1 на 100 тыс. женского населения, за 20 лет этот показатель вырос на 87,8%, средний темп

прироста составил около 3% в год (в 1997 г. уровень показателя составил 18,2). За этот же период времени вырос на 55,2% и стандартизованный по мировому стандарту возрастного распределения населения показатель заболеваемости, его уровень в 2017 г. составил 18,4 на 100 тыс. населения, при среднегодовом темпе прироста 2,1%.

Стадирование рака эндометрия

Определение стадии рака эндометрия осуществляется по двум классификациям — по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO) и Международного противоракового союза (UICC) — TNM (табл. 11.1). Обе эти классификации периодически пересматриваются. Стадирование на основе клинической и/или патологоанатомической классификации осуществляется сначала на данных, полученных при клиническом обследовании до операции (стадия FIGO и cTNM), а затем скорректированных после получения гистологического (патологоанатомического) исследования удаленного операционного препарата (pTNM).

Категории классификации TNM:

T — первичная опухоль;

N — регионарные лимфатические узлы;

M — отдаленные метастазы.

Регионарными лимфатическими узлами тела матки являются: тазовые (подчревные, запирательные), общие, внутренние и наружные подвздошные, расположенные около матки, крестцовые, парааортальные.

Таблица 11.1. Классификация злокачественных опухолей тела матки по FIGO и TNM

TNM	FIGO	Критерии
8-й пересмотр, 2016	2009	
T1	I	Опухоль ограничена телом матки
T1a	IA	Опухоль ограничена эндометрием либо вырастает в миометрий менее чем на половину его толщины
T1b	IB	Опухоль вырастает в миометрий на половину его толщины или более
T2	II	Опухоль вырастает в строму шейки матки без распространения за пределы матки
T3 и/или N1, N2	III	Местное либо регионарное распространение
T3a	IIIA	Опухоль вырастает в серозную оболочку тела матки (непосредственное распространение или метастаз)
T3b	IIIB	Опухоль вовлекает влагалище либо параметрий (непосредственное распространение или метастаз)
T1, T2, T3 N1 N2	IIIC	Есть метастаз в тазовом лимфатическом узле либо парааортальном лимфатическом узле
T1, T2, T3	N1 IIIC1	Есть метастаз в тазовом лимфатическом узле
T1, T2, T3	N2 IIIC2	Есть метастазы в парааортальных и тазовых лимфатических узлах либо без метастазов в тазовых лимфатических узлах
T4	IVA	Опухоль вырастает в слизистую оболочку мочевого пузыря или толстой кишки
Любая T Любая N	M1 IVB	Есть отдаленные метастазы, исключая метастазы во влагалище, тазовой брюшине и придатках матки, но включая метастазы в паховых лимфатических узлах, внутрибрюшных лимфатических узлах и других лимфатических узлах, за исключением парааортальных и тазовых

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Гистологическая классификация

Согласно гистологической классификации ВОЗ, существует шесть основных типов карциномы эндометрия (табл. 11.2).

Наиболее часто встречающимся гистологическим типом опухоли у больных раком эндометрия является эндометриоидная аденокарцинома (около 90%). Большинство наиболее агрессивных опухолей эндометрия представлено низкодифференцированными эндометриоидными и серозными карциномами.

Таблица 11.2. Гистологическая классификация злокачественных опухолей тела матки (ВОЗ, 2014)

Злокачественные эпителиальные опухоли
Эндометриоидная аденокарцинома
Вариант с плоскоклеточной метаплазией
Виллогландулярный вариант
Секреторный вариант
Муцинозный рак
Серозный рак
Светлоклеточный рак
Смешанная аденокарцинома
Недифференцированный рак
Другие
Злокачественные мезенхимальные опухоли
Лейомиосаркома
Эпителиоидная лейомиосаркома
Миксоидная лейомиосаркома
Эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности
Эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности
Недифференцированная саркома матки
Другие
Злокачественные смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли
Аденосаркома
Карциносаркома

Опухоль может иметь экзофитную, эндофитную и смешанную формы роста. Отдельной формой роста рака эндометрия является рак в полипе. Одним из важных биологических признаков рака эндометрия является его дифференцировка. Выделяют три основных варианта дифференцировки эндометриоидного рака эндометрия:

G1 — высокая степень дифференцировки;

G2 — умеренная степень дифференцировки;

G3 — низкая степень дифференцировки.

Пути метастазирования

Преобладающим типом метастазирования рака эндометрия является лимфогенный. Прогрессирование процесса сопровождается лимфогенной, лимфогематогенной и имплантационной диссеминацией. Частота обнаружения метастазов рака эндометрия в тазовых лимфатических узлах колеблется от 12 до 16%. Наиболее высокая частота метастатического поражения тазовых лимфатических узлов наблюдается при переходе опухоли на шеечный канал. Вероятность лимфогенных метастазов превышает 50% у больных с сочетанием следующих четырех неблагоприятных факторов:

- 1) второй патогенетический вариант;
- 2) низкая степень дифференцировки;
- 3) переход опухоли на шеечный канал;
- 4) глубокое прорастание в миометрий.

Этиология и патогенез

Отличительной чертой рака тела матки (рака эндометрия) является его выраженная гормонозависимость, в основе которой лежит длительная экспозиция эндометрия к эстрогенам в условиях прогестероновой недостаточности. При этом не все случаи рака эндометрия обусловлены только гормональными факторами. Рак эндометрия имеет различные варианты своего патогенеза. На основании сопоставления клинических, морфологических и эндокринологических данных Я.В. Бохманом в 1972 г. была выдвинута концепция о двух основных патогенетических вариантах развития гиперпластических процессов и рака эндометрия. При I патогенетическом варианте опухоли обычно имеют типичное строение высоко- или умереннодифференцированных эндометриоидных карцином, развиваются на фоне гиперплазии эндометрия, часто экспрессируют рецепторы эстрогенов и прогестерона. При II варианте развиваются, как правило, либо низкодифференцированные эндометриоидные опухоли, либо неэндометриоидные опухоли, например серозные, на фоне атрофии эндометрия, с отсутствием рецепторов эстрогенов и прогестерона, отличающиеся более агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Эта дуалистическая концепция Я.В. Бохмана была позже подтверждена молекулярными исследованиями. В эндометриоидных карциномах при I типе обнаружены четыре основных генетических изменения: мутация PTEN гена-супрессора опухоли, микросателлитная нестабильность из-за изменений репарации генов, мутация K-Ras протоонкогена и изменение гена APC. Дикий ген PTEN негативно регулирует рост клеток, влияет на апоптоз. Мутация PTEN-гена обнаружена и в нормальном эндометрии при экспозиции к эстрогенам, но, главное, — у 18–55% больных предраком и у 26–80% больных раком эндометрия. В опухолях II типа, к которым, в частности, относятся серозные карциномы, обнаруживаются мутации p53 и выраженная экспрессия онкогена Her2/neu. Однако, как и в любой модели, есть исключения, когда обнаруживаются признаки двух типов в одной опухоли. Так, 25% высокодифференцированных эндометриоидных карцином экспрессируют мутантный p53, и их клиническое течение сходно с течением серозных карцином.

За последние 15 лет было показано, что молекулярный профиль рака эндометрия демонстрирует микросателлитную нестабильность (MSI), а мутации генов PTEN, PIK3CA, KRAS и β -катенина являются наиболее распространенными молекулярными нарушениями в эндометриоидных карциномах, в то время как для серозных опухолей более характерны мутации p53 и потери гетерозиготности, а также другие молекулярные повреждения (STK15, P16, E-кадгерин и C-erbB2).

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Факторы риска

Среди факторов риска заболевания выделяют:

- алиментарные (повышенное содержание жиров в пище и высококалорийная диета);
- сексуальные (позднее начало и длительное отсутствие половой жизни);
- репродуктивные (раннее менархе, поздняя менопауза, ановуляторные циклы, сниженная генеративная функция, бесплодие, роды крупным плодом, миома матки);
- фармакологические (применение эстрогенов без комбинации с прогестинами, прием тамоксифена женщинами, страдающими раком молочной железы);
- повышение частоты различных эндокринных и обменных нарушений (ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемия и т.д.);
- генетические (Линч-синдром или наследственный неполипозный колоректальный рак, синдром четырех гормонозависимых карцином у кровных родственников, гормонозависимые первично-множественные опухоли).

Клиническая картина

Наиболее частыми симптомами рака эндометрия у женщин пременопаузального возраста являются ациклические маточные кровотечения, а у женщин в постменопаузе — кровотечение, которое наблюдается у 90% больных.

Возможны мажущие кровянистые или водянистые выделения из половых путей, лейкоррея, боли.

В анамнезе следует обратить внимание на факторы, предрасполагающие к развитию заболевания:

- раннее менархе;
- бесплодие или сниженная генеративная функция;
- отсутствие регулярной половой жизни и позднее начало половой жизни;
- роды крупным плодом;
- позднее наступление менопаузы;
- ациклические маточные кровотечения или кровотечения в постменопаузе;
- синдром поликистозных яичников;
- гиперпластические процессы эндометрия;
- миома матки;
- рак молочных желез;
- гормонозависимые опухоли у кровных родственников;
- сахарный диабет.

Наиболее яркие клинические проявления обнаруживаются при первом (гормонозависимом) варианте рака эндометрия: ожирение, гирсутизм и маточное кровотечение. При втором патогенетическом варианте эти признаки обычно отсутствуют. Увеличение объема живота и наличие асцита могут свидетельствовать о далеко зашедшей так называемой «овариальной» форме рака эндометрия (при метастазах в яичники). Пальпация периферических лимфатических узлов (в первую очередь паховых и надключичных) позволяет выявить метастазы, которые относятся к отдаленным метастазам рака эндометрия. Осмотр в зеркалах в случае ранних стадий заболевания (I–II) может не выявить какой-либо патологии, за исключением выделений из матки. При местном распространении процесса можно обнаружить опухоль на влагалищной части шейки матки, а при отдаленном метастазировании — на передней стенке влагалища (наиболее частая локализация гематогенных метастазов «под уретру»). Бимануальное гинекологическое исследование дает возможность определить консистенцию, размеры и положение матки, состояние придатков. Ректовагинальное исследование позволяет выявить наличие инфильтратов в параметральной клетчатке и у стенок малого таза.

Диагностика

Диагностика рака эндометрия предполагает выполнение целого ряда клинических и инструментальных методов обследования:

физикальное, в том числе гинекологическое, исследование;

аспирационную биопсию эндометрия или раздельное диагностическое выскабливание матки;

УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства;

общий анализ и биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, коагулограмму, электрокардиографию; рентгенографию органов грудной клетки.

При необходимости выполняют:

гистероскопию;

цистоскопию;

ректороманоскопию;

экскреторную урографию;

сцинтиграфию костей;

MPT малого таза с контрастированием (MPT для оценки глубины инвазии и перехода опухоли на шейку матки); для оценки глубины инвазии миометрия может использоваться УЗИ, выполняемое квалифицированным специалистом; MPT с контрастированием при подозрении на поражение паренхиматозных органов;

КТ с контрастированием для оценки состояния лимфатических узлов (при необходимости); следует помнить, что на момент операции метастатически измененные лимфатические узлы оказываются увеличенными менее чем у 10% больных раком тела матки ранних стадий;

ПЭТ.

Гистероскопия

Появление гистероскопии решающим образом изменило представления о диагностике внутриматочной патологии и изменений эндометрия. Метод гистероскопии позволяет проводить диагностику самых ранних этапов развития доброкачественных, пограничных и злокачественных заболеваний эндометрия. Гистероскопия позволяет при минимальных осложнениях максимальной визуализации добиться патологического процесса в полости матки с биопсией подозрительных участков эндометрия для последующей морфологической верификации. Методика выполнения гистероскопии разработана и постоянно совершенствуется, становится все более доступной.

Пролиферативные процессы эндометрия выявляются во время гистероскопии достаточно четко. Описаны разнообразные гистероскопические характеристики рака эндометрия. Среди преинвазивных форм рака эндометрия описывают полиповидную, бляшковидную, кистозно-слизепродуцирующую формы, а также формы с преобладанием атипичной васкуляризации. При распространенном процессе выделяют узловатую, папиллярную, полиповидную и диффузную формы роста.

С целью оптимальной диагностики степени распространенности опухолевого процесса (глубина инвазии и перехода опухоли на шейку матки, наличие лимфоваскулярной инвазии) необходимо выполнить MPT с контрастированием.

Морфологическая верификация диагноза

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Морфологическая верификация диагноза может быть установлена при аспирационной биопсии эндометрия (пайпель-биопсии), раздельном диагностическом выскабливании матки с гистероскопией или без нее на основании гистологического заключения с обязательным указанием гистологического типа и степени дифференцировки опухоли. При раздельном диагностическом выскабливании необходимо удалить всю слизистую тела матки, особенно в области дна матки и маточных трубных углов, где нередко располагаются очаги атипичной гиперплазии и полипы.

Применение гистероскопии позволяет избежать травмирующего воздействия тотального выскабливания слизистой матки путем прицельной биопсии подозрительных участков эндометрия.

Дополнительные методы исследования

Для уточнения диагноза и степени распространения процесса, локализации метастазов применяют компьютерную томографию, MPT, лимфографию.

MPT малого таза все больше вытесняет УЗИ, поскольку позволяет лучше визуализировать размеры опухоли и местное распространение (глубину инвазии миометрия, инфильтрацию параметриев, распространение на смежные органы). В его основе лежит избирательное поглощение различными тканями электромагнитного излучения. Получение изображения возможно в разных проекциях, что важно для выявления прорастания опухоли в соседние органы — прямую кишку, мочевой пузырь, кроме того, обеспечивается большая информативность в выявлении метастазов в забрюшинные лимфатические узлы малого таза.

КТ в диагностике эндометриальной карциномы также позволяет судить о форме, размерах, структуре и распространении опухолевого процесса. Однако точность и специфичность КТ в выявлении первичного очага ниже, чем эхография (89 и 90% против 97 и 98% соответственно). К преимуществам метода можно отнести его большую информативность в выявлении метастазов в печени, большом сальнике, брыжейке кишки.

Дополнительные методы инструментального обследования (цистоскопия, ректороманоскопия, экскреторная урография, сцинтиграфия костей) позволяют определить со степенью отдаленного распространения опухолевого процесса.

Дифференциальная диагностика

При I стадии рака тела матки, когда процесс ограничен полостью матки, дифференциальная диагностика проводится с гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки. Применение гистероскопии и прицельной биопсии позволяет поставить точный диагноз. При местнораспространенном процессе, переходе опухоли на цервикальный канал и слизистую влагалищной части шейки матки и влагалище дифференциальная диагностика проводится с раком шейки матки и влагалища. Преимущественное поражение полости матки (по данным УЗИ, MPT малого таза), гистологическое и иммуногистохимическое исследования, свидетельствующие об эндометриоидном раке, позволяют поставить диагноз «рак тела матки».

Лечение

Для лечения больных раком тела матки применяются различные методы: хирургический, комбинированный, сочетанная лучевая терапия, гормоно- и химиотерапия. Первые три относятся к радикальным, остальные — к адъювантным (в составе комбинированного) и паллиативным методам лечения. Наиболее распространенными радикальными методами являются хирургический и комбинированный. Это объясняется малой эффективностью лучевой терапии при глубоком прорастании опухоли в миометрий и умеренной чувствительностью аденокарциномы к лучевому воздействию. Поэтому при отсутствии прямых противопоказаний к операции при раке эндометрия желательное проведение хирургического или комбинированного лечения.

Хирургическое лечение

Определение объема и методов хирургического лечения больных раком тела матки имеет давнюю историю. В настоящее время выбор объема хирургического лечения при раке эндометрия определяется стадией заболевания, которая устанавливается на основании классификации FIGO и TNM, а также с учетом степени риска развития рецидива заболевания (табл. 11.3).

Таблица 11.3. Группы риска с учетом клинико-морфологических факторов прогноза

Группа риска	Клинико-морфологические факторы
Низкий	Стадия I, эндометриоидные, G1–2, глубина инвазии в миометрий <50%, лимфоваскулярная инвазия отсутствует
Промежуточный	Стадия I, эндометриоидные, G1–2, глубина инвазии в миометрий ≥50%, лимфоваскулярная инвазия отсутствует
Промежуточно-высокий	Стадия I, эндометриоидные, G3, глубина инвазии в миометрий <50%, независимо от лимфоваскулярной инвазии. Стадия I, эндометриоидные, G1–2, имеется лимфоваскулярная инвазия, независимо от глубины инвазии в миометрий
Высокий	Стадия I, эндометриоидные, G3, глубина инвазии в миометрий ≥50%, независимо от лимфоваскулярной инвазии. Стадия II–III, эндометриоидные, нет остаточной опухоли. Неэндометриоидные (серозная, светлоклеточная или недифференцированная карцинома, или карциносаркома)
Местнораспространенная форма	Стадия III, есть остаточная опухоль и стадия IVA
Метастатическая форма	Стадия IVB

В настоящее время основным методом хирургического лечения большинства больных раком тела матки является абдоминальная экстирпация матки с билатеральной сальпингоооариэктомией.

Показания к выполнению лимфаденэктомии при раке тела матки в настоящее время рекомендовано определять в зависимости от степени риска развития рецидива. Целесообразным считается выполнение тазовой лимфаденэктомии у больных раком тела матки с высоким риском рецидива заболевания. Тазовая лимфаденэктомия в комбинации с парааортальной увеличивает продолжительность жизни больным из группы высокого риска развития рецидива в тех случаях, когда в тазовых лимфатических узлах обнаруживаются метастазы.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Удаление придатков матки обязательно, поскольку в них нередко обнаруживаются метастазы. Кроме того, у больных раком тела матки повышен риск синхронного и метакронного рака яичников, однако этот тезис пересматривается в отношении пациенток до 40 лет.

Радикальная гистерэктомия (операция Вертгейма) при раке тела матки I стадии не показана. Она не улучшает выживаемость больных, увеличивая число интраоперационных и послеоперационных осложнений. Эти данные заставили Я.В. Бохмана еще в 1962 г. предложить модификацию расширенной экстирпации матки с придатками для лечения больных раком тела матки. В отличие от операции Вертгейма, во время расширенной экстирпации матки с придатками, по Я.В. Бохману, широко не иссекаются кардинальные и крестцово-маточные связки, а также не удаляется верхняя треть влагалища. Отвечая принципам анатомической зональности, эта операция сопровождается значительным снижением риска интра- и послеоперационных осложнений и может выполняться пожилым больным. В настоящее время влагалищная экстирпация матки с придатками при раке тела матки выполняется крайне редко. Влагалищный доступ обычно применяют при выраженном ожирении, тяжелых сопутствующих заболеваниях или выпадении матки. Его существенными недостатками являются сложность удаления придатков матки, невозможность ревизии брюшной полости и биопсии лимфатических узлов. Возможность проведения влагалищной экстирпации определяется прежде всего подвижностью матки. Если она ограничена, используют другой хирургический доступ. Облегчает выполнение влагалищной экстирпации матки, но не является обязательным условием для этой операции опущение или выпадение матки. Кроме того, для выполнения влагалищной экстирпации матки необходимо, чтобы угол, образованный лобковыми костями, был не менее 90°, влагалище было широким, а его задний свод — свободным и глубоким. Учитывая сказанное выше об определении морфологической стадии, влагалищный доступ при раке тела матки возможен только при низком риске диссеминации, т.е. при высокодифференцированном раке эндометрия I клинической стадии.

Лапароскопия в хирургии рака эндометрия

Несмотря на то что традиционным методом хирургического лечения эндометриального рака является абдоминальная гистерэктомия с билатеральной сальпингоооариэктомией ± тазовой лимфаденэктомией из лапаротомного доступа, данные об избирательном использовании лапароскопической технологии публикуются с высокой частотой. Для рака эндометрия предлагаются лапароскопически ассистированные влагалищные гистерэктомии или тотальные лапароскопические гистерэктомии при возможных комбинациях в виде тазовой и парааортальной лимфаденэктомии. Более того, исследования показывают, что у больных с ожирением, ранее являвшимся противопоказанием для лапароскопического вмешательства, частота интра- и послеоперационных осложнений меньше по сравнению с группой пациенток, которым была выполнена абдоминальная тотальная гистерэктомия.

Некоторые исследования, основанные на сведениях о возникновении локализованных, в том числе и вагинальных, рецидивов, свидетельствуют о возможности снижения риска рецидивирования за счет ограниченного применения троакаров и маточного манипулятора.

В настоящее время многочисленными исследованиями показано, что лапароскопическая хирургия у больных раком эндометрия (при наличии у хирурга необходимого опыта) имеет неоспоримые преимущества в сравнении с лапаротомической методикой: меньшая травматичность, возможность адекватного хирургического стадирования, снижение числа послеоперационных осложнений, уменьшение времени пребывания в стационаре.

Техника радикальной гистерэктомии C2 типа подробно описана в «Атласе операций при злокачественных опухолях женских репродуктивных органов» (М., 2015). На рис. 11.1 представлены точки установки лапароскопических портов, на рис. 11.2 — этапы лапароскопической гистерэктомии с тазовой лимфаденэктомией.

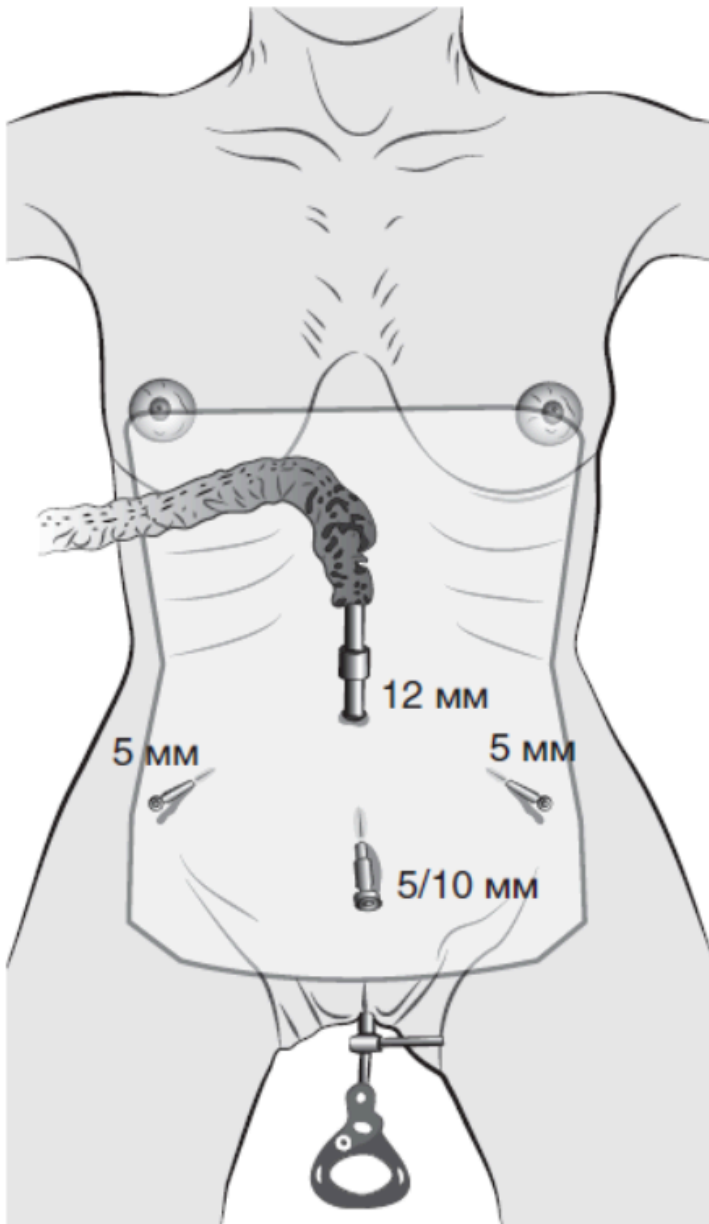


Рис. 11.1. Точки установки лапароскопических портов

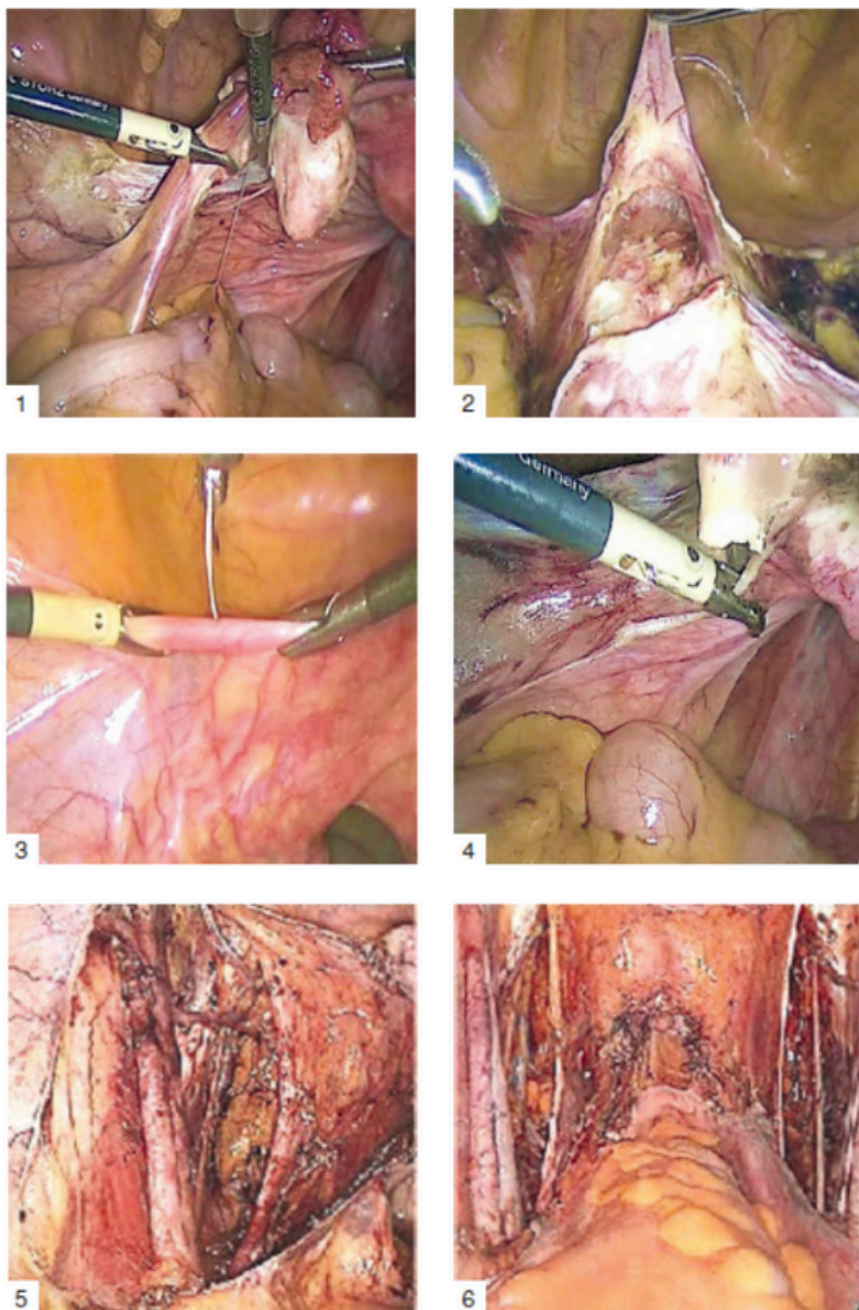


Рис. 11.2. Этапы лапароскопической гистерэктомии с аднексэктомией и тазовой лимфаденэктомией: 1 — захвачена круглая связка матки; 2 — вскрыт передний листок широкой маточной связки, проведена фенестрация заднего листка широкой связки матки, производится коагуляция воронко-тазовой связки; 3 — коагулируется брюшина над крестцово-маточной связкой; 4 — вскрыта пузырно-маточная складка, мобилизована задняя стенка мочевого пузыря; 5 — проведена тазовая лимфаденэктомия; 6 — окончательный вид

Детекция сигнальных лимфатических узлов при раке эндометрия

В 2014 г. Американской всеобщей национальной онкологической сетью (NCCN) были выпущены рекомендации по выявлению сигнальных лимфатических узлов при лечении ранних стадий рака эндометрия. Вывод рекомендаций сводился к тому, что оценка сигнальных лимфатических узлов может использоваться для определения объема хирургического вмешательства в тех случаях, когда нет выявленных метастазов и распространения опухоли за пределы тела матки. NCCN также было рекомендовано использовать инъекцию красителя в шейку матки (рис. 11.3). Детекция сигнальных лимфатических узлов позволяет выявить метастатические изменения в 100% случаев их метастатического поражения (рис. 11.4–11.7).

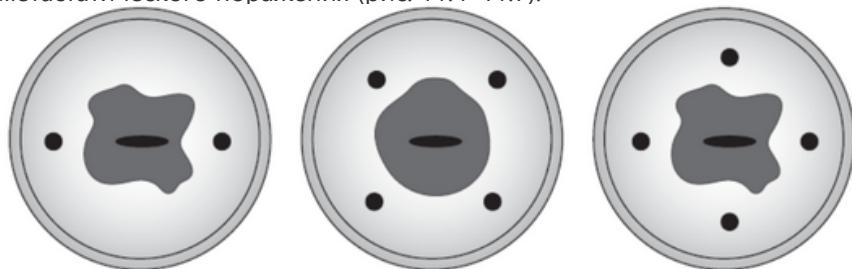


Рис. 11.3. Место инъекций красителя на влагалищной части шейки матки

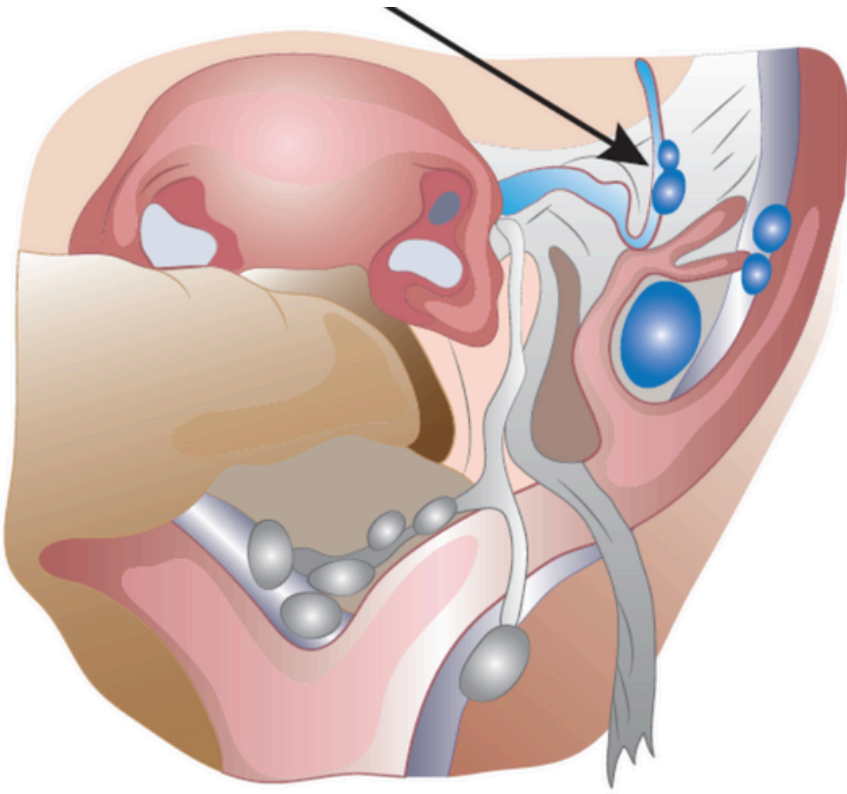


Рис. 11.4. Наиболее частая локализация сигнальных лимфатических узлов

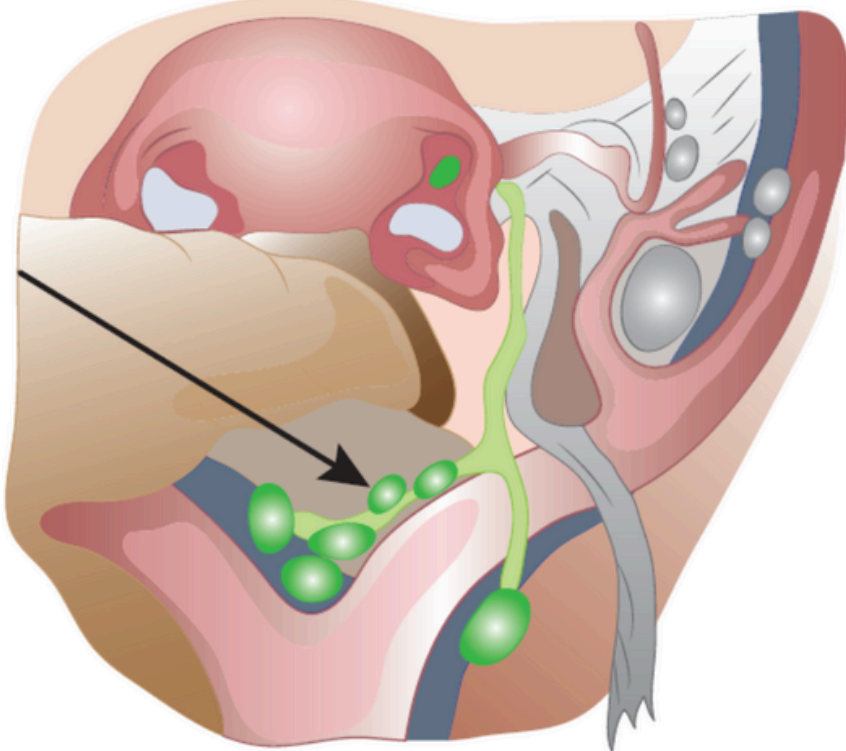
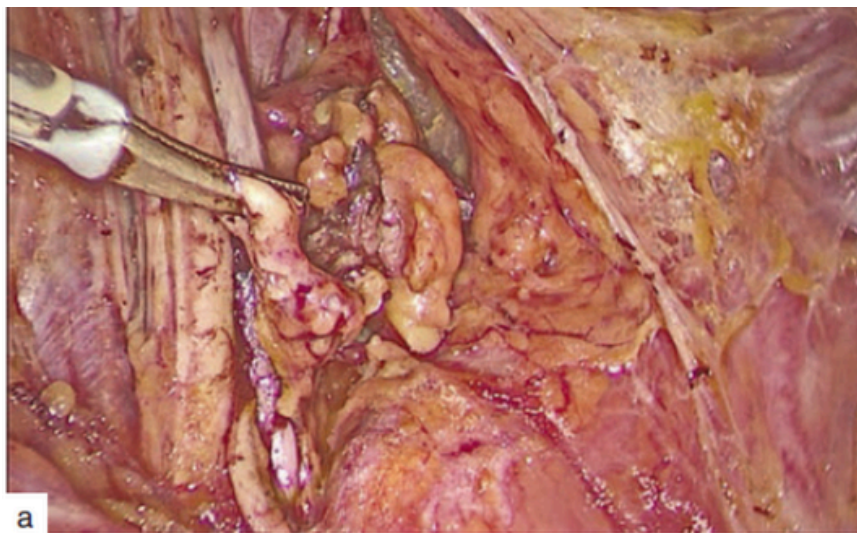
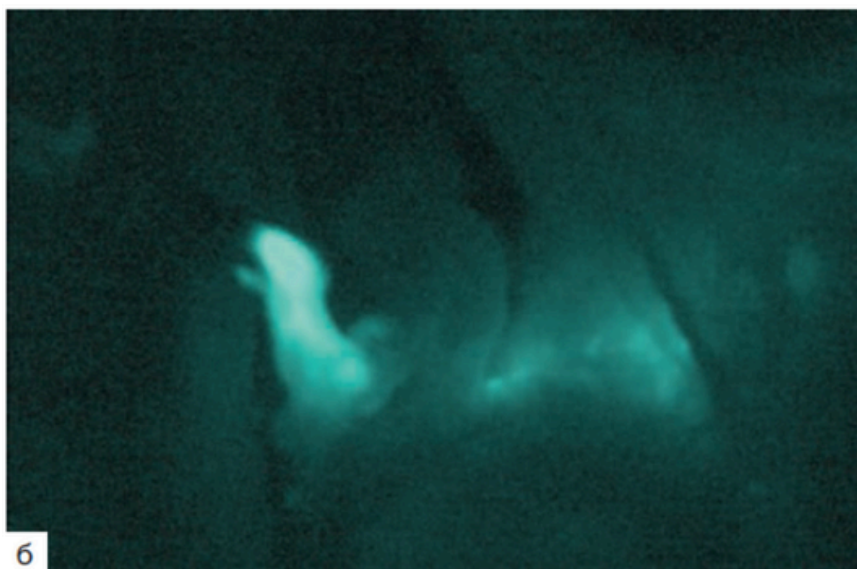


Рис. 11.5. Редкая локализация сигнальных лимфатических узлов



а



б

Рис. 11.6. Окрашенный сигнальный лимфатический узел, выявленный в параметрии в области бифуркации общей подвздошной артерии: а — обычный режим; б — инфракрасный режим

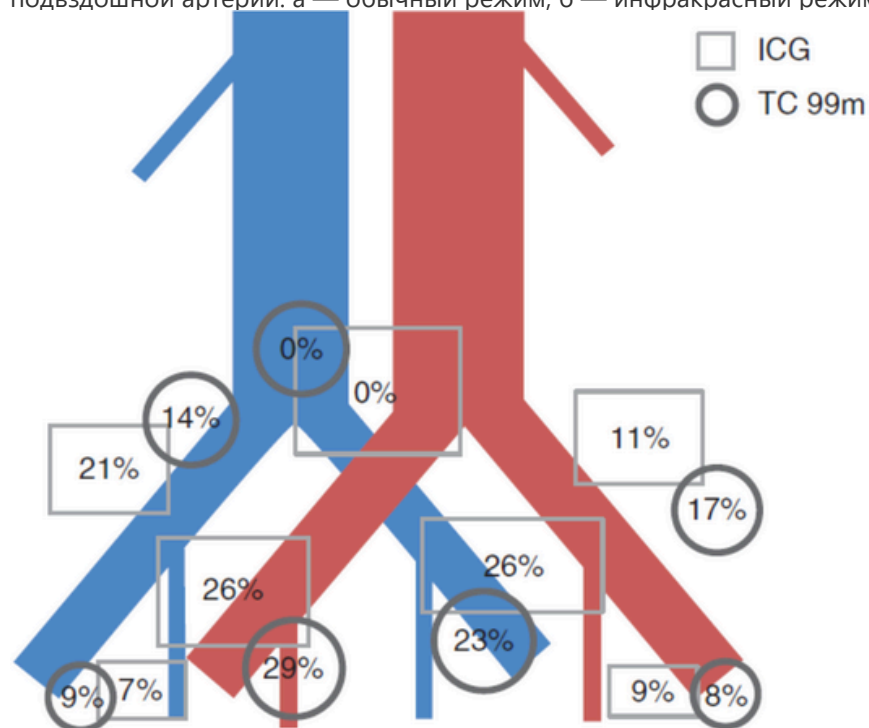


Рис. 11.7. Локализация сигнальных лимфатических узлов

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Комбинированное лечение

Последовательность и интенсивность каждого из компонентов комбинированного лечения определяются степенью распространения заболевания и биологическими особенностями опухолевого процесса.

Хирургический метод является ведущим и, как правило, первым в комбинированном и комплексном лечении.

Большинство больных раком тела матки имеют низкий риск рецидива заболевания, в связи с чем наиболее

распространенным радикальным методом лечения является хирургический, который приводит к 5-летнему излечению более 80% больных. Планирование послеоперационного адъювантного лечения проводится после гистологического исследования препаратов и проведения окончательного стадирования по системе pTNM. Адъювантное лечение показано больным раком тела матки с неблагоприятными факторами прогноза, у которых повышен риск развития рецидива заболевания. Пациенты, относящиеся к группе риска развития рецидива заболевания, определяются на основе клинико-морфологических прогностических факторов. Пациентам с низким риском рецидива рака тела матки (I стадия, G1–2, глубина инвазии <50% толщины миометрия при отсутствии лимфоваскулярной инвазии) не рекомендуется проводить адъювантное лечение. При G2–3 рекомендуется либо наблюдение, либо брахитерапия. При IA стадии, G1 и наличии других неблагоприятных факторов прогноза или IB стадии (глубина инвазии в миометрий $\geq 50\%$, G1–2 при отсутствии других неблагоприятных факторов прогноза также рекомендуется либо наблюдение, либо брахитерапия. Пациенткам с промежуточным риском рака эндометрия адъювантная брахитерапия рекомендуется с целью уменьшения риска рецидива во влагалище. При этом адъювантная терапия не рекомендуется пациенткам в возрасте моложе 60 лет. Больным с высоким промежуточным риском рецидива заболевания (стадия I, эндометриоидные, G3, глубина инвазии в миометрий <50%, независимо от лимфоваскулярной инвазии; или стадия I, эндометриоидные, G1–2, с наличием лимфоваскулярной инвазии, независимо от глубины инвазии в миометрий) при условии выполнения хирургического стадирования рекомендована либо адъювантная брахитерапия, либо наблюдение. При отсутствии хирургического стадирования, но при наличии лимфоваскулярной инвазии рекомендуется адъювантная лучевая терапия. При G3 и отсутствии лимфоваскулярной инвазии рекомендуется только брахитерапия. При IA стадии, G2–3 или IB стадии (глубина инвазии в миометрий $\geq 50\%$), G1–2 и наличии других неблагоприятных факторов прогноза рекомендуется либо наблюдение, либо дистанционная лучевая терапия, либо их сочетание. При IB стадии (глубина инвазии в миометрий $\geq 50\%$), G3 независимо от других неблагоприятных факторов прогноза рекомендуется либо брахитерапия, либо дистанционная лучевая терапия, либо их сочетание. Адъювантная дистанционная лучевая терапия является стандартной терапией для больных раком тела матки с высоким риском и обеспечивает максимальный местный контроль за опухолью. Независимо от состояния регионарных лимфатических узлов и их удаления при II стадии, G1–2 рекомендуется послеоперационная брахитерапия в сочетании с дистанционной лучевой терапией или без нее, при G3 — дистанционная лучевая терапия с брахитерапией или без нее.

Лучевая терапия

Лучевое лечение является методом выбора у больных раком тела матки с сопутствующими заболеваниями (тяжелые формы сахарного диабета, гипертоническая болезнь III степени, сердечная недостаточность, ожирение II–III степени и др.), не позволяющими выполнять операцию у больных преклонного возраста, а также при распространении процесса на параметральную клетчатку.

При раке эндометрия применяют различные варианты лучевой терапии: внутриместную (брахитерапию), дистанционную и сочетанную лучевую терапию. Наибольший прогресс в лечении рака эндометрия достигнут после внедрения в клиническую практику вариантов автоматизированной внутриместной гамма-терапии, смешанной гамма-нейтронной терапии источниками излучения ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{252}Cf , ^{192}Ir высокой и средней активности. Наиболее оптимальными и приемлемыми методами дистанционной гамма-терапии и тормозного излучения высоких энергий (25 МэВ) у больных раком эндометрия являются ротационные, позволяющие добиться резкого спада градиента доз вне мишени облучения.

При большом местном распространении и отдаленных метастазах проводится паллиативная лучевая терапия, которая в сочетании с гормонотерапией позволяет достичь увеличения продолжительности жизни у больных распространенными формами рака эндометрия.

Лучевая терапия, используемая в адъювантном режиме, проводится не ранее 2 и не позднее 12 нед по окончании хирургического вмешательства.

Объем облучения при послеоперационной дистанционной лучевой терапии должен включать: наружные, внутренние и общие подвздошные (при показаниях парааортальные) лимфатические узлы, параметральные, пресакральные и ретросакральные области, культю и верхнюю треть влагалища с паравагинальной клетчаткой. Верхняя граница расширенного поля зависит от клинической ситуации, но не ниже уровня почечных сосудов.

Объем дистанционного облучения при сочетанной лучевой терапии в самостоятельном плане включает шейку и тело матки, параметральную, ретропузырную клетчатку, зоны obturatorных, внутренних, наружных, общих подвздошных лимфатических узлов и верхнюю треть влагалища с паравагинальной областью и зону пресакральных лимфатических узлов (в случае перехода опухоли на шейку матки).

Используют классический режим фракционирования дистанционного облучения: РОД 1,8–2,0 Гр, ежедневно, 5 фракций в неделю, СОД 40,0–50,0 Гр, длительность лечения — 5 нед.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Предлучевая подготовка выполняется с использованием MPT- или КТ-разметки. При проведении самостоятельной лучевой терапии дополнительно возможно совмещение КТ с MPT-диагностическими снимками (FUSION) с целью уточнения границ опухоли, а также детализацией органов таза. Для MPT-FUSION из стандартного протокола нативного исследования органов малого таза у женщин используют аксиальные T2-ВИ.

Современные методы лучевой терапии:

3D-CRT — использование трехмерного планирования лучевой терапии (линейные ускорители с многолепестковыми коллиматорами);

IMRT — распределение интенсивности пучка с целью снижения дозы облучения для пограничных с опухолью тканей и повышения для опухолевого очага;

IGRT — лучевая терапия под визуальным контролем, позволяющая проводить лечение подвижных опухолей при естественном изменении их положения, обеспечивает точность пространственного распределения дозы в пределах 1–2 мм;

RapidArc-технология, объединившая IMRT и IGRT, позволяет еще больше снизить облучение близко расположенных здоровых органов, что особенно актуально при одновременной химиолучевой терапии, снижает общее время процедуры до 1–2 мин за счет изменения угловой скорости вращения линейного ускорителя, облучение проводится под любыми углами в диапазоне 360° ;

SBRT — стереотаксическая лучевая терапия для особо точного облучения мишени сложной формы, расположенной рядом с радиочувствительными структурами, обеспечивает укорочение курса лечения благодаря возможности доставки большой дозы с высокой точностью без повреждения здоровых тканей.

Брахитерапия

Послеоперационная только внутриместная лучевая терапия (брахитерапия) культю влагалища включает облучение верхних 2/3 влагалища на глубину 0,5 см от слизистой влагалищной трубки. Применяют различные схемы фракционирования: РОД — 5 Гр \times 7 фракций, 7 Гр \times 3 фракции или 6 Гр \times 5 фракций.

При послеоперационной сочетанной лучевой терапии внутриматочное облучение проводится после дистанционного компонента. Применяют различные схемы фракционирования внутриматочной лучевой терапии: РОД — 5 Гр × 3–4 фракции или 4–6 Гр × 2–3 фракции.

У больных IA стадии с минимальной инвазией в миометрий без лимфоваскулярной инвазии при противопоказаниях к хирургическому лечению проводится только внутриматочное облучение до СОД 50–55 Гр. Применяют различные схемы фракционирования внутриматочной лучевой терапии: РОД 10 Гр × 5 фракций; РОД 7 Гр × 7 фракций; РОД 5 Гр × 10 фракций.

При самостоятельной сочетанной лучевой терапии внутриматочное облучение проводится после дистанционного компонента. Применяют различные схемы фракционирования внутриматочной лучевой терапии: РОД 10 Гр × 5 фракций; РОД 7 Гр × 7 фракций; РОД 5 Гр × 10 фракций.

Выбор режима фракционирования РОД и СОД при использовании источников средней (LDR) и высокой (HDR) активности основан на эквивалентном радиобиологическом эффекте, сопоставимом с облучением источниками низкой активности (MDR).

Наиболее частыми жалобами в процессе лучевой терапии являются слабость, головокружение, снижение аппетита, изменение вкусовых ощущений, тошнота.

Местные лучевые реакции со стороны мочевыводящих путей и кишечника (энтероколиты, циститы) чаще наблюдаются у пациентов с хроническими заболеваниями и развиваются при получении дозы в 20–25 Гр.

Лучевые повреждения слизистой проявляются при дозе не менее 25–30 Гр и чаще носят катаральный характер, т.е. легкой степени тяжести.

Химиотерапия

Химиотерапия применяется в основном с паллиативной целью у больных распространенным раком тела матки. Согласно Европейским и Американским рекомендациям, больным раком тела матки IVA–IVB стадий на первом этапе предлагаются хирургическое стадирование и циторедуктивная операция, после которой проводится системная химиотерапия.

Рак тела матки является относительно химиочувствительным заболеванием, наиболее чувствительным к антрациклинам, препаратам на основе платины и таксанов. Для монотерапии рака тела матки применяют следующие препараты:

цисплатин;

карбоплатин;

доксорубицин;

липосомальный доксорубицин;

паклитаксел;

топотекан.

Для полихимиотерапии рекомендованы следующие схемы:

цисплатин + паклитаксел;

цисплатин + доксорубицин;

цисплатин + доксорубицин + паклитаксел;

карбоплатин + доцетаксел.

Стандартом паллиативной терапии рака тела матки являются 6 циклов карбоплатина с паклитакселем с 3-недельным интервалом, что основано на рандомизированном исследовании, показавшем одинаковую эффективность со схемой цисплатин + доксорубицин + паклитаксел при меньшей токсичности.

Что касается химиотерапии второй линии при прогрессировании рака тела матки после химиотерапии первой линии, то она значительно ограничена в большинстве случаев в связи с развитием резистентности опухоли к химиотерапевтическим препаратам.

Список литературы

1. Берштейн Л.М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция // Практическая онкология. 2004. Т. 5. С. 1–8.
2. Бохман Я.В. Рак тела матки. Кишинев: Штиинца, 1972. 218 с.
3. Бохман Я.В., Бонтэ Я., Вишневский А.С. и др. Гормонотерапия рака эндометрия. СПб.: Гиппократ, 1992. 157 с.
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина. 1989. 463 с.
5. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака матки // Практическая онкология. 2004. Т. 5. № 1. С. 33–40.
6. Новикова Е.Г., Антипов В.А., Ронина Е.А. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки // Российский онкологический журнал. 2007. № 5. С. 48–50.
- Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии
7. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conferenc on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. 2016. N. 27. P. 16–41. Doi:10.1093/annonc/mdv484
8. Creasman W., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the Corpus Uteri // Int J Gynaecol Obstet. 2006. Vol. 95. Suppl. 1. P. 105–144.
9. Dargent D. Répertoire de chirurgie gynécologique par voie vaginale // Eduprim. Lyon. 1986. 698 p.
10. Eltabakh G. Analysis of survival after laparoscopy in women with endometrial cancer // J Cancer. 2002. Vol. 95. P. 1894–1901.
11. Iha T., Shen H., Kanazawa K. Hysteroscopy to detect Stage IA well-differentiated endometrioid adenocarcinoma of the endometrium // Acta Obstet Gynecol Scand. 2003. Vol. 82. N. 4. P. 378–384.
12. Liu F.S. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer // Taiwan J Obstet Gynecol. 2007, Mar. Vol. 46. N. 1. P. 26–32.
13. Longy M. Cowden disease and the PTEN gene: a successfully clinical and biological combined approach // Bull Cancer. 2001, Dec. Vol. 88. N. 12. P. 1153–1158.
14. Kandoth C., Schultz N., Cherniack A. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma // Nature. 2013. N. 497. P. 67–73.
15. Kitchener H., Swart A., Qian Q. et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study // Lancet. 2009. Vol. 373. P. 125–136.
16. Kong A., Johnson N., Kitchener H.C., Lawrie T.A. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis // J Natl Cancer Inst. 2012. N. 104. P. 1625–1634.
17. Maggino T. An analysis of approaches to the management of endometrial cancer in North America: a CTF study // Gynecol Oncol. 1998. Vol. 68. P. 274–279.
18. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma // Arch Surg. 1992. Vol. 127. P. 392–399.
19. NCCN Clinical Practice Guidelines In: Oncology Uterine Neoplasms. Version 1. 2017 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
20. Obermair A., Manolitsas T., Leung Y. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for obese women with endometrial cancer // Int J Gynecol Cancer. 2005. Vol. 15. P. 319–324.

21. Sanjuan A., Hernandez S., Pahisa J. et al. Port-site metastasis after laparoscopic surgery for endometrial carcinoma: two case reports // Gynecol Oncol. 2005. Vol. 96. N. 2. P. 539–542.
22. Tjalma W., Naik R., Monaghan J., De Barros Lopes A. Uterine inversion by a mixed müllerian tumor of the corpus // J Gynecol Cancer. 2003. Vol. 13. N. 6. P. 894–897.
23. Todo Y., Kato H., Kaneuchi M. et al. Survival effect of paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis // Lancet. 2010. Vol. 375. P. 1165–1172.
24. Volpi E., Ferrero A., Jacomuzzi M. et al. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: feasibility and results // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006. Vol. 124. N. 2. P. 232–223.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Глава 12. Саркомы матки

А.А. Феденко

Коды по МКБ-10

C54.0. Перешеек матки.

C54.3. Дно матки.

C53. Шейка матки.

Саркомы матки составляют от 3 до 9% общего числа всех злокачественных новообразований матки. Развиваются из недифференцированных соединительнотканых элементов миометрия или стромы эндометрия. Саркомы матки характеризуются агрессивным клиническим течением.

По данным ВОЗ, саркомы женской половой системы классифицируются согласно их гистологическим характеристикам, в частности по типу или типам составляющих их клеток: опухоли из клеток, в норме присутствующих в женской репродуктивной системе, такие как гладкомышечные и стромальные клетки, клетки сосудов, нервов и фиброзной ткани; опухоли, состоящие из клеток, в норме здесь не встречающиеся, например поперечнополосатые мышцы, клетки костной и хрящевой ткани. По предыдущей классификации, карциносаркома матки относилась к саркомам матки и описывалась как смешанная мезодермальная опухоль (мюллерова). В настоящее время данная опухоль классифицируется как карцинома, так как она происходит из моноклональной опухолевой клетки, свойства которой ближе к эпителиальным опухолям, чем стромальным. Эпидемиология, факторы риска и клинические проявления схожи при карциносаркоме и карциноме эндометрия.

Неэпителиальные опухоли матки

Эндометриальная стромальная и недифференцированная саркомы

Эндометриальная стромальная саркома — это мезенхимальная опухоль матки со злокачественным потенциалом.

Ранее ее подразделяли на низко- и высокозлокачественную. Однако в новой классификации саркому высокой степени злокачественности переименовали в недифференцированную эндометриальную саркому или высокозлокачественную недифференцированную саркому матки. В классификации отражены особенности клеточного состава, а именно полиморфизм клеток и некроз. Сам термин «эндометриальная стромальная саркома» в настоящее время относят к опухолям, ранее относившимся к низкой степени злокачественности.

Лейомиосаркома

Для лейомиосаркомы характерны выраженная клеточная атипия, количество митозов ≥ 10 в 10 полях зрения при большом увеличении и зоны коагуляционного некроза клеток. Эпителиальные новообразования обладают инвазивным ростом и высоким метастатическим потенциалом, а гладкомышечные опухоли развиваются в строме; значительную трудность представляет дифференциальная диагностика между доброкачественными и злокачественными образованиями. Клеточная атипия, митозы и зоны коагуляционного некроза известны как стенфордские критерии. В крупнейшем ретроспективном исследовании, результаты которого легли в основу критериев, установили, что наличие двух из трех критериев указывает на риск метастазирования опухоли более 10%. Однако существует несколько точек зрения касательно количества митозов, необходимых для постановки диагноза саркомы. В пограничных случаях критериями являются повышенное содержание паренхиматозных клеток и граница инфильтрации. Лейомиосаркома матки представляет собой крупную желтую или желтовато-коричневую солитарную опухоль, мягкую, тестообразную на разрезе, с зонами геморрагии и некроза. Опухоль может выступать в полость матки.

Выделяют два варианта лейомиосаркомы.

Эпителиоидная лейомиосаркома. Для нее свойственны круглые или полигональные клетки с выраженно эозинофильной цитоплазмой. Эпителиоидная лейомиосаркома с клеточной атипией и ≥ 5 митозами в 10 полях зрения подходит под критерии лейомиосаркомы. Отсутствие коагуляционного некроза не является показателем доброкачественности новообразования. Клинические проявления крупных (> 6 см) эпителиоидных гладкомышечных опухолей со средней митотической активностью (2–4 митоза на 10 полей зрения) еще не изучены. Данные опухоли следует относить к эпителиоидным гладкомышечным опухолям с неизвестным злокачественным потенциалом.

Миксоидная лейомиосаркома. Данное образование не подходит для системы стенфордских критериев и классифицируется отдельно. Миксоидные лейомиомы и гладкомышечные новообразования с миксоидными характеристиками требуют повышенного внимания, особенно это касается количества митозов в поле зрения.

Несмотря на их кажущуюся доброкачественность, эти опухоли могут вести себя очень злокачественно.

Стоит отметить, что лейомиосаркома и лейомиома — это две разные опухоли. Лейомиосаркома — редкая опухоль, которая может развиваться с доброкачественной лейомиомой (миомой) в одной матке одновременно. Однако образования продуцируют разные цитогенетические элементы, а лейомиома не считается предшественником лейомиосаркомы (6–8 митозов на 10 полей зрения). Оба новообразования способны экспрессировать эстрогеновые и прогестероновые рецепторы. При исследовании образцов опухолевой ткани 20 пациенток с лейомиосаркомами рецепторы эстрогена определялись в 48–57% случаев, а прогестерона — в 30–43%.

Смешанные эпителиальные и неэпителиальные опухоли

Смешанная эндометриальная стромальная и гладкомышечная опухоли. Данные опухоли встречаются крайне редко и содержат, как минимум, 30% эндометриальной ткани и гладкомышечного компонента.

Аденосаркома. Редкая смешанная опухоль, в которой присутствуют доброкачественный эпителиальный и злокачественный мезенхимальный (саркоматозный) компоненты. Прогноз аденосарком с избыточным мезенхимальным компонентом неблагоприятный, ближе к прогнозу карциносаркомы.

Эпидемиология

Саркомы матки — это редкие опухоли. Заболеваемость в США составила 3–7 случаев на 100 тыс. населения за период 1989–1999 гг. (Национальная база данных SEER). Количество выявления сарком возрастает; так, в период с 1988 по 2001 г. доля сарком выросла с 7,6 до 9,1% общего числа рака тела матки. Это агрессивные опухоли, однако в большинстве случаев саркомы диагностируются на ранней стадии. В исследовании на группе более 1000 пациенток распределение по стадиям составило: I стадия — 60%, II и III — 16%, стадия IV — 22%.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Факторы риска

Редкость сарком матки представляет собой большую трудность для проведения больших исследований по определению факторов риска. Средний возраст пациенток с диагнозом «саркома» составляет примерно 60 лет. Однако саркома матки может возникать и у женщин 20 лет. Встречаемость лейомиосарком (но не других типов саркомы матки) у чернокожих женщин в сравнении с европеоидными выше примерно в 2 раза. Применение тамоксифена в течение длительного времени (5 лет и более) может быть связано с увеличением риска развития сарком матки. Абсолютный риск остается небольшим. Связи между полипами эндометрия, ассоциированными с приемом тамоксифена, и саркомой матки не установлено. При приеме тамоксифена было обнаружено множество подтипов сарком, но, как правило, саркомы появлялись в период от 2 до 5 лет с момента начала приема препарата и часто на поздней стадии заболевания.

Облучение органов малого таза в анамнезе может также увеличивать риск развития саркомы матки, однако этот риск выше в отношении развития карциносаркомы, несмотря на то что данная патология больше не относится к саркомам. В группе пациенток с диагнозом «лейомиосаркома» лучевая терапия в анамнезе была у 1 из 208 (0,5%).

Есть данные о генетической предрасположенности к саркомам матки. Следующие наследственные заболевания связаны с высоким риском развития саркомы матки: врожденный лейомиоматоз и почечно-клеточная карцинома — редкий аутосомный доминантный синдром, вызванный мутацией фумарат-гидратазы, фермента цикла Кребса (цикл трикарбоновых кислот). Синдром проявляется лейомиомами кожи и матки и агрессивной формой папиллярного типа почечно-клеточного рака. Саркомы матки, связанные с синдромом врожденного лейомиоматоза и почечно-клеточной карциномы, часто диагностируются у женщин в предклимактерическом периоде. Также у пациенток, перенесших ретинобластому в детском возрасте (в частности, наследственную), риск развития сарком, включая саркомы матки, выше, чем в общей популяции.

Среди других факторов риска — количество родов в анамнезе, время наступления менархе и менопаузы. Следует отметить, что их значимость относительна. Классификация сарком матки представлены в табл. 12.1, 12.2.

Таблица 12.1. Классификация лейомиосаркомы и эндометриальной стромальной саркомы по FIGO и TNM

TNM, 8-й пересмотр, 2016 г.	FIGO, 2009 г.	Критерии
T1	I	Опухоль ограничена маткой
T1a	IA	Опухоль максимального размера не более 5 см
T1b	IB	Опухоль максимального размера более 5 см
T2	II	Опухоль распространяется за пределы матки, но не выходит за пределы таза
T2a	IIA	Поражение придатков матки
T2b	IIB	Опухоль поражает другие структуры малого таза
T3	III	Поражение органов брюшной полости
T3a	IIIA	Одна локализация
T3b	IIIB	Несколько локализаций
T4	IVA	Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки
N0	IIIC	Метастазов в регионарных лимфатических узлах (тазовых или парааортальных) нет
N1		Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или парааортальных)
M0	IVB	Отдаленных метастазов нет
M1		Отдаленные метастазы

Таблица 12.2. Классификация аденосаркомы по FIGO и TNM

TNM, 8-й пересмотр, 2016 г.	FIGO, 2009 г.	Критерии
T1	I	Опухоль отграничена телом матки
T1a	IA	Опухоль ограничена эндометрием или эндоцервиксом
T1b	IB	Опухоль врастает в миометрий менее чем на половину его толщины
T1c	IC	Опухоль врастает в миометрий на половину его толщины или более
T2	II	Опухоль распространяется за пределы матки, но без распространения за пределы малого таза
T2a	IIA	Опухоль врастает в придатки матки
T2b	IIB	Опухоль врастает в другие структуры малого таза
T3	III	Опухоль врастает в ткани брюшной полости
T3a	IIIA	Одна локализация
T3b	IIIB	Несколько локализаций
T4	IVA	Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки
NX	IIIC	Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
N0		Метастазы в регионарных лимфатических узлах
N1		Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или парааортальных)
M0	IVB	Отдаленных метастазов нет
M1		Отдаленные метастазы (исключая метастазы в придатки матки, органы малого таза и структуры брюшной полости)

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Гистологическая классификация опухолей (классификация IARC, 4-е изд., Лион, 2014)

Гистологические типы злокачественных мезенхимальных опухолей тела матки

1. Лейомиосаркома:

эпителиоидная;

миксоидная.

2. Эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности.

3. Эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности.

4. Недифференцированная саркома матки.

5. Другие.

Гистологические типы злокачественных смешанных эпителиальных и мезенхимальных опухолей тела матки

1. Аденосаркома.

2. Карциносаркома.

Клиническое течение

Как правило, саркома матки проявляется метроррагией, болью, тяжестью в области малого таза или пальпаторно определяемым опухолевым образованием. В одном из крупнейших исследований с использованием данных Национального регистра Норвегии было установлено следующее распределение симптомов.

Маточное кровотечение в менопаузе (31–46%).

Аномальное маточное кровотечение в пременопаузе (27–34%).

Боль в животе (4–13%).

Вздутие живота (8–17%).

Нарушение мочеиспускания (1–2%).

Бессимптомное течение (1–2%).

Несмотря на то что принято предполагать саркому у женщин с «быстро увеличивающейся» маткой (т.е. увеличение размера в два раза в период от 2 до 6 мес), нет данных, указывающих на повышенный риск развития злокачественных новообразований у данной группы пациенток. Более того, хотя данных недостаточно, увеличенный размер матки (более 20 нед беременности) не ассоциирован с увеличенным риском развития сарком. Выделения из половых путей с неприятным запахом, а также запоры, вероятно, связаны с давлением опухоли на прямую кишку.

Диагноз саркомы матки в первую очередь должен рассматриваться у женщин в постменопаузе с предполагаемым диагнозом лейомиомы, которым планируется выполнение гистерэктомии. В данной группе женщин частота встречаемости составляет примерно 0,2%. До проведения операции у женщин в пременопаузе сложно отличить саркому от доброкачественной опухоли. В группу риска попадают женщины в пременопаузе с кровотечением, несоответствующим возрастным размером матки и выраженным болевым синдромом. Заболевания может протекать бессимптомно и стать случайной находкой при обследовании органов малого таза. Клинические проявления также бывают связаны с прогрессированием заболевания в виде метастазирования. Метастазирование происходит интраабдоминальным, лимфогенным и гематогенным путями (чаще всего в легкие).

Диагностика

При физикальном и инструментальном обследовании саркому практически невозможно отличить от доброкачественных опухолей матки — лейомиомы или ее атипичных вариантов. Более того, чаще всего диагноз саркомы матки устанавливается только после миом- или гистерэктомии. Считается, что стремительное увеличение матки в размерах (до уровня 6 нед беременности в течение одного года) указывает на высокую вероятность саркомы.

Анамнез и физикальное обследование. Необходимо тщательное обследование органов таза и брюшной полости. При обследовании малого таза часто отмечается увеличение матки в размерах (но она может быть и нормального размера). При подозрении на метастазирование опухоли необходимо проведение исследования легких и мест возможного лимфогенного метастазирования (паховые, надключичные лимфатические узлы, несмотря на то что они нечасто поражаются).

Лучевая диагностика. Проводится до хирургического вмешательства в целях оценки локализации опухоли, вовлеченности лимфатических узлов и выявления других очагов метастазирования. Однако методы визуализации не могут провести достоверную дифференциальную диагностику между саркомой матки и доброкачественными образованиями (например, лейомиомой или аденомиозом). Методом выбора являются МРТ, КТ или ПЭТ-КТ.

Биопсия. Биопсию эндометрия следует проводить женщинам, находящимся в группе высокого риска, с симптомами злокачественного новообразования или при выявлении опухоли во время лучевой диагностики. Анализ гистологического соскоба эндометрия позволяет диагностировать саркому матки у некоторых женщин до проведения оперативного вмешательства, однако данных касательно чувствительности метода недостаточно. Иногда саркома пролабирует шейку матки, что позволяет провести биопсию. В качестве метода выбора в таком случае была предложена биопсия малоинвазивной иглой (под ультразвуковым или лапароскопическим контролем). Минусами метода являются необходимость анализа соскобов из нескольких участков матки, а также риск обсеменения при извлечении иглы.

Диагноз

Диагноз саркомы матки устанавливается после гистологического исследования, чаще после миом- или гистерэктомии, хотя в некоторых случаях диагноз устанавливают до хирургического вмешательства при анализе соскоба эндометрия или, еще реже, при биопсии опухоли, пролабирующей шейку матки. Часто для постановки диагноза требуется анализ нескольких участков опухоли. Макроскопическая картина опухоли, например цвет, консистенция и мозаичная пигментация помогают выбрать участок опухоли для гистологического исследования. Три наиболее важных гистологических критерия для установки диагноза саркомы матки — это митотический индекс, клеточная атипия и несливающиеся участки коагуляционного некроза. Также важны насыщенность клетками и их подтип (миксоидный или эпителиоидный).

Лекарственное лечение сарком матки

Лейомиосаркомы матки — чаще всего опухоли высокой степени злокачественности с большим метастатическим потенциалом, составляют до 40% случаев всех сарком матки. Пятилетняя общая выживаемость колеблется от 18,8 до 65% для всех стадий и от 52 до 85% — для I стадии заболевания.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Основной метод — хирургическое лечение в объеме пангистерэктомии.

У больных в пременопаузе или с ранней стадией заболевания возможно сохранение яичников, так как это не влияет на выживаемость, однако вопрос до сих пор остается дискуссионным с учетом того, что в 30% случаев опухолевые клетки экспрессируют рецепторы эстрогенов и прогестеронов. Иссечение тазовых и парааортальных лимфатических узлов нецелесообразно, так как их поражение наблюдается менее чем в 3% наблюдений.

Лейомиосаркомы матки метастазируют рано и преимущественно гематогенным путем, чаще всего в легкие.

Послеоперационная лучевая терапия не увеличивает общую выживаемость.

Убедительных данных о чувствительности лейомиосаркомы к адъювантной химиотерапии в настоящее время нет.

Лечение распространенных форм лейомиосарком матки

Подходы к лекарственной терапии лейомиосарком матки не отличаются от подходов к системному лечению диссеминированных сарком лейомиосарком мягких тканей, за исключением низкой чувствительности к ифосфамиду, поэтому в комбинации с антрациклинами более целесообразно применять дакарбазин.

Тамоксифен при лейомиосаркомах матки противопоказан. При положительной экспрессии рецепторов стероидных гормонов в опухоли возможно применение ингибиторов ароматазы. Из-за отсутствия данных рандомизированных исследований гормональную терапию не рекомендовано проводить в качестве основной терапии при распространенных лейомиосаркомах матки.

Эндометриальные стромальные саркомы низкой степени злокачественности

С учетом высокой экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона и эффективности гормонотерапии в лечении диссеминированных больных адъювантно целесообразно назначение гормонотерапии. Однако необходимо помнить, что применение тамоксифена в данном случае категорически противопоказано, так как он является одним из драйверов канцерогенеза для этого гистологического подтипа. Длительность терапии продолжает обсуждаться, и в настоящее время рекомендовано 5 лет адъювантной терапии.

В лечении диссеминированных больных на первом этапе также используется гормонотерапия — мегестерол ацетат или медроксипрогестерон в первую линию, ингибиторы ароматазы — во вторую и ингибиторы ГнРГ — в третью. При прогрессировании саркомы на гормонотерапии возможно использование химиотерапии такими же режимами, которые используются для лечения лейомиосарком матки.

Недифференцированные эндометриальные саркомы

Эта группа опухолей обладает высокой степенью злокачественности, и подходы к лекарственному лечению не отличаются от используемых в терапии лейомиосарком, за исключением наличия значимой противоопухолевой активности ифосфамида.

Список литературы

- Altman A.D., Nelson G.S., Chu P. et al. Uterine sarcoma and aromatase inhibitors: Tom Baker Cancer Centre experience and review of the literature // *Int J Gynecol Cancer*. 2012. Vol. 22. N. 6. P. 1006–1012.
- Bodner K., Bodner-Adler B., Kimberger O. et al. Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine leiomyosarcoma and correlation with different clinicopathological parameters. // *Anticancer Res*. 2003. Vol. 23. P. 729.
- Burke C., Hickey K. Treatment of endometrial stromal sarcoma with a gonadotropin-releasing hormone analogue // *Obstet Gynecol*. 2004. Vol. 104. N. 5. Pt. 2. P. 1182.
- Durand-Réville M., Dufour P., Vinatier D. et al. Uterine leiomyosarcomas: a surprising pathology. Review of the literature. Six case reports // *J Gynecol Obstet Biol Reprod. Paris*, 1996. Vol. 25. P. 710.
- Giuntoli R.L. 2nd, Metzinger D.S., DiMarco C.S. et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy // *Gynecol Oncol*. 2003. Vol. 89. P. 460.
- Goto A., Takeuchi S., Sugimura K., Maruo T. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus // *Int J Gynecol Cancer*. 2002. Vol. 12. P. 354.
- Giuntoli R.L., Metzinger D.S., DiMarco C.S. et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy // *Gynecol Oncol*. 2003. Vol. 89. N. 3. P. 460–469.
- Jin Y., Pan L., Wang X. et al. Clinical characteristics of endometrial stromal sarcoma from an academic medical hospital in China // *Int J Gynecol Cancer*. 2010. Vol. 20. P. 1535.
- Karpathiou G., Sivridis E., Giatromanolaki A. Myxoid leiomyosarcoma of the uterus: a diagnostic challenge // *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010. Vol. 31. P. 446.
- Kurma R.J. Pathology of the Female Genital Tract, 4th. N.Y.: Springer Verlag. P. 499.
- Koivisto-Korander R., Butzow R., Koivisto A., Leminen A. Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: experience in Helsinki University Central Hospital 1990–2001 // *Gynecol Oncol*. 2008. Vol. 111. P. 74.
- Launonen V., Vierimaa O., Kiuru M. et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001. Vol. 98. P. 3387.
- Leung F., Terzibachian J. Re: The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma // *Gynecol Oncol*. 2012. Vol. 124. P. 172.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Глава 13. Пограничные опухоли яичников

А.С. Шевчук, Е.Г. Новикова, И.Ю. Давыдова

Код по МКБ-10

C56. Злокачественные опухоли яичников.

Впервые пограничные опухоли яичников были описаны в 1929 г. гинекологом из США Говардом Тэйлором. Он назвал эти опухоли «полузлокачественными», подчеркивая тем самым особенности их клинического течения, существенно отличающегося как от классического рака яичников, так и от доброкачественных образований. В 1973 г. пограничные опухоли были признаны Международной федерацией акушеров-гинекологов и Всемирной организацией здравоохранения как независимая группа заболеваний яичников.

Эпидемиология и факторы риска

В структуре неоплазий яичников доля пограничных опухолей составляет около 10–15%, показатели заболеваемости варьируют в различных странах от 1,8 до 4,8‰. По возрастным характеристикам пограничные опухоли существенно отличаются от рака яичников, так как обычно поражают молодых женщин. Средний возраст больных на момент

установки диагноза составляет 40 лет, при этом более чем в 30% наблюдений пограничную опухоль яичников выявляют у пациенток в возрастном интервале 15–29 лет. По мнению некоторых авторов, одним из наиболее значимых факторов риска развития пограничных опухолей яичников является бесплодие. Беременности и лактация, напротив, обладают протективным эффектом. Четких корреляций между наличием мутаций генов BRCA и риском развития пограничных опухолей яичников в настоящее время не установлено.

Патоморфологические и патогенетические особенности

С морфологических позиций пограничные опухоли характеризуются умеренно выраженными пролиферативной и митотической активностью, стратификацией эпителия, ядерной и клеточной атипией. Принципиальным отличием пограничных новообразований от рака яичников является отсутствие стромальной инвазии (за исключением случаев микроинвазии) и характерного для аденокарцином инфильтративного деструктивного роста. Соответственно различным видам эпителия, представленного в женской половой системе, выделяют следующие гистологические подтипы пограничных опухолей: серозные, муцинозные, эндометриоидные, опухоли Бреннера, светлоклеточные и серозно-муцинозные.

Гистологическая классификация пограничных опухолей яичников (Классификации опухолей женской половой системы / под ред. R. Kurman, M. Carcangiu, C. Herrington, R. Young. 4-е изд. ВОЗ. 2014).

Серозные опухоли

Серозная пограничная опухоль/атипичная пролиферирующая серозная опухоль (8442/1).

Серозная пограничная опухоль — микропапиллярный вариант/неинвазивная высокодифференцированная серозная карцинома (8460/2).

Муцинозные опухоли

Муцинозная пограничная опухоль/атипичная пролиферирующая муцинозная опухоль (8472/1).

Эндометриоидные опухоли

Эндометриоидная пограничная опухоль/атипичная пролиферирующая эндометриоидная опухоль (8380/1).

Светлоклеточные опухоли

Светлоклеточная пограничная опухоль/атипичная пролиферирующая светлоклеточная опухоль (8313/1).

Опухоли Бреннера

Пограничная опухоль Бреннера/атипичная пролиферирующая опухоль Бреннера (9000/1).

Серозно-муцинозные опухоли

Серозно-муцинозная пограничная опухоль/атипичная пролиферирующая серозно-муцинозная опухоль (8474/1).

Наиболее часто встречаются серозная (50–55%) и муцинозная формы (40–45%), на долю остальных типов пограничных опухолей яичников приходится не более 4–5% наблюдений. Интересен тот факт, что при раке яичников, в отличие от пограничной опухоли яичников, муцинозный вариант аденокарциномы имеет место не более чем в 2–3% случаев.

Экстраовариальные очаги пограничных опухолей на париетальной и висцеральной брюшине получили название «импланты». Согласно гистологической классификации опухолей яичников, при пограничных опухолях яичников выделяют две категории перитонеальных имплантов: неинвазивные и инвазивные. Чаще выявляют неинвазивные импланты (75%), характеризующиеся торпидным доброкачественным течением. К особенностям этих имплантов следует отнести возможность злокачественной трансформации, способность формировать обширные очаги фиброза в брюшной полости, нередко приводящие к развитию кишечной непроходимости, и возможность спонтанной регрессии после удаления первичного очага. Инвазивные импланты обнаруживаются в 25% наблюдений и только при серозном варианте пограничных опухолей яичников. Клинические и морфологические особенности инвазивных имплантов аналогичны таковым при метастазах рака яичников. Учитывая эти обстоятельства, многие патоморфологи предлагают рассматривать серозные пограничные опухоли с инвазивными имплантами как высокодифференцированные серозные аденокарциномы. Наличие инвазивных имплантов при пограничных опухолях яичников оказывает существенное влияние на выживаемость больных. Так, 10-летняя выживаемость пациенток с неинвазивными имплантами пограничных опухолей составляет 90–95%, с инвазивными — 60–70%.

Серозные пограничные опухоли яичников

Молекулярно-генетические исследования последних лет, направленные на изучение овариального канцерогенеза, позволили существенно изменить представления о происхождении пограничных опухолей (рис. 13.1) и в какой-то степени приблизиться к ответу на вопрос: почему в одних ситуациях заболевание протекает достаточно доброкачественно, а в других — по сценарию, более характерному для рака яичников.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

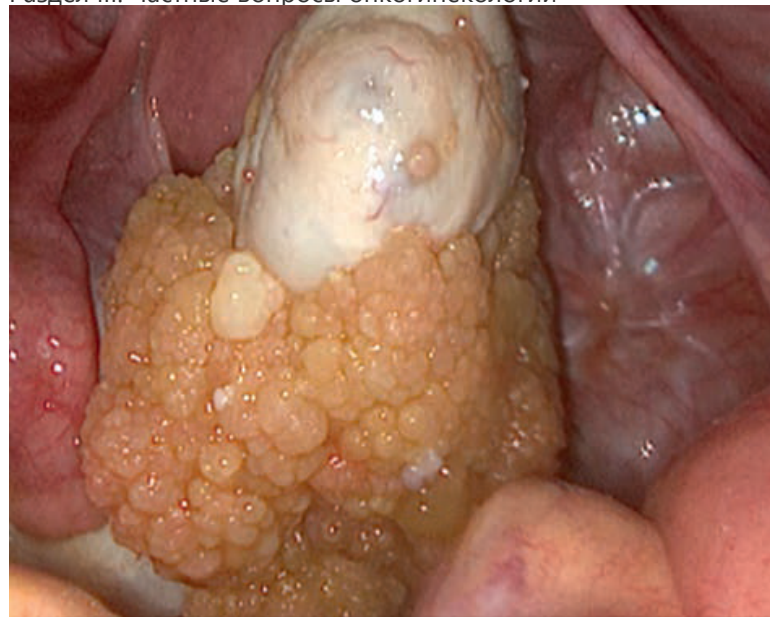


Рис. 13.1. Серозная пограничная опухоль яичника

На основании изучения мутаций протоонкогенов p53, K-ras и B-raf в доброкачественных серозных цистаденомах, пограничных опухолях и высокодифференцированных серозных аденокарциномах Shih и Kurman (2005) высказали предположение, что перечисленные выше формы овариальных образований представляют собой не что иное как

последовательные этапы малигнизации. Более того, было обнаружено, что пограничные опухоли могут быть представлены двумя разными вариантами, находящимися на разных этапах прогрессии: атипичной пролиферирующей серозной опухолью, которая встречается у большинства больных и имеет торпидное течение с благоприятным прогнозом, и неинвазивной (микропапиллярной) высокодифференцированной серозной карциномой, выявляемой реже (6–26% случаев), характеризующейся более агрессивным течением и являющейся непосредственным предшественником инвазивной высокодифференцированной аденокарциномы (рис. 13.2). Концептуально эти варианты пограничной опухоли могут быть рассмотрены как аналоги тяжелой дисплазии и карциномы *in situ*.

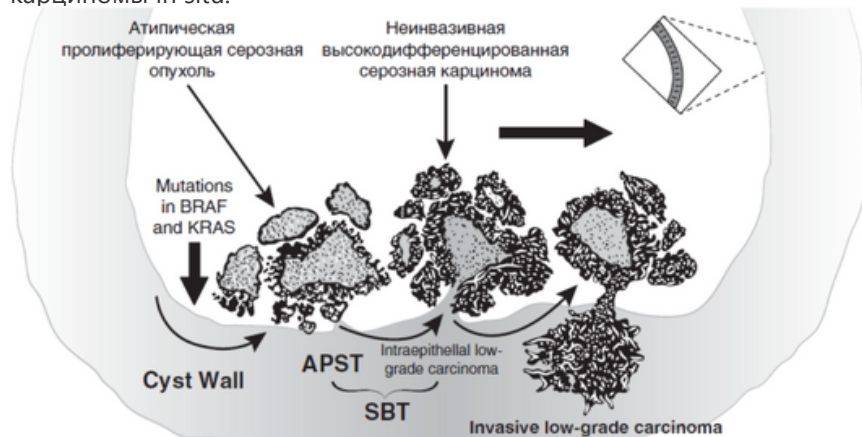


Рис. 13.2. Овариальный канцерогенез (по Shih, Kurman, 2005)

При микропапиллярном варианте серозных пограничных опухолей яичников отмечается более частое сочетание с имплантами, в том числе инвазивными, бо́льшая частота рецидивов по сравнению с атипичной пролиферирующей серозной опухолью и менее благоприятный прогноз.

В гистологической классификации опухолей яичников последней редакции введен термин «микроинвазия», которая подразумевает наличие кластеров опухолевых клеток в строме протяженностью менее 5 мм в наибольшем измерении. Наличие микроинвазии при серозных пограничных опухолях яичников не оказывает отрицательного влияния на прогноз заболевания.

Перитонеальная диссеминация на момент установки диагноза определяется у 35–38% больных с серозными пограничными опухолями яичников, при этом именно для этого варианта опухолей характерна высокая частота билатерального поражения яичников, варьирующая, по данным разных исследований, от 28 до 66%.

Частота поражения лимфатических узлов варьирует от 7 до 29%, при этом нередко (до 45%) изменения в лимфатических узлах представлены не очагами пограничной опухоли, а эндосальпингозом или другими эпителиальными включениями. Поражение забрюшинных лимфатических узлов при пограничных опухолях не влияет на прогноз заболевания, за исключением случаев выявления в лимфатических узлах метастазов аденокарциномы. Отдаленные метастазы при серозных пограничных опухолях яичников наблюдаются достаточно редко.

Муцинозные пограничные опухоли яичников

Обычно муцинозные пограничные опухоли яичников представлены односторонними опухолями кистозной структуры больших размеров (рис. 13.3). Характерными морфологическими критериями муцинозных пограничных опухолей являются пролиферация более 10% клеток эпителия и слабая клеточная атипия. Наличие микроинвазии по аналогии с серозным вариантом пограничной опухоли не оказывает существенного влияния на прогноз.

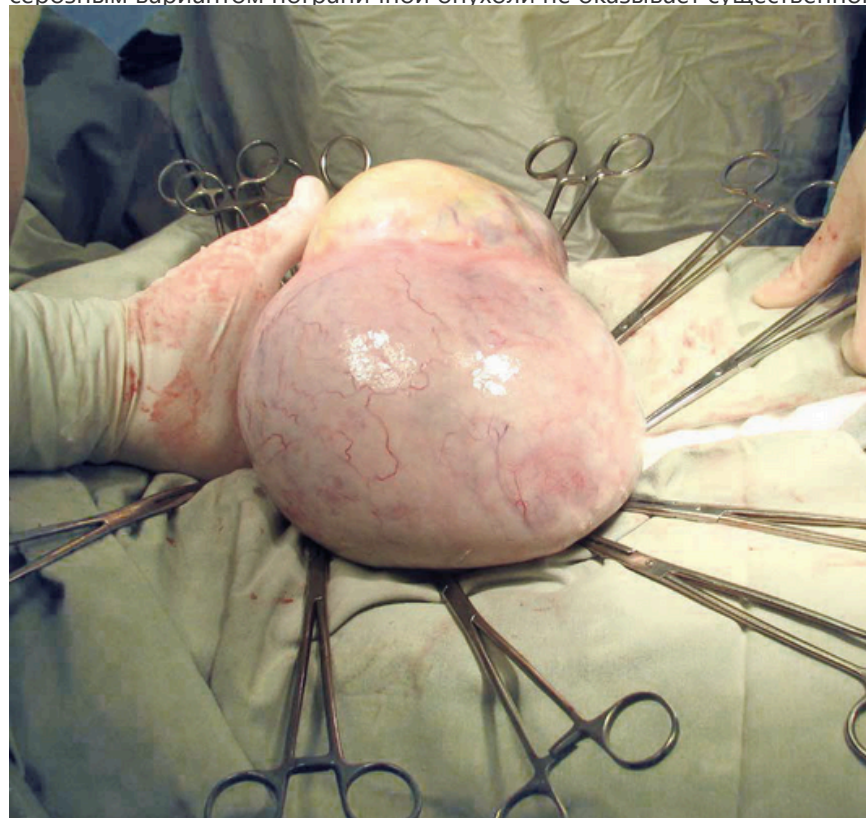


Рис. 13.3. Муцинозная пограничная опухоль яичника

Двустороннее поражение яичников при муцинозных пограничных опухолях яичников встречается достаточно редко (не более 5%), импланты — не более чем в 10% случаев. В случаях обнаружения имплантов при муцинозных опухолях в первую очередь необходимо исключить злокачественную природу первичной опухоли яичника или метастатическое его поражение, происходящее, например, из злокачественной опухоли аппендикса.

Редкие подтипы пограничных опухолей яичников

Пограничные опухоли яичников редких гистотипов (муцинозные, эндометриоидные, Бреннера, светлоклеточные и серозно-муцинозные), как правило, односторонние образования, для которых не характерны перитонеальные импланты. Систематизированную информацию по ним представить достаточно сложно в связи со сравнительно низким числом наблюдений в мировой литературе.

Клинические проявления и диагностика

Пограничные опухоли яичников не имеют специфических клинических проявлений, и в 16–37% случаев заболевание протекает бессимптомно. Больные могут предъявлять жалобы на увеличение живота в размерах, боли в гипогастрии различной интенсивности, ациклические кровянистые выделения из половых путей. Нередко пограничные опухоли обнаруживаются при хирургических вмешательствах, связанных с бесплодием.

Объем обследования больных аналогичен таковому при подозрении на рак яичников:

сбор анамнеза, изучение клинических симптомов;

физикальное обследование, гинекологический осмотр;

УЗИ органов малого таза (+ трансвагинальное), брюшной полости, забрюшинного пространства, надключичных областей;

рентгенография органов грудной клетки;

определение уровня опухолевых маркеров:

CA 125, HE-4 — при серозных пограничных опухолях; CA 19,9 — при муцинозных пограничных опухолях;

обследование желудочно-кишечного тракта [эзогастродуоденоскопия (ЭГДС), колоноскопия];

обследование молочных желез (УЗИ, маммография);

MPT, КТ — по показаниям;

общеклиническое обследование.

Специфических серологических критериев для пограничных опухолей яичников не существует. Тем не менее, если сравнить уровень CA 125 у здоровых женщин и пациенток, больных пограничными опухолями, то у последних значения превышают норму в 2 раза.

Диагноз пограничной опухоли яичника может быть установлен только на основании результатов морфологического исследования и требует достаточно высокой квалификации патоморфолога.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Классификация и определение стадии

Пограничные опухоли яичников классифицируются по тем же принципам, что и злокачественные овариальные новообразования, с использованием систем TNM и FIGO (8-е изд., 2014). Благодаря длительному торпидному течению, пограничные опухоли яичников в большинстве случаев (60–85%) диагностируют в I стадии процесса. Частота выявления III стадии заболевания составляет 10–35%, в отличие от рака яичников, при котором аналогичный показатель соответствует 60–70%.

Лечение пограничных опухолей яичников

Хирургический метод является основным в лечении пограничных опухолей яичников. В зависимости от возраста больной и распространенности опухолевого процесса, в каждом конкретном случае может быть реализован либо органосохраняющий, либо радикальный подход. Помимо этого, в ходе операции должны быть соблюдены те же принципы хирургического стадирования, которые используются при раке яичников, а именно: тщательная ревизия органов брюшной полости и малого таза, цитологическое исследование жидкости (или смывов) из брюшной полости, оментэктомия, мультифокальная биопсия брюшины. В отличие от рака яичников, забрюшинная лимфаденэктомия при пограничных опухолях в настоящее время не рассматривается как обязательный компонент хирургического стадирования, поскольку не влияет на показатели выживаемости больных. Лимфодиссекция может быть предпринята при распространенных формах заболевания с наличием увеличенных лимфатических узлов. Аппендэктомия при муцинозных пограничных опухолях яичников выполняется только при наличии визуальных изменений аппендикса для исключения метастатической природы опухоли яичника при первичном поражении аппендикулярного отростка. Основная задача хирургического стадирования при пограничных опухолях яичников состоит в выявлении скрытых очагов инвазивного роста и получении информации о прогнозе заболевания.

Стандартным объемом оперативных вмешательств, выполняемых при пограничных опухолях яичников, является экстирпация матки с придатками (или двустороннее удаление придатков матки) с проведением хирургического стадирования и удалением всех визуализируемых опухолевых очагов. Частота рецидивов при выполнении данных операций у больных с начальными стадиями пограничных опухолей не превышает 5–6%, пятилетняя выживаемость — 95–98%. У пациенток с наличием диссеминации характер циторедукции предопределяет эффективность лечения в целом. Известно, что среди больных без остаточной опухоли после хирургического вмешательства отмечаются более низкий процент рецидивов, чем у пациенток с наличием остаточной опухолевой ткани (19 и 66% соответственно), и более высокие показатели пятилетней выживаемости (92 и 69% соответственно).

Органосохраняющие операции при пограничных опухолях заключаются в проведении хирургического стадирования с сохранением матки и, как минимум, части одного из яичников. Типичным вариантом консервативных операций при односторонних пограничных опухолях является аднексэктомия на стороне поражения в сочетании со стадирующими процедурами. Рутинная биопсия визуально неизмененного противоположного яичника в настоящее время признана нецелесообразной. Это связано с потенциальным отрицательным влиянием травматизации ткани сохраняемого яичника на фертильность вследствие снижения овариального резерва и развития спаечного процесса в области резецированного яичника. При этом материалы ряда исследований, посвященных пограничным опухолям, свидетельствуют, что в макроскопически неизмененном яичнике скрытые очаги болезни обнаруживаются крайне редко. Тем не менее при наличии визуальных изменений противоположного яичника биопсия последнего с проведением срочного гистологического исследования вполне оправдана.

Эффективность стандартных органосохраняющих операций при начальных стадиях опухолевого процесса высока как с онкологических позиций, так и в аспекте сохранения репродуктивной функции и качества жизни. Показатели пятилетней выживаемости больных приближаются к 100%. Однако рецидивы после органосохраняющего лечения пограничных опухолей наблюдаются 2–4 раза чаще, чем после радикальных операций (10–20 против 5%), при этом наиболее характерная локализация рецидива (75%) — сохраненный яичник. В отличие от рака яичников, при пограничных опухолях яичников около 60% рецидивов возникает через 2 года и более после лечения. Некоторые исследователи справедливо полагают, что поздние рецидивы пограничных опухолей не являются истинными рецидивами, а представляют собой пограничную опухоль, развившуюся de novo. Большинство рецидивов носит неинвазивный характер, риск злокачественной трансформации опухоли при возникновении рецидива составляет 3–20% и лечение в этих ситуациях должно соответствовать таковому при раке яичников. По данным проведенных

исследований, рецидивы пограничных опухолей яичников после стандартных органосохраняющих операций не оказывают существенного отрицательного влияния на общую выживаемость больных (кроме рецидивов инвазивного характера) при условии их своевременного и полного хирургического удаления.

Органосохраняющие операции позволяют сохранить менструальную функцию у 95–100% больных, а возможность спонтанных беременностей — у 40–72% женщин. В литературе нет достоверных сведений о негативном влиянии беременности на прогрессирование опухолевого процесса. Контрацепция в течение 2 лет, рекомендуемая после лечения злокачественных опухолей, при пограничных опухолях яичников нецелесообразна, учитывая, что для этих заболеваний более характерны поздние рецидивы. Вопрос о возможности беременности может быть решен через 3–6 мес после органосохраняющего лечения.

К сожалению, хирургическое лечение пограничных опухолей, как правило, проводится в 2 этапа. В большинстве случаев эти больные первично оперируются в гинекологических стационарах по поводу предполагаемого доброкачественного образования яичника, и диагноз пограничной опухоли устанавливается только при послеоперационном гистологическом исследовании. В России адекватное стадирование пограничных опухолей при первичных операциях осуществляется менее чем в 10% случаев, за рубежом — не более чем в 50% наблюдений. Вопрос о необходимости повторной операции с целью рестадирования в каждом случае должен быть решен индивидуально. В публикациях представлены аргументированные данные об уменьшении частоты возникновения рецидивов в 2 раза в результате рестадирующих операций и об отсутствии существенного влияния этих хирургических вмешательств на показатели общей выживаемости больных.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Основным прогностическим фактором при пограничных опухолях яичников является стадия заболевания, так как при начальных стадиях болезни рецидивы развиваются в среднем у 5% больных, при распространенных — у 25%.

Пятилетняя выживаемость при I–II стадиях соответствует 98%, а при III–IV — 82–90% соответственно.

Обоснованных доказательств эффективности химиотерапии при пограничных опухолях яичников нет. Отсутствие ответа пограничных опухолей яичников на действие цитостатических препаратов связывают с их низкой биологической активностью. В настоящее время проведение химиотерапии при пограничных опухолях яичников признано нецелесообразным, эффективность лечения определяется хирургическим этапом и полнотой циторедукции. Вопрос об объеме хирургического лечения в каждом случае решается индивидуально, в зависимости от возраста больной, репродуктивных намерений и распространенности опухолевого процесса. Операции могут быть выполнены как лапаротомным, так и лапароскопическим способом. В последнем случае хирургические вмешательства должны предприниматься специалистом, имеющим соответствующую подготовку.

Репродуктивный возраст при отсутствии показаний к органосохраняющему лечению:

I стадия — экстирпация матки с придатками/двустороннее удаление придатков матки с проведением хирургического стадирования;

II–III стадии — экстирпация матки с придатками с проведением хирургического стадирования и удалением всех визуально определяемых опухолевых очагов.

Репродуктивный возраст при наличии показаний к органосохраняющему лечению:

IA и IC стадии (одностороннее поражение). Рекомендованы органосохраняющие операции в объеме односторонней аднексэктомии с проведением хирургического стадирования.

IB стадия. При билатеральном опухолевом поражении возможно выполнение органосохраняющих операций в объеме двусторонней резекции яичников либо аднексэктомии с резекцией контралатерального яичника — при возможности сохранения визуально неизменной ткани обоих или одного из яичников. Проведение хирургического стадирования обязательно. Желательно проведение интраоперационного гистологического исследования края резекции сохраняемого яичника (-ов). Учитывая, что после органосохраняющих операций при двусторонних пограничных опухолях яичников частота рецидивов существенно выше, чем при одностороннем поражении (30–35 против 10–20%), больные должны находиться под строгим динамическим наблюдением в условиях онкологических учреждений. При двусторонних муцинозных опухолях яичников выполнение органосохраняющих операций не рекомендовано.

Пограничная опухоль единственного яичника. Возможна резекция опухолевого измененного яичника в пределах здоровых тканей с соблюдением тех же условий, что и при двусторонних пограничных опухолях яичников.

IIA–IIIC стадии. Вопрос о возможности выполнения органосохраняющих операций при серозных пограничных опухолях яичников с признаками экстраовариального распространения может быть рассмотрен на консилиуме в условиях крупных онкологических исследовательских центров, располагающих специалистами, имеющими соответствующий уровень квалификации и подготовку. В настоящее время данные операции проводятся исключительно в рамках научных исследований.

Больные постменопаузального возраста:

IA–IIIC стадии. Показано выполнение экстирпации матки с придатками с проведением хирургического стадирования и удалением всех визуально определяемых опухолевых очагов.

Рецидивы пограничных опухолей яичников

Общая частота развития рецидивов при пограничных опухолях яичников варьирует от 3 до 10%. По данным Trillsch F. (2010), только у 37% больных рецидивы диагностируются в первые 2 года после лечения, у 32% — через 5 лет и более, у 10% — через 10 лет после лечения. Описаны случаи возникновения рецидивов пограничных опухолей через 15, 20 и даже 39 лет после лечения. В 3–20% случаев при возникновении рецидивов может иметь место злокачественная трансформация пограничной опухоли. Обычно в этих ситуациях злокачественный компонент опухоли представлен высокодифференцированной аденокарциномой, возникающей через несколько лет после лечения. Почти у всех больных с пограничными опухолями рецидивы возникают в пределах брюшной полости. Наличие отдаленных метастазов наблюдалось только в единичных случаях.

Частота рецидивов после органосохраняющих операций, выполненных по поводу односторонних пограничных опухолей, варьирует от 10 до 20%, при двустороннем поражении — от 30 до 66%. При этом примерно в 2/3 случаев рецидивные опухоли выявляются в сохраненном яичнике (-ах). Экстрагонадные рецидивы наблюдаются у 8–15% больных.

Метод выбора в лечении рецидивов пограничных опухолей — хирургический. При развитии рецидива в сохраненном яичнике у больных, не реализовавших репродуктивную функцию, возможны ререзекции яичника (-ов) при наличии визуально неизменной ткани яичников. В остальных случаях рекомендована пангистерэктомия с проведением хирургического стадирования (если не проведено ранее) и удалением всех макроскопически определяемых опухолевых очагов. У больных с изолированным экстрагонадным рецидивом (без опухолевого поражения яичника/яичников) после органосохраняющего хирургического лечения возможно удаление рецидивной опухоли с сохранением репродуктивной функции.

Наблюдение

Тщательное и длительное наблюдение за пациентками с пограничными опухолями — оптимальный способ раннего выявления рецидивов. Обследование больных должно проводиться в условиях учреждений онкологического

профиля и включает гинекологический осмотр, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (+трансвагинальное), определение уровней опухолевых маркеров в зависимости от гистологического подтипа пограничной опухоли. Регулярное выполнение КТ или МРТ в плане наблюдения после лечения не имеет преимуществ по сравнению с ультразвуковым методом. Учитывая, что для пограничных опухолей характерны поздние рецидивы, регулярное наблюдение должно осуществляться длительное время: 1 раз в 3–6 мес в течение первых 5 лет, далее — ежегодно в течение 25 лет.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Релизация репродуктивной функции после органосохраняющего лечения

Беременность возможна через 3–6 мес после лечения при отсутствии данных за прогрессирование процесса по результатам комплексного обследования. Перед планированием беременности рекомендованы проведение оценки овариального резерва и консультация репродуктолога.

В настоящее время отсутствуют объективные данные об отрицательном прогностическом влиянии вспомогательных репродуктивных технологий у больных пограничными опухолями яичников. Тем не менее в каждом конкретном случае решение об использовании вспомогательных репродуктивных технологий должно приниматься на консилиуме с участием онкогинеколога, акушера-гинеколога и репродуктолога.

При отсутствии признаков прогрессирования процесса возможны самостоятельные роды с последующим динамическим наблюдением, при подозрении на рецидив на фоне беременности — родоразрешение путем кесарева сечения с удалением яичников. Вопрос об овариоэктомии после реализации репродуктивной функции, особенно у больных с двусторонним опухолевым поражением яичников, должен быть в каждом случае обсужден индивидуально на междисциплинарном консилиуме.

Список литературы

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб., 2002. 542 с.
2. Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Карсладзе А.И., Мещерякова Л.А. Пограничные опухоли яичников: вопросы химиотерапии и прогноза // Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. № 3. С. 72–75.
3. Новикова Е.Г., Баталова Г.Ю. Пограничные опухоли яичников. М., 2007. 159 с.
4. Новикова Е.Г., Шевчук А.С., Завалишина Л.Э. Некоторые аспекты органосохраняющего лечения пограничных опухолей яичников // Российский онкологический журнал. 2010. № 4. С. 15–20.
5. Шевчук А.С. Повторные лапароскопические операции у больных со злокачественными опухолями яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
6. Шевчук А.С., Новикова Е.Г. Современные подходы к лечению больных с пограничными опухолями яичников // Онкогинекология. 2014. № 4. С. 45–58.
7. Франк Г.А., Москвина Л.В., Андреева Ю.Ю. Новая классификация опухолей яичников // Архив патологии. 2015. № 4. С. 40–50.
8. Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary // Am J Clin Pathol. 2005. N. 123. P. 13–57.
9. Brun J., Cortez A., Rouzier R. Factors influencing the use and accuracy of frozen section diagnosis of epithelial ovarian tumors // Am J Obstet Gynecol. 2008. Vol. 199. N. 3. P. 241–247.
10. De Iaco P., Ferrero A., Rosati F. Behaviour of ovarian tumors of low malignant potential treated with conservative surgery // Eur J Surg Oncol. 2009. Vol. 35. N. 6. P. 643–648.
11. du Bois A., Ewald-Riegler N., du Bois O., Harter P. Borderline tumors of the ovary — a systematic review. Geburtsh Frauenheilk. 2009. N. 69. P. 807–833.
12. Hauptmann S., Friedrich K., Redline R., Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria // Virchows Arch. 2017. Vol. 470. N. 2. P. 125–142.
13. Kim J.H., Kim T.J., Park Y.G. Clinical analysis of intra-operative frozen section proven borderline tumors of the ovary // J Gynecol Oncol. 2009. Vol. 20. N. 3. P. 176–180.
14. Kleppe M., Bruls J., van Gorp T. et al. Mucinous borderline tumours of the ovary and the appendix: a retrospective study and overview of the literature. Gynecologic Oncology. 2014. Vol. 133. N. 2. P. 155–158.
15. Koutlaki N., Dimitraki M., Zervoudis S. et al. Conservative surgery for borderline ovarian tumors--emphasis on fertility preservation // A review. Chirurgia (Bucur). 2011. Vol. 106. N. 6. P. 715–722.
16. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S. et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. IARS: Lyon, 2014. 307 p.
17. Lesieur B., Kane A., Duvillard P. et al. Prognostic value of lymph node involvement in ovarian serous borderline tumors // Am J Obstet Gynecol. 2011. N. 204. P. 438.
18. Longacre T.A., McKenney J.K., Tazelaar H.D. et al. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up // Am J Surg Pathol. 2005. Vol. 29. N. 6. P. 707–723.
19. Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility / Eur J Cancer. 2006. Vol. 42. N. 2. P. 149–158.
20. Palomba S., Falbo A., Del Negro S. et al. Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up // Hum Reprod. 2010. Vol. 25. N. 8. P. 1966–1972.
21. Shih Ie.M., Kurman R.J. Molecular pathogenesis of ovarian borderline tumors: new insights and old challenges // Clin Cancer Res. 2005. Vol. 11. N. 20. P. 7273–7279.
22. Shim S.H., Kim S.K., Jung P.S. et al. Impact of surgical staging on prognosis in patients with borderline ovarian tumours: a meta-analysis // Eur J Cancer. 2016. Vol. 54. P. 84–95.
23. Song T., Hun Choi C., Lee Y.Y. et al. Oncologic and reproductive outcomes of cystectomy compared with oophorectomy as a treatment for borderline ovarian tumours // Hum Reprod. 2011. Vol. 26. N. 8. P. 2008–2014.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

24. Trillsch F., Mahner S., Ruetzel J.D. et al. Clinical management of borderline ovarian tumors. Expert Rev. Anticancer Ther. 2010. Vol. 10. N. 7. P. 1115–1124.

25. Tropé C., Davidson B., Paulsen T. et al. Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms “the state of the art” // Eur J Gynaecol Oncol. 2009. Vol. 30. N. 5. P. 471–482.

26. Uzan C., Kanel C., Rey A. et al. Outcomes after conservative treatment of advanced stage serous borderline tumors of the ovary // Ann Oncol. 2010. N. 21. P. 55–60.

27. Vasconcelos I., de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: A meta-analysis with emphasis on recurrence risk // Eur. J. Cancer. 2015. Vol. 51. N. 5. P. 620–631.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Глава 14. Злокачественные опухоли яичников, маточной трубы и брюшины

К.И. Жордания, А.С. Шевчук, Ю.Г. Паяниди, С.В. Хохлова, Е.А. Ронина

Коды по МКБ-10

C56. Злокачественное новообразование яичника.

C57. Злокачественное новообразование фаллопиевой трубы.

С48. Злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины.

Само понятие «рак яичников» включает несколько форм этого заболевания, которые схожи только по клиническому течению, но отличаются особенностями морфологического строения и гистогенеза, молекулярно-генетической картиной новообразований, эпидемиологическими факторами риска, эффективностью проводимой химиотерапии, прогнозом заболевания и другими параметрами. Поэтому клиническое течение и методы лечения рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб практически аналогичны, в связи с чем все три нозологические формы на сегодняшний день рассматриваются совместно.

Эпидемиология

Среди злокачественных новообразований рак яичников занимает 9-е место по числу заболевших. В 2017 г. в России более 14 567 женщин заболели раком яичников, и почти 7685 умерли от него. В последнее десятилетие отмечается статистически значимый рост заболеваемости — на 10,1% в год, и в 2017 г. он достиг 18,5 наблюдений на 100 тыс. женщин (в 2007 г. — 16,54%, в 2017 г. — 17,8%). Кумулятивный риск развития этого заболевания у россиянок в течение жизни достиг в настоящее время 1,3%. В 2017 г. диагноз I и II стадий заболевания был поставлен только 39,4% больных. В остальном заболевание выявляется на III или IV стадии, соответственно и результаты лечения остаются неудовлетворительными, несмотря на определенные успехи диагностики и терапии. Поздняя диагностика обусловлена скрытым течением ранних этапов онкогенеза, отсутствием патогномичных симптомов и специфических маркеров, выраженной гетерогенностью опухолей и, главное, ограниченностью наших представлений о биологии этого заболевания.

Классификация злокачественных опухолей яичников, фаллопиевой трубы, перитонеальной карциномы по FIGO и TNM 8 представлена в табл. 14.1.

Таблица 14.1. Классификация злокачественных опухолей яичников, фаллопиевой трубы, перитонеальной карциномы по FIGO и TNM 8

TNM 8-й пересмотр, 2016 г.	FIGO 2009 г.	Критерии
T1		I Опухоль ограничена одним либо обоими яичниками/ маточными трубами
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником/маточной трубой, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника/маточной трубы, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками/маточными трубами, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников/маточных труб, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками/маточными трубами и сочетается с любым из следующих факторов:
	T1c1	«хирургический» разрыв — опухоль вскрылась во время операции;
	T1c2	разрыв капсулы опухоли до операции, наличие опухолевых разрастаний на поверхности яичников/ маточных труб;
	T1c3	наличие злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника/маточные трубы с распространением на малый таз или есть первичная опухоль брюшины
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку, и/или в одну или обе маточные трубы, и/или в один или оба яичника
T2b	IIB	Распространение на другие ткани малого таза, включая отделы кишечника, расположенные в малом тазу
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника/ маточные трубы или есть первичная опухоль брюшины с цитологически либо гистологически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах
N1	IIIA1	Есть метастазы в регионарном лимфатическом узле (TNM). Есть метастаз только в забрюшинном лимфатическом узле (FIGO)
N1a	IIIA1i	Размер метастаза в забрюшинном лимфатическом узле не более 10 мм в наибольшем измерении
N1b	IIIA1ii	Размер метастаза в забрюшинном лимфатическом узле более 10 мм в наибольшем измерении
T3a, любая N	IIIA2	Микроскопические гистологически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза, включая метастазы в кишечник, с вовлечением забрюшинных лимфатических узлов либо без вовлечения забрюшинных лимфатических узлов
T3b, любая N	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза ≤2 см в наибольшем измерении, включая метастазы в кишечник, с вовлечением забрюшинных лимфатических узлов либо без вовлечения забрюшинных лимфатических узлов
T3c, любая N	IIIC	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза >2 см в наибольшем измерении (включая метастазы в капсулу печени, селезенки без распространения на паренхиму) и/или метастазы в забрюшинные лимфатические узлы
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы)
M1a	IVA	Обнаружение в плевральной жидкости опухолевых клеток при цитологическом исследовании
M1b	IVB	Поражение паренхимы печени и селезенки, распространение за пределы брюшной полости (включая паховые лимфатические узлы и лимфатические узлы за пределы брюшной полости)

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Гистологическая классификация эпителиальных опухолей яичников

Яичник — уникальный орган, так как может быть источником многочисленных форм опухолей, различных по гисто- и морфогенезу, молекулярно-генетическим параметрам, чувствительности к применяемым методам терапии, течению и прогнозу.

К эпителиальным опухолям яичников относят следующие гистологические типы (классификация IARC, 4-е изд., Лион, 2014).

Серозные опухоли.

Доброкачественные:

серозная цистаденома 8441/0;

серозная аденофиброма 9014/0;

серозная поверхностная папиллома 8461/0;

пограничные:

серозные пограничные опухоли;

атипическая пролиферирующая серозная опухоль 8442/1;

серозная пограничная опухоль, микропапиллярный вариант, неинвазивная, высокодифференцированная серозная карцинома 8460/2*;

злокачественные:

высокодифференцированная серозная карцинома 8460/3;

низкодифференцированная серозная карцинома 8461/3.

Муцинозные опухоли.

Доброкачественные:

муцинозная цистаденома 8470/0;

муцинозная аденофиброма 9015/0;

пограничная:

муцинозная пограничная опухоль, атипичная пролиферирующая;

муцинозная опухоль 8472/1;

злокачественная:

муцинозная карцинома 8480/3.

Эндометриоидные опухоли:

Доброкачественные:

эндометриальные кисты;

эндометриоидная цистаденома 8380/0;

эндометриоидная аденофиброма 8381/0;

пограничные:

эндометриоидная пограничная опухоль, атипичная пролиферирующая;

эндометриоидная пограничная опухоль 8380/1;

злокачественная:

эндометриоидная карцинома 8380/3.

Светлоклеточные опухоли.

Доброкачественные:

светлоклеточная цистаденома 8443/0;

светлоклеточная аденофиброма 8313/0;

пограничная:

светлоклеточная пограничная опухоль, атипичная пролиферирующая;

светлоклеточная опухоль 8313/1;

злокачественная:

светлоклеточная карцинома 8310/3.

Опухоли Бреннера.

Доброкачественная:

опухоль Бреннера 9000/0;

пограничная:

пограничная опухоль Бреннера, атипичная пролиферирующая опухоль Бреннера 9000/1;

злокачественная:

злокачественная опухоль Бреннера 9000/3.

Серомуцинозные опухоли.

Доброкачественная:

серомуцинозная цистаденома 8474/0*;

серомуцинозная аденофиброма 9014/0*;

пограничная:

серомуцинозная пограничная, атипическая пролиферирующая серомуцинозная опухоль 8474/1*;

злокачественная:

серомуцинозная карцинома 8474/3*.

Недифференцированная карцинома 8020/3.

Кроме того, существуют смешанные варианты — карциносаркома (Prat J., 2012; Kurman R.J., 2014).

Морфологические коды по классификации International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O):

0 — доброкачественные опухоли;

1 — пограничного или неопределенного течения;

2 — злокачественные опухоли;

* — новые коды, одобренные IARC/WHO в 2013 г.

Этиология и патогенез

Причины возникновения опухолей яичников неизвестны, хотя главенствующую роль в возникновении заболевания играют генетические факторы, хронические воспалительные процессы и дисфункциональные гормональные нарушения, особенно плохо поддающиеся традиционному лечению, стрессы различного происхождения. Известно, что роды и кормление грудью значительно уменьшают заболеваемость раком яичников — первые роды — на 40%, каждые последующие снижают риск еще на 14%, в то время как бесплодие его повышает. Перевязка маточных труб уменьшает заболеваемость эндометриоидным и светлоклеточным раком на 50%, а прием контрацептивных препаратов и перевязка маточных труб снижают заболеваемость более чем на 70%. Наследственная предрасположенность ассоциирована у 15–20% больных раком яичников. Если спорадический рак яичника развивается не более чем у 70 женщин на 100 тыс. населения, то при герминальных мутациях BRCA1 уже у 60% и у 27% женщин с мутациями BRCA2. Рак молочной железы в анамнезе повышает риск заболевания опухолями яичников в 2–4 раза. Дополнительными факторами риска являются раннее менархе и поздняя менопауза (старше 55 лет). Утвердившиеся мнения о канцерогенезе яичников до сих пор не могут дать ответ на некоторые малообъяснимые факты развития этих новообразований. Например, как объяснить появление опухоли яичников, если предшествующие раку специфические изменения мезотелия, покрывающего яичник, никогда ранее не обнаруживались? Во-вторых, здоровый мезотелий яичника и органов малого таза имеет мало общего с малигнизированным эпителием при раке яичников, что подтверждается наличием, например, таких молекулярно-генетических маркеров, как HOXA и PAX8 в опухолевой ткани при их полном отсутствии в эпителии здорового яичника. В-третьих, герминальный мезотелий поверхности яичника значительно отличается по многим, особенно по молекулярно-генетическим, параметрам от нормального мюллерова эпителия, хотя практически все гистологические формы рака содержат элементы мюллеровых канальцев. И наконец, встречаемые в «кистах включения» секреторные

клетки маточной трубы, естественно, никак не могут происходить из мезотелия яичника, даже несмотря на пластичность и полипотентность последнего, способного достаточно легко дифференцироваться в различные клеточные структуры. Возникновение первичного очага в фимбриальных отделах маточных труб, идентичность морфологических форм опухолей яичников и маточных труб, диссеминация злокачественной опухоли без поражения самих яичников, наличие элементов эндометриоза в большинстве опухолей яичников, выявление синхронного рака эндометрия или атипичной гиперплазии у больных раком яичников — вот все те немаловажные факты, которые свидетельствуют о необходимости рассмотрения и других путей развития этих новообразований.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

В 1971 г. Fathalla выдвинул гипотезу «непрерывной овуляции», согласно которой в основе канцерогенеза лежат регулярные травмы поверхностного мезотелия яичника в течение менструального цикла. Считается, что развитию рака яичников предшествует инвагинация мезотелия с образованием инклюзионных кист, с последующей дифференцировкой и малигнизацией производных мюллеровых протоков. Существует взгляд на патогенез, по которому после инвагинации и формирования инклюзионных кист (кист включения) выстилка сама способна к дифференцировке в производные мюллеровых протоков (эпителий маточных труб, шейки матки и эндометрия) с последующей злокачественной трансформацией в тот или иной гистологический тип рака яичников.

Однако в работах последних лет эта теория подверглась объективной критике. Первая же информация, которая была посвящена данному вопросу, засвидетельствовала незамеченные ранее факты поражения фимбрий маточных труб у носительниц мутаций генов BRCA1 и BRCA2, подвергшихся профилактической аднексэктомии. В дальнейшем оказалось, что при очень тщательном гистологическом исследовании маточных труб в большом числе исследований малигнизированные клетки обнаруживались практически в 2/3 наблюдений. В то же время было показано, что у больных и со спорадическим «раком яичников» и перитонеальной низкодифференцированной серозной карциномой были обнаружены интраэпителиальные карциномы в маточных трубах в 35–70% наблюдений. Дальнейшие исследования с использованием FISH-реакции подтвердили, что интраэпителиальные карциномы фимбриальных отделов маточных труб могут быть, пожалуй, основными источниками низкодифференцированных опухолей как у пациенток — носительниц мутаций генов BRCA1/2, так и без генетической предрасположенности.

Предположение об экстраовариальном происхождении так называемого «рака яичников» и рака брюшины, первоисточниками которого являются клетки мюллеровой системы, т.е. матки, достаточно обоснованно.

Современные методы исследования молекулярной биологии позволили выделить два варианта рака яичников — высокодифференцированный I тип и низкодифференцированный II тип этого заболевания.

Рак яичников I типа объединяет высокодифференцированные опухоли всех гистологических типов: серозные, эндометриоидные, светлоклеточные, муцинозные и опухоли Бреннера — всего примерно 25% наблюдений рака яичников. При этих опухолях в значительной части случаев наблюдаются схожие генетические нарушения, характерные также для высокодифференцированного рака эндометрия, причем I типа: активирующие мутации генов KRAS, BRAF, PIK3CA, CTNNB1, инактивирующие мутации генов ARID1A и PTEN. Мутации гена TP53 встречаются редко. Опухоли I типа чаще выявляются на ранних стадиях, менее агрессивны, хирургическое вмешательство бывает более радикальным, но при этом хуже поддаются химиотерапии.

Рак яичников II типа в 70–80% случаев представлен низкодифференцированными опухолями, главным образом серозными. Сюда входят также низкодифференцированный эндометриоидный рак, злокачественные смешанные мезодермальные опухоли (карциносаркома) и недифференцированный рак (5%). При этих опухолях практически всегда выявляется мутация гена TP53, отвечающего за стабильность генома, или амплификация генов MDM2 либо MDM4, подавляющих активность белка p53. Примерно в половине наблюдений встречаются также мутации или функциональная инактивация генов, отвечающих за гомологичную рекомбинацию ДНК — прежде всего BRCA1 и BRCA2. Такие опухоли наиболее чувствительны к препаратам платины и ингибиторам PARP — поли-(АДФ-рибоза)-полимераз. Опухоли II типа изначально протекают агрессивно, но без особых клинических проявлений и обычно выявляются на поздних стадиях, и в то же время высокочувствительны к химиотерапии, особенно препаратам платины.

Диагностика

Морфологическая, а особенно генетическая, гетерогенность рака яичников уже подразумевает большие различия в структуре, биологии, чувствительности к проводимой терапии, прогнозе заболевания, что вызывает большие трудности диагностики и особенно на начальных его стадиях.

Улучшение ранней диагностики во многом связывают с медико-генетическими исследованиями, направленными на изучение роли наследственной предрасположенности к развитию рака яичников, его генетической гетерогенности и выявление родственников пациентки с потенциально высоким риском заболеть этой формой рака. В семьях больных раком яичников аналогичная форма встречается в 4–6 раз чаще, чем в популяции. В этих семьях также наблюдалось 4-кратное повышение частоты рака молочной железы по сравнению с общей популяцией. Риск заболеть раком яичников для родственниц первой степени родства в таких семьях в 9–10 раз превышает максимальное значение накопленного общепопуляционного риска. Анализ генеза и течения рака яичников, основанный на использовании такого подхода, позволил рассматривать это заболевание как мультифакторное. Вклад генетических факторов в развитие рака яичников составил 54%, соответственно вклад факторов внешней среды — 46%. Одним из значительных достижений в области изучения наследственных форм рака яичников (рак молочной железы) явилось открытие генов BRCA1 и BRCA2. По предварительным подсчетам, у каждой пятой больной раком яичников обнаруживаются мутации этих генов, что может использоваться для ранней диагностики и профилактики заболевания.

В настоящее время общепринятыми методами диагностики рака яичников принято считать сочетание ультразвуковой диагностики и исследование уровней опухолево-ассоциированных маркеров СА 125, HE4.

Дискриминационный порог маркера СА 125 составляет 35 ЕД/мл. У здоровых этот порог превышен в 1% наблюдений. Чувствительность СА 125 при раке яичников составляет около 80%, однако при I стадии рака яичников крайне низка, но уже при II стадии достигает 80–90%, при III и IV стадиях — превышает 90%. Более адекватно маркер реагирует на серозную форму аденокарциномы, далее следуют эндометриоидный и светлоклеточный рак. Для муцинозных опухолей подъем СА 125 вообще не характерен. Специфичность СА 125 в отношении рака яичников составляет 94,0–98,5%.

Не менее важный по значимости маркер — HE4. В качестве нормы принят уровень 70 пмоль/л для женщин в пременопаузе и 140 пмоль/л — для постменопаузы. Отличительной чертой HE4 является его независимость от фазы менструального цикла, приема гормональных контрацептивов, редкое повышение в сыворотке при эндометриозе. Важно учитывать, что при почечной недостаточности — достаточно частого осложнения у больных, страдающих раком яичников, уровень маркера может повышаться (>2000 пмоль/л) за счет нарушения клиренса и из-за выработки HE4 поврежденными почечными канальцами. Необходимо отметить, что уровень HE4 бывает нормальным при ложноположительных значениях СА 125.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Чувствительность HE4 составляет 80–90%. В отличие от СА 125, HE4 более показателен на ранних стадиях, чаще повышается при серозном раке и реже при эндометриоидном и светлоклеточном раке. При муцинозном раке яичников HE4 повышается примерно в половине наблюдений.

Оптимальный вариант предоперационного обследования представлен ниже.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий:

- 1) сбор анамнеза болезни, семейной предрасположенности;
 - 2) клиническое обследование: абдоминальное и ректовагинальное обследование, обследование молочных желез, паховой области, шейно-надключичной области, подмышечной области, аускультация легких;
 - 3) клинические анализы крови;
 - 4) исследование уровня онкомаркеров СА 125, HE4. Дополнительные онкомаркеры CEA, СА 19-9, ингибин В, эстрадиол при подозрении на муцинозные, стромальные, неэпителиальные или метастатические опухоли яичника;
 - 5) для женщин моложе 40 лет: определение в крови АФП, лактатдегидрогеназы и ХГЧ для исключения герминогенных опухолей;
 - 6) УЗИ малого таза (трансвагинальное и трансабдоминальное), брюшной полости и забрюшинного пространства;
 - 7) КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием;
 - 8) аспирация из полости матки для цитологического исследования;
 - 9) эзофагогастроскопия;
 - 10) колоноскопия;
 - 11) для женщин старше 40 лет: маммография для исключения рака молочной железы с метастазами в яичниках.
- Всем больным с серозными и эндометриоидными карциномами высокой степени злокачественности рекомендуется генетическое консультирование и определение мутации BRCA1/2. Окончательное стадирование по TNM и FIGO осуществляется после лапаротомии.

Лечение рака яичников, маточных труб и брюшины

До сих пор обсуждается вопрос о необходимости и целесообразности неоадьювантной химиотерапии, показаниями к которой считаются:

специфические выпоты в брюшной полости и плевральных полостях;

высокие уровни опухолевых маркеров СА 125 (>500 ЕД/мл) и HE4;

«физические» признаки карциноматоза;

ослабленное состояние больной, не позволяющее перенести обширную циторедуктивную операцию;

более оптимальные условия для хирурга при выполнении циторедуктивной операции.

Однако по рекомендациям ESGO лечение всех стадий рака яичников целесообразно начинать с выполнения полной или оптимальной циторедуктивной операции. Полная циторедукция включает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника и всех видимых проявлений опухолевого процесса. Оптимальная циторедукция включает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника и видимых проявлений опухолевого процесса и допускает наличие остаточных опухолевых узлов, размеры каждого из которых ≤ 10 мм. Субоптимальная циторедукция включает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, а также видимых проявлений опухолевого процесса, при этом размеры хотя бы одного из макроскопически определяемых остаточных опухолевых очагов > 10 мм в диаметре. Протокол операции должен содержать информацию об остаточной опухоли (размеры, количество очагов, локализация).

При визуальной картине I–II стадий процесса обязательно выполнение процедур хирургического стадирования, которое включает следующие манипуляции.

Срединная или нижнесрединная лапаротомия с обходом пупка слева для полноценной ревизии органов брюшной полости и малого таза и обеспечения адекватного доступа к большому сальнику.

При отсутствии морфологической верификации диагноза лапаротомии следует проводить со срочным интраоперационным морфологическим исследованием.

При обнаружении асцита жидкость аспирируют для цитологического исследования; при отсутствии асцита выполняют цитологическое исследование смывов с брюшины, в том числе с ее диафрагмальной поверхности, латеральных каналов и малого таза.

Все отделы брюшной полости, включая поддиафрагмальное пространство, большой и малый сальник, тонкую и толстую кишку и их брыжейки, поверхность париетальной и висцеральной брюшины, забрюшинное пространство, тщательно осматривают, все подозрительные участки подвергают биопсии; вся поверхность брюшины должна быть осмотрена; спаечный процесс, препятствующий ревизии, должен быть отмечен.

Биопсия брюшины стенок малого таза, прямокишечно-маточного углубления, мочевого пузыря, латеральных каналов, а также правого и левого куполов диафрагмы проводится даже при отсутствии метастазов по данным осмотра.

В случае недоступности срочного гистологического исследования или наличия неубедительного заключения по данным срочного гистологического исследования хирургическое лечение должно быть выполнено в два этапа.

Стандартный объем — экстирпация матки с билатеральной сальпингоовариэктомией. Удаление большого сальника является обязательным и выполняется на уровне большой кривизны желудка; резекция неизмененного большого сальника на уровне поперечноободочной кишки допустима при I стадии.

Выполнение тотальной лимфаденэктомии целесообразно при I–II стадиях и полной циторедукции, а в случае оптимальной циторедукции — при наличии увеличенных лимфатических узлов; удалению подлежат внутренние, наружные, общие подвздошные, запирательные, преаортальные, парааортальные, аортокавальные, прекавальные и паракавальные лимфатические узлы до уровня почечных сосудов (за исключением I стадии муцинозной аденокарциномы).

Удаление аппендикса целесообразно при муцинозном раке, а также при подозрении на его поражение.

Необязательно повторное хирургическое вмешательство с целью выполнения аппендэктомии, если по окончательному результату гистологического исследования выявлена муцинозная опухоль яичника, а интраоперационно данных за поражение аппендикса не получено.

В случае если хирургическое лечение выполнялось по поводу предварительного диагноза доброкачественной опухоли яичника, а по результату окончательного гистологического исследования выявлена карцинома, необходимо повторное хирургическое лечение с адекватным стадированием заболевания.

Возможно выполнение унилатеральной сальпингоовариэктомии (односторонняя аднексэктомия с резекцией второго яичника, оментэктомия, лимфаденэктомия и выполнение процедур стадирования) в случае выполнения операции, направленной на сохранение репродуктивной функции.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Окончательное решение о возможности выполнения органосохраняющего лечения основывается на данных интраоперационного стадирования заболевания и степени злокачественности опухоли. Сохранение репродуктивной функции возможно при IA или IC1 стадии заболевания, low-grade серозной или эндометриоидной морфологической форме либо муцинозной аденокарциноме. В случае выявления другой стадии или морфологической формы опухоли решение об объеме хирургического лечения решается индивидуально. Выполнение билатеральной

сальпингоовариоэктомии с сохранением матки возможно у молодых пациенток при IB стадии заболевания, low-grade опухоли, в случае отсутствия атипичных клеток при биопсии эндометрия. При эндометриоидном гистологическом варианте следует выполнить биопсию эндометрия для исключения синхронного рака эндометрия. Однако данный подход не является стандартом лечения, он оправдан при наличии реальной возможности тщательного диспансерного наблюдения и доказанном отсутствии наследственного характера заболевания.

Малоинвазивные хирургические вмешательства, в частности лапароскопические, могут быть использованы для верификации диагноза, стадирования или для прогнозирования объема циторедуктивной операции.

Хирургическое лечение III–IV стадии рака яичника

Цель хирургического лечения — удаление всех макроскопических признаков заболевания.

Выполнение циторедуктивной операции в неоптимальном объеме (первичной или интервальной) не допускается; доступ — срединная лапаротомия.

Существуют различные методы оценки резектабельности злокачественных новообразований яичников, и наиболее важным, с учетом мультидисциплинарной работы, необходимой в данной ситуации, является выбор единых критериев в учреждении с учетом возможностей хирургической бригады.

Наиболее часто используемый способ основан на расчете так называемого «индекса перитонеального канцероматоза» Sugarbaker: оценивается степень вовлеченности брюшины в патологический процесс, рассматриваются 13 областей брюшной полости и размер опухолевых очагов (рис. 14.1).

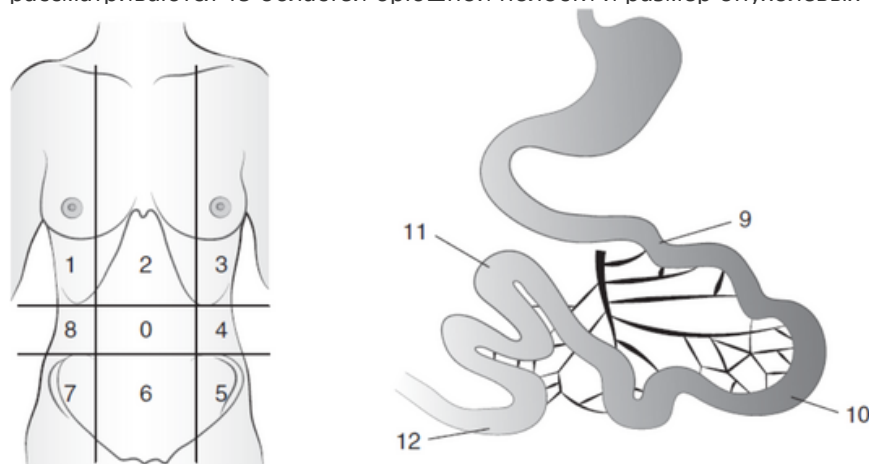


Рис. 14.1. Зоны брюшной полости, исследуемые при определении «индекса перитонеального канцероматоза»: 0 — центральная; 1 — верхняя правая; 2 — эпигастрий; 3 — верхняя левая; 4 — левая боковая; 5 — нижняя левая; 6 — малый таз; 7 — нижняя правая; 8 — правая боковая; 9 — верхний отдел тощей кишки; 10 — нижний отдел тощей кишки; 11 — верхний отдел подвздошной кишки; 12 — нижний отдел подвздошной кишки

Количество баллов для характеристики опухоли как нерезектабельной выражено варьирует от центра к центру и напрямую зависит от возможностей онкохирургов.

Противопоказания к циторедуктивной операции:

диффузная глубокая инфильтрация брыжейки тонкой кишки;

диффузная инфильтрация тонкой кишки, которая в случае резекции приведет к укорочению кишки менее 1,5 м;

диффузное поражение/глубокая инфильтрация желудка, двенадцатиперстной кишки (возможно выполнение частичного иссечения), головки или тела поджелудочной железы (хвост поджелудочной железы может быть удален);

инвазия в чревный ствол, печеночную артерию, левую желудочную артерию (чревные узлы могут быть удалены);

метастазы (при IV стадии) могут быть резектабельными. Центральные или мульти сегментарные метастазы в печени, множественные метастазы в легких (предпочтительно подтвержденные гистологически), нерезектабельные метастазы в лимфатических узлах, множественные метастазы в головном мозге являются нерезектабельными;

рекомендовано выполнение первичной циторедуктивной операции у пациентов в случае возможности удаления всех макроскопических признаков заболевания, но при этом с приемлемым уровнем осложнений.

Коэффициент риска, благоприятствующий первичной хирургии:

нет данных за наличие нерезектабельных метастазов;

представляется возможным выполнение полной циторедуктивной операции с приемлемым уровнем послеоперационных осложнений (основываясь на коморбидности).

Решение о возможности выполнения хирургического лечения решается индивидуально на основании оценки различных параметров. Примеры потенциально резектабельных экстраабдоминальных метастазов: паховые или подмышечные лимфатические узлы, ретрокуралые (позади ножек диафрагмы) и паракардиальные лимфатические узлы, очаговое поражение париетальной плевры, единичные метастатические узлы в легком. Примеры резектабельных интраабдоминальных метастазов в паренхиматозные органы: метастаз в селезенке, по капсуле и в паренхиме печени (зависит от локализации)..

В случае необходимости пациенту будет выполнена гемотрансфузия или наложена стома.

Интервальная циторедуктивная операция планируется в случае достижения объективного ответа или стабилизации заболевания после проведенной неоадьювантной химиотерапии и при наличии условий для выполнения полной циторедукции.

В случае отсутствия условий для выполнения полной циторедуктивной операции после 3 курсов химиотерапии индивидуально принимается решение о проведении еще 3 курсов с последующей оценкой возможности выполнения полной циторедуктивной операции.

Неоперабельные пациенты, прогрессирующие на фоне неоадьювантной химиотерапии, не должны подвергаться хирургическому лечению, за исключением выполнения паллиативных операций, в случае невозможности ликвидации осложнений консервативными методами. В таких ситуациях целесообразно пересмотреть гистологические препараты с целью исключения метастатического поражения яичников.

Повторные циторедуктивные вмешательства

Хирургическое лечение рецидивов рака яичников может обсуждаться при длительности бесплатинового интервала > 12 мес, наличии одной или нескольких рецидивных опухолей, отсутствии канцероматоза брюшины и асцита, отсутствии макроскопически определяемой остаточной опухоли после предыдущей циторедуктивной операции, удовлетворительном общем состоянии больной (по шкале ECOG 0 баллов). Повторная циторедукция целесообразна только в том случае, если она может быть выполнена без макроскопически определяемой остаточной опухоли.

Химиотерапия рака яичников, маточных труб, брюшины

Значимой и неотъемлемой составляющей в комбинированном лечении рака яичников является цитостатическая терапия. Роль ее неоспорима, однако этапность, длительность, интенсивность дозы и кратность введения препаратов остаются предметом дискуссии и зависят от основных характеристик опухолевого процесса (стадия заболевания, морфологическая структура и степень дифференцировки неоплазии, молекулярно-биологические и генетические характеристики опухоли, объем выполненной циторедукции) и общего состояния пациентки, связанного с распространенностью болезни и наличием сопутствующей патологии.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Современная терапия первой линии рака яичников базируется на следующих основных положениях:

производные платины являются обязательным компонентом лечения и должны использоваться в адекватных дозах; эффективность карбоплатина и цисплатина одинакова;

выживаемость больных выше при использовании комбинации платины с препаратами таксанового ряда.

Таким образом, стандартной схемой первой линии химиотерапии рака яичников является комбинация паклитаксел (175 мг/м^2) + карбоплатин AUC 5–6 в 3-недельном режиме. Замена цисплатина карбоплатином приводит к снижению токсичности без ухудшения отдаленных результатов лечения.

Доцетаксел является вторым препаратом из группы таксанов и в дозировке 75 мг/м^2 сопоставим по эффективности с паклитакселом в дозе 175 мг/м^2 в комбинации с карбоплатином AUC 5–6. Различия отмечены в профилях токсичности, так, использование комбинации с доцетакселом чаще сопровождается выраженной миелотоксичностью (частота фебрильной нейтропении, потребовавшей госпитализации, составила 10 и 2% соответственно), но достоверно меньшей нейротоксичностью (55 против 77%).

Факторами, определяющими целесообразность проведения и длительность цитостатической терапии, являются стадия заболевания и морфологические характеристики опухоли. При начальных формах неопластического процесса целесообразно выделять группы с высоким и низким риском развития рецидива заболевания. В первую группу включены больные раком яичников с неоплазиями низкой степени злокачественности IA, IB стадии и несветлоклеточным гистотипом. Проведение цитостатической терапии при условии выполнения процедуры адекватного стадирования этим пациенткам не показано.

К группе высокого риска относятся новообразования с умеренной и низкой степенью дифференцировки, high-grade серозный гистотип IA, IB стадий, светлоклеточные неоплазии, а также опухоли IC стадии всех гистотипов с различной дифференцировкой. Этим больным показано проведение 4–6 курсов химиотерапии карбоплатином (AUC 5–6) в комбинации с паклитакселом 175 мг/м^2 .

Обсуждается оптимальная продолжительность адъювантной химиотерапии. По данным исследований, увеличение количества курсов от 4 до 6 связано со снижением риска рецидива на 24%, но результаты не достигли статистической значимости ($p = 0,18$). Было установлено, что более длительная адъювантная терапия снижает риск рецидива для пациенток с high-grade серозной аденокарциномой яичников, но эта закономерность не прослеживается для несерозных опухолей. Таким образом, при high-grade серозной аденокарциноме, новообразованиях IC стадии показано проведение 6 циклов адъювантной химиотерапии, а более короткая продолжительность (4 курса) лечения является достаточной для пациенток с несерозным гистотипом.

В цитостатической терапии диссеминированных форм рака яичников стандартной схемой лечения является комбинация паклитаксел (175 мг/м^2) + карбоплатин AUC 5–6 с 3-недельным интервалом в количестве 6 курсов лечения. Рандомизированные исследования не показали преимуществ в использовании трехкомпонентных или последовательных режимов введения цитостатиков по сравнению со стандартной комбинацией. Длительность терапии первой линии ограничивается 6 курсами лечения. Однако больным с частичной регрессией опухоли могут быть рекомендованы 2–3 аналогичных курса лечения при продолжающемся снижаться уровне опухолевых маркеров. В клинических ситуациях, когда на первом этапе невозможно выполнить циторедуктивное вмешательство полного или оптимального объема (значительное распространение опухоли, наличие полисерозитов, IV стадии процесса и/или неудовлетворительное общее состояние больной), специальное лечение целесообразно начать с неоадъювантной химиотерапии (НАХТ), (3 курса в режиме, рекомендуемом для первой линии) с последующей интервальной циторедукцией. Далее продолжают лекарственное лечение по прежней схеме при клинической эффективности терапии (по результатам дооперационного обследования, динамике опухолевых маркеров, данным интраоперационной ревизии органов брюшной полости и малого таза), даже при отсутствии выраженного лекарственного патоморфоза по результатам планового морфологического исследования.

До настоящего времени выбор между первичной циторедуктивной операцией и НАХТ остается спорным. Тем не менее, по результатам публикаций за последнее десятилетие, показатель начала лечения с НАХТ возрос с 16 до 34% у пациенток с IIIC стадией рака яичников и с 41 до 62% у пациенток с IV стадией болезни.

При выполнении первичной циторедуктивной операции выбор дальнейшей тактики ведения в определенной мере зависит от объема остаточной опухоли. При полной и оптимальной циторедукции альтернативным, теоретически обоснованным вариантом ведения пациенток является проведение интраперитонеальной химиотерапии — паклитаксел 135 мг/м^2 внутривенно в 1-й день, цисплатин 75 мг/м^2 внутривентально во 2-й день, паклитаксел 60 мг/м^2 внутривентально в 8-й день каждые 3 нед, 6 курсов (допустима замена цисплатина на карбоплатин AUC 6 внутривентально во 2-й день). Однако внутривентальная химиотерапия до сих пор не вошла в рутинную практику. Одной из причин являются технические сложности интраперитонеального введения препаратов [в том числе досрочное прекращение лечения из-за осложнений, связанных с лапаропортом (катетер-ассоциированные инфекции, боли в животе, спаечный процесс, подтекание катетера)] и более низкое качество жизни (QOL) пациенток.

В стандарты лечения распространенных форм рака яичников включены и дозоинтенсивные схемы терапии (еженедельное введение одного или обоих цитостатиков), например еженедельный режим введения паклитаксела 80 мг/м^2 и 3-недельное введение карбоплатина AUC 6, что связано с эквивалентными или лучшими результатами лечения как по эффективности терапии, так и по снижению ее токсичности. Известно, что преимущества данного режима терапии являются наибольшими у женщин с неоптимальной циторедуктивной операцией при несветлоклеточном и немүцинозном гистотипах. Лечение сопровождается более высокой токсичностью [при dose-dense режиме был выше процент прекращения лечения (52 против 37% соответственно) и отсрочки лечения (76 против 67%)]. Возможно использование еженедельного режима введения как карбоплатина, так и паклитаксела в более низкой дозе (дозы AUC 2 и 60 мг/м^2 соответственно). При сравнении со стандартным 3-недельным режимом различий в показателях эффективности терапии нет, однако отмечены заметные различия в токсичности и качестве жизни (QOL) между группами. При стандартной терапии снижение качества жизни отмечалось от курса к курсу, в то время как dose-dense режим был связан с временным ухудшением после первого введения и стабильной оценкой QOL после каждого последующего введения. При еженедельном режиме наблюдаются меньшая миелосупрессия и нейропатия 3–4-й степени. Таким образом, первый дозоуплотненный режим может быть альтернативным вариантом лечения для больных с субоптимальной циторедукцией и немүцинозным или несветлоклеточным гистотипом при отсутствии показаний либо возможности использования бевацизумаба, тогда как еженедельный режим с низкой

дозой является обоснованным подходом в терапии больных пожилого возраста, при наличии тяжелой сопутствующей патологии, у пациентов со статусом ECOG 2 или плохой переносимостью стандартного режима лечения.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Морфологический тип опухоли также принимается во внимание при назначении лекарственного лечения.

Муцинозные и светлоклеточные опухоли относятся к достаточно редко встречаемым гистотипам, поэтому доступные сведения указывают на сравнительно низкую эффективность стандартных схем химиотерапии. Так, частота общего ответа на стандартную платиносодержащую схему лечения при high-grade серозном раке яичников составляет 80%, тогда как при светлоклеточной аденокарциноме — от 45 до 11%. Анализ данных литературы не показал достоверных преимуществ в использовании альтернативных стандартных схем лечения.

При муцинозной аденокарциноме отмечается очень низкая частота ответа на платиносодержащую химиотерапию (до 23%). Поскольку эти опухоли имеют гистопатологические сходства с неоплазиями желудочно-кишечного тракта, обычно применяют схемы химиотерапии, используемые для колоректального рака, например фторпиримидины в комбинации с оксалиплатином. В настоящее время широко обсуждаются вопросы фенотипирования муцинозных опухолей, определения мутаций и использования таргетной терапии (Anti HER2, anti EGFR терапии). Low-grade серозные опухоли биологически отличаются от неоплазий high-grade. Эти новообразования обычно являются медленно растущими и имеют очень низкий ответ на лекарственное лечение. Максимальная циторедуктивная операция является основой их лечения, а таргетные препараты, воздействующие на активные пути, такие как MEK и KRAS/BRAF путь, еще изучаются. После окончания цитостатической терапии рекомендуется поддерживающая эндокринотерапия ингибиторами ароматазы (летрозол, анастрозол в стандартных дозах) или тамоксифен 20–40 мг/сут в течение 3 лет или до прогрессирования. Необходимость определения экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли не доказана и не является обязательной.

Перспективным подходом в повышении эффективности первой линии химиотерапии является индивидуализация лечения, предполагающая присоединение к стандартной схеме таргетных агентов для каждой конкретной пациентки. Наиболее изученным препаратом, используемым при раке яичников, является бевацизумаб. Препарат рекомендован для больных с субоптимальной циторедукцией (величина опухолевых узлов более 10 мм), во всех случаях при IV стадии заболевания, а также при невозможности выполнения циторедуктивной операции (в данный момент или в перспективе) в дозе 7,5 или 15 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 нед в комбинации со стандартной химиотерапией и использования в монорежиме до общего количества 18–22 курса, или до прогрессирования заболевания либо неприемлемой токсичности, если они наступят ранее.

Химиотерапия рецидивов рака яичников, маточной трубы, брюшины

К сожалению, более чем у 70% больных в течение первых двух лет после первичного лечения возникают признаки прогрессирования заболевания. При отсутствии показаний и возможности выполнения вторичной циторедуктивной операции решается вопрос о химиотерапии. Выбор второй линии терапии зависит прежде всего от интервала времени от окончания первичного лечения до диагностики рецидива заболевания (бесплатиновый интервал) и характера рецидива.

Выделяют:

платиночувствительные рецидивы заболевания — бесплатный интервал более 6 мес;

платинорезистентные рецидивы — длительность интервала от окончания первой линии терапии до момента диагностики прогрессирования процесса составляет менее 6 мес;

платинорефрактерные рецидивы — прогрессирование процесса фиксируется на фоне первой линии цитостатической терапии.

Пациенткам с платиночувствительными рецидивами, возникшими более чем через 12 мес от первичного лечения, со статусом ECOG 0, имевшим в анамнезе первичную операцию в объеме полной циторедукции, при отсутствии по данным обследования канцероматоза брюшины и асцита, показано проведение хирургического вмешательства с последующей цитостатической терапией платиносодержащими схемами. Повторная циторедукция повышает эффективность лечения, только если она выполнена без макроскопически определяемой остаточной опухоли в первом этапе противорецидивного лечения. При бесплатиновом интервале более 24 мес целесообразно повторное назначение комбинации препаратов платины с таксанами (выбор препарата с учетом использованного в первой линии и профилей токсичности при первичном лечении).

При платиночувствительном рецидиве, возникшем в сроки от 6 до 24 мес, в комбинацию к платиновым производным целесообразно включение ранее не использованных препаратов (гемцитабин 1000 мг/м² внутривенно в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед, доксорубин 40–50 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 нед, винорелбин 25 мг/м² внутривенно в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед, топотекан 0,75 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни каждые 3 нед, пегилированный липосомальный доксорубин 30 мг/м² внутривенно в 1-й день каждые 3 нед).

Лечение пациенток с платинорезистентными и платинорефрактерными рецидивами заболевания отличается низкой эффективностью при короткой выживаемости. Эффект от терапии платиновыми производными достигается менее чем в 10% случаев. Этим больным показана монокимиотерапия препаратами, не использованными в первой линии лечения (топотекан 1,25 мг/м² внутривенно в 1–5-й дни каждые 3 нед, топотекан 4 мг/м² внутривенно в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед, паклитаксел 60–80 мг/м² внутривенно еженедельно, гемцитабин 1000 мг/м² внутривенно в 1-й, 8-й, 15-й день каждые 4 нед, пегилированный липосомальный доксорубин 40–50 мг/м² в 1-й день каждые 4 нед). Основная цель терапии в этой группе больных — сохранение качества жизни, поэтому особое внимание должно уделяться профилю и степени токсичности.

В случае неэффективности двух последовательных линий химиотерапии целесообразность продолжения лечения сомнительна. Возможно назначение метростатической таблетированной терапии (метотрексат по 2,5 мг 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели и циклофосфамид 50 мг/сут ежедневно без перерыва), гормонотерапии [ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг в сутки или анастрозол 1 мг в сутки) или тамоксифен 20–40 мг/сут или мегестрол 160 мг/сут], симптоматической терапии.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Целесообразным является включение в комбинацию химиотерапии бевацизумаба (7,5–15,0 мг/кг) с последующим продолжением монотерапии им до прогрессирования или неприемлемой токсичности при всех видах рецидивов, что объективно повышает эффективность проводимого лечения. Так, добавление таргетного препарата к стандартной химиотерапии с последующей поддерживающей терапией до прогрессирования улучшает медиану общей выживаемости (42,2 против 37,3 мес).

Список литературы

1. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Калиничева Е.В. Два пути развития серозного рака яичников // Онкогинекология. 2014. Т. 3. С. 42–48.
2. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Савостикова М.В. и др. Некоторые нюансы патогенеза рака яичников // Онкогинекология. 2016. № 1. С. 36–45.

3. Савостикова М.В., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Гокадзе Н.Н. Новый взгляд на цитоморфологическую диагностику рака яичников // Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7. № 3. С. 115–116.
4. Сергеева Н.С., Алентов И.И., Маршутина Н.В. Белок эпидидимиса человека HE4 как новый опухолеассоциированный маркер // Онкогинекология. 2016. № 4. С. 48–58.
5. Bast R.C.Jr., Skates S., Lokshin A., Moore R.G. Differential diagnosis of a pelvic mass: improved algorithms and novel biomarkers // Int J Gynecol Cancer. 2012. Vol. 22. P. 5–8.
6. Berchuck A., Havrilesky L.J., Kauff N.D. Is There a Role for Ovarian Cancer Screening in High-Risk Women // J Clin Oncol. 2017. Vol. 35. P. 1384–1386.
7. Buys S., Partridge E., Black A. et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality. The prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening randomized controlled trial // JAMA. 2011. Vol. 305. P. 2298–2303.
8. Cao L., Zhang Y., Fu Z. et al. Diagnostic value of plasma lysophosphatidic acid levels in ovarian cancer patients: A case-control study and updated meta-analysis // J ObstetGynaecol Res. 2015. Vol. 41. P. 1951–1958.
9. Chan J.K., Tian C., Fleming G.F. et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: An exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study // Gynecol Oncol. 2010. Vol. 116. P. 301–306.
10. Coleman R.L., Brady M.F., Herzog T.J. et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2017. Vol. 18. N. 6. P. 779–791.
11. Eckert M.A., Pan S., Hernandez K.M. et al. Genomics of ovarian cancer progression reveals diverse metastatic trajectories including intraepithelial metastasis to the fallopian tube. // Cancer Discov. 2016. Vol. 6. P. 1342–1351.
12. du Bois A., Vergote I. et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: the interim analysis of AGO DECKTOP III/ENGOT ov20.
13. Fathalla M.F. Incessant ovulation — a factor in ovarian neoplasia? // Lancet. 1971. Vol. 2. P. 163.
14. Jaaback K., Johnson N., Lawrie T. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer // Cochrane Database Syst. Rev., John Wiley & Sons, Ltd. 2016.
15. Granato T., Porpora M., Longo F. et al. HE4 in the differential diagnosis of ovarian masses // ClinChimActa. 2015. Vol. 446. P. 147–155.
16. Gourley C., Farley J., Provencher D.M. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Ovarian and Primary Peritoneal Low-Grade Serous Carcinomas // Int J Gynecol Cancer. 2014. Vol. 24. P. 9–13.
17. Katsumata N., Yasuda M., Isonishi S. et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. N. 10. P. 1020–1006.
18. Kurman R.J., Shih I.M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis // Am J Pathol. 2016. Vol. 186. P. 733–747.
19. Kehoe S., Hook J., Nankivell M. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial // The Lancet. 2015. Vol. 386. P. 249–257.
20. McDaniel A.S., Stall J.N., Hovelson D.H. et al. Next-generation sequencing of tubal intraepithelial carcinomas // JAMA Oncol. 2015. Vol. 1. P. 1128–1132.
21. Morgan R.J., Armstrong D.K., Alvarez R.D. et al. Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology // J Natl Compr Canc Netw. 2016. Vol. 14. P. 1134–1163.
22. Pignata S., Scambia G., Katsaros D. et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 5. P. 396–405.
23. Sölétormos G., Duffy M.J., Othman A.H.S. et al. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European group on tumor markers // Int J Gynecol Cancer. 2016. Vol. 26. P. 43–51.
24. Tewari D., Java J., Salani R. et al. Long-Term Survival Advantage and Prognostic Factors Associated With Intraperitoneal Chemotherapy Treatment in Advanced Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study // J Clin Oncol. 2015. Vol. 33. P. 1460.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Глава 15. BRCA-ассоциированный рак

А.Б. Виллерт, Л.А. Коломиец, Н.В. Чердынцева, С.В. Молчанов

С использованием молекулярно-генетических методов возможна детекция структурных и функциональных повреждений в геноме клеток у больных раком яичников.

BRCA1 и BRCA2 — это гены-онкосупрессоры. Кодлируемые ими белки также имеют название BRCA1 и BRCA2 и выполняют важную роль по устранению дуплицированных разрывов ДНК в процессе, который называется репарацией путем гомологичной рекомбинации. В случае мутации генов BRCA1 или BRCA2 ошибки механизмов репарации ДНК приводят к геномной нестабильности и повышают риск развития определенных типов рака.

Изменения в генах, которые вызывают наследственную предрасположенность к возникновению рака молочной железы и яичников, передаются по аутосомно-доминантному пути наследования.

Изменения в генах BRCA1 и BRCA2 связаны с различными рисками. При наличии измененного гена BRCA повышенную предрасположенность к возникновению рака могут иметь как женщины, так и мужчины. Если женщина является носителем измененного гена BRCA1, вероятность развития у нее к 70 годам рака молочной железы составляет 44–78%. Вероятность развития рака яичников к 80 годам для таких женщин составляет 40–60%. Вероятность развития второй первичной опухоли в зависимости от возраста на момент обнаружения первичной опухоли для женщин с измененным геном BRCA1 и BRCA2 составляет не более 70%.

Если женщина является носителем измененного гена BRCA2, вероятность развития у нее рака молочной железы к 80 годам составляет не более 50%, а рака яичников — приблизительно 11%.

Существуют другие типы рака, связанные с изменением гена BRCA2: рак предстательной железы (примерно у 19% мужчин), рак молочной железы у мужчин (примерно у 6%), рак желудка, меланома, рак желчного пузыря/желчевыводящих путей, рак поджелудочной железы.

Более 20% всех пациенток с раком яичников являются носителями генеративной мутации гена BRCA1 или BRCA2. При этом носителями генеративной мутации гена BRCA1 и BRCA2 оказались 23% пациенток с раком яичников, не достигших 50-летнего возраста, в то время как среди пациенток в возрасте старше 50 лет носителями этой мутации оказались только 12%. Распространенность мутаций особенно высока среди больных раком яичников с итальянским (43,5%), еврейским (30%) и индийско-пакистанским происхождением (29,4%).

Мутация генов BRCA выявляется у 33,9% женщин, у ближайших родственников которых диагностирован рак молочной железы или яичника. Более чем у 40% носителей мутации гена BRCA с раком яичников указания на рак яичников или рак молочной железы в семейном анамнезе отсутствуют.

Показатель пятилетней выживаемости у больных раком яичников с наличием герминальной мутации в гене BRCA1 составляет 44%, в гене BRCA2 — 61%, а у больных спорадическим раком яичников — 25%.

Спектр инактивирующих мутаций в генах BRCA характеризуется исключительным разнообразием. В гене BRCA1 обнаружено более 107 мутаций, в гене BRCA2 — более 67. Одновременное присутствие мутации в обоих генах встречается редко. Поэтому диагностика наследственного синдрома требует полного секвенирования упомянутых генов.

Однако в некоторых регионах мира, в том числе и в РФ, значительно выражен так называемый эффект предшественника (founder-эффект). Это позволяет упростить процедуру ДНК-тестирования упомянутых генов, ограничив лабораторный анализ лишь несколькими тестами полимеразной цепной реакции. Подавляющую часть BRCA-мутаций составляют варианты BRCA1 5382 insC и BRCA1 4153 delA.

Всем больным с серозными и эндометриоидными карциномами высокой степени злокачественности рекомендуется генетическое консультирование и определение мутации BRCA1/2.

Скомпрометированная данными мутациями способность опухолей восстанавливать двуниевые разрывы ДНК объясняет более высокую чувствительность к ДНК-повреждающим агентам, в том числе платиновым производным. Также имеется лучший ответ на доксорубицин и гемцитабин, чем у больных с отсутствием мутаций, а также митомицин С. В целом считается, что пациентки с мутациями BRCA1/2 обладают более благоприятным прогнозом. Помимо этого, опухоли с BRCA1 или BRCA2-мутациями чувствительны к блокаде нормального восстановления одностебельных разрывов ДНК с участием PARP через PARP-ингибирование.

Назначение PARP-ингибитора олапариба в качестве поддерживающей терапии рекомендуется при наличии всех следующих критериев:

серозная карцинома высокой степени злокачественности;

мутации (герминальная или соматическая) BRCA;

объективный эффект в результате последней платиносодержащей химиотерапии, назначенной по поводу платиночувствительного рецидива. Прием олапариба (по 400 мг 2 раза в сутки внутрь) должен быть начат в течение 8 нед после окончания платиносодержащей химиотерапии и продолжен до прогрессирования заболевания.

Анализ конституциональной ДНК (ДНК, присутствующей в ядре клеток организма и наследуемой от родителей) предполагает проведение двух типов генетического анализа: диагностического (предлагается женщинам, больным раком яичников) либо на предрасположенность (предлагается здоровым родственникам).

Существует три возможных результата диагностического генетического анализа:

1) мутация;

2) вариант неизвестного значения;

3) полиморфизм.

Мутация представляет собой изменение гена, способное вызвать заболевание, а обнаружение мутации может использоваться для выполнения генетического анализа на предрасположенность для других членов семьи. Вариант неизвестного значения — это изменение генетического материала, которое не имеет подтвержденной связи с возникновением заболевания, поскольку клинические проявления данного изменения пока не установлены, однако могут быть пересмотрены в пользу мутации или полиморфизма. Полиморфизм — это изменение генетического материала, которое не становится причиной заболевания, а связано с нормальной изменчивостью ДНК и не может использоваться для выполнения анализа на предрасположенность для других членов семьи.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Генетический анализ на предрасположенность предлагается члену семьи, у которого отсутствуют симптомы рака яичника, чтобы установить, является ли она/он носителем конкретной генной мутации. Если да, то для этого человека существует высокий риск развития рака, связанного с этим геном. Если нет, то риск развития рака для него будет таким же, как и для населения в целом. Такому человеку должно быть предложено обследование, предназначенное для пациентов с высоким риском развития рака. Обследование, связанное с генами BRCA1 и BRCA2, включает MPT-обследование органов грудной клетки и обследование яичников. Кроме того, необходимо рассмотреть возможность проведения операции для снижения риска развития рака молочной железы и рака яичников.

Скрининг носительниц мутаций предполагает:

самообследование молочных желез (с 18 лет, ежемесячно);

обследование у маммолога и гинеколога (с 25 лет и далее 1 раз в 6 мес);

MPT молочных желез (с 25–30 лет и далее 1 раз в 6–12 мес);

маммографию (с 25 лет и далее 1 раз в 6–12 мес);

УЗИ органов малого таза (с 35 лет и далее 1 раз в 6 мес);

определение СА 125 (с 35 лет и далее 1 раз в 6 мес);

профилактическую подкожную мастэктомию (после 30–35 лет);

профилактическую двустороннюю сальпингоовариэктомию (после 40–45 лет).

В случае если нет указаний на рак в личном и семейном анамнезе и мутация не обнаруживается, такие женщины и члены их семей не могут быть направлены в отделение клинической генетики, так как дополнительные анализы в этом случае недоступны. Если нет указаний на рак в личном и семейном анамнезе и мутация обнаруживается, это влияет на лечение пациента и говорит о том, что риск возникновения рака яичников для ближайших родственников женского пола этой женщины в два раза превышает риск для населения в целом. Женщина может быть направлена в отделение клинической генетики. В таком случае для пациентки и ее родственников как женского, так и мужского пола может быть выполнен анализ на предрасположенность. В случае выявления варианта изменения гена неизвестного значения невозможно точно определить тактику лечения пациента, так как значение конкретного изменения гена неясно. Пациентку следует направить в отделение клинической генетики для комплексной оценки обнаруженного варианта. Отделение клинической генетики не сможет предложить анализ на предрасположенность для членов семьи пациентки, однако в отдельных случаях в дальнейшем появляется дополнительная информация о варианте неизвестного значения, что позволяет пересмотреть семейный анамнез, чтобы оценить значение этого варианта.

В случае, когда в семейном анамнезе пациентки с раком яичников есть указания на рак молочных желез или яичников и мутация не обнаруживается, мы можем результат тестирования на мутации назвать неинформативным. Пациент может быть направлен в отделение клинической генетики, если он/она соответствует критериям направления (у пациентки диагностирована первичная опухоль яичника в любом возрасте и у нее выявлен ранее перенесенный рак яичника в любом возрасте, или у нее обнаружен рак молочной железы в возрасте до 50 лет, или у нее есть не менее двух ближайших родственников либо родственников второй степени родства с диагностированным раком молочной железы, при этом их средний возраст составляет менее 60 лет, или у нее есть родственник с диагностированным раком яичников в любом возрасте). В случае обнаружения мутации этот результат влияет на лечение пациента, на чувствительность опухоли к препаратам на основе платины, риск развития других опухолей. Пациентка может быть направлена в отделение клинической генетики. Другим родственникам с диагностированным заболеванием может быть предложен подтверждающий генетический анализ, а родственникам, у которых отсутствуют симптомы заболевания, будет предложен анализ на предрасположенность. В случае обнаружения варианта неизвестного значения точно определить особенности лечения невозможно. Пациентку также следует

направить в отделение клинической генетики для комплексной оценки обнаруженного варианта. Отделение клинической генетики не сможет предложить анализ на предрасположенность для родственников, находящихся в группе риска. При обнаружении варианта неизвестного значения в многодетной семье проведение анализа может быть предложено родственникам с диагностированным заболеванием, а также здоровым родственникам, чтобы установить, сегрегирует ли вариант с заболеванием. Если вариант неизвестного значения сегрегирует с заболеванием, это дает достаточные основания отнести конкретное изменение гена к категории мутации, а не вариант неизвестного значения, и предложить проведение анализа на предрасположенность другим здоровым родственникам. Для женщин с раком яичников существует не только риск наличия измененного гена BRCA1 и BRCA2, рак яичников может также указывать на наличие предрасположенности к другому типу рака, такому как синдром Линча, при котором развитие рака яичников у женщин не превышает 4%. Синдром Линча наблюдается в семьях с повышенной предрасположенностью к возникновению рака толстой кишки, матки, яичников.

Список литературы

1. Анисименко М.С., Афанасьева Н.А., Часовникова О.Б. и др. Анализ встречаемости мутации 5382insC в гене BRCA1 у больных раком яичников в Сибирском регионе // Сибирский онкологический журнал. 2013. С. 39–42.
2. Виллерт А.Б., Коломиец Л.А., Родичева Н.С. и др. Особенности рака яичников у больных с мутацией BRCA1 5382insC // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 6. С. 19–26.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза (ЛП-003716) от 11.07.2016.
4. Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Чуруксаева О.Н. и др. Оптимизация современных подходов в лечении гинекологического рака основных локализаций // Сб. мат. XXI Российского онкологического конгресса. 2017. Т. 7. № 3. С. 66–72.
5. Порханова Н.В. Роль генетического скрининга в профилактике, диагностике и лечении рака яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов н/Д., 2009. 48 с.
6. Aslor K., Fereday S., Meldrum C. et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: A report from the Australian Ovarian Cancer Study Group // J Clin Oncol. 2012. N. 30. P. 21.
- Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии
7. Firth H.V., Firth J.A. Oxford desk reference // Clinical Genetics. United Kingdom: OUP Oxford. 2005. P. 426.
8. George A., Riddell D., Seal S. et al. Implementing rapid, robust, cost-effective, patient-centred, routine genetic testing in ovarian cancer patients // Sci Rep. 2016, June, 06:29506. Published online 2016.
9. Kurian A.W. BRCA1 and BRCA2 mutations across race and ethnicity: distribution and clinical implications // Cur Opin Obstet Gynecol. 2010. Vol. 22. N. 1. P. 72–78.
10. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. N. 8. P. 852–856.
11. Phelan C.M., Kuchenbaecker K.B., Tyrer J.P. et al. Identification of 12 new susceptibility loci for different histotypes of epithelial ovarian cancer // Nature Genetics. 2017. Vol. 49. N. 5. P. 680–691.
12. Read D., Donnal D. New Clinical Genetics 3: 3rd ed. United Kingdom: Scion Publishing Ltd. 2015. P. 15.
13. Richards S., Aziz N. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // Guideline. Genetics in Medicine. 2015. Vol. 17. N. 5. P. 405–424.
14. Weil M.K., Chen M.D. PARP inhibitor treatment in ovarian and breast cancer // Curr Prob Cancer. 2011. Vol. 35. N. 1. P. 7–50.
15. Zhang S., Royer R., Li S. et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer // Gynecol Oncol. 2011. Vol. 121. N. 2. P. 353–357.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Глава 16. Опухоли стромы полового тяжа. Гранулезоклеточные опухоли яичников

К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, О.А. Анурова

Гранулезоклеточные опухоли относятся к редкому подтипу злокачественных опухолей яичника, возникающих из стромы полового тяжа. К опухолям стромы полового тяжа относится большое семейство разнообразных по строению и биологическим особенностям опухолей, которые содержат клетки зернистой оболочки фолликулов, тека-клетки, клетки Сертоли и Лейдига, фибробласты стромального происхождения как в чистом виде, так и в смешанном варианте. Считается, что клетки гранулезы происходят из коркового слоя полового тяжа, в то время как клетки Сертоли происходят из мезонефроса.

Частота встречаемости гранулезоклеточных опухолей составляет 0,6–0,8 на 100 тыс. населения, что соответствует 3–5% всех злокачественных новообразований яичника. Гранулезоклеточные опухоли представлены двумя субтипами, отличающимися по клинической картине и молекулярным характеристикам: ювенильный и взрослый.

Взрослый является наиболее распространенным типом, в то время как ювенильный составляет только 5% всех случаев гранулезоклеточной опухоли.

Ювенильный тип обычно диагностируется на ранних стадиях у детей и подростков и характеризуется благоприятным прогнозом, хотя на поздних стадиях клиническое течение может быть более агрессивным.

Кроме того, в редких случаях ювенильный тип может обнаруживаться у взрослых женщин, и наоборот, взрослый может встречаться у детей. Взрослый тип гранулезоклеточной опухоли обычно диагностируется у женщин в период перименопаузы (50–54 года), хотя может возникнуть в любом возрасте.

Характерной особенностью взрослого типа является выраженная гормональная активность с гиперпродукцией стероидных и пептидных гормонов, которая обуславливает клиническую картину и течение заболевания. Благодаря медленному росту и

патогномичным гормональным симптомам взрослый тип гранулезоклеточной опухоли часто выявляется на ранних стадиях. В большинстве случаев (50–80%) диагноз ставится на стадии Ia, при которой опухоль находится в пределах яичника.

Этиология и патогенез

Причины и механизмы развития гранулезоклеточных опухолей остаются малоизученными. По одной из гипотез после высвобождения ооцитов фолликулярные гранулезные клетки на фоне компенсаторного роста гипофизарных гонадотропинов подвергаются патологической пролиферации и в конечном счете малигнизируются. Эта гипотеза подтверждается многочисленными наблюдениями возникновения гранулезоклеточных опухолей после наступления менопаузы при истощении ооцитов на фоне высокого уровня гонадотропинов. В то же время это предположение не объясняет развитие опухоли в репродуктивном периоде и до менархе. Кроме того, существуют данные литературы, согласно которым чрезмерная стимуляция гонадотропином при лечении бесплодия увеличивала частоту гранулезоклеточных опухолей.

В соответствии с современными представлениями важную роль в развитии и патогенезе гранулезоклеточных опухолей играют мутации транскрипционного фактора FOXL2, приводящие к нарушениям клеточного цикла,

усилению пролиферативной активности, снижению апоптоза и патологическим изменениям гормонального статуса. Кроме того, в клетках гранулезоклеточных опухолей обнаружены мутации генов DICER1, STK11, SMAD3, GATA4.

Классификация опухолей стромы полового тяжа ESGO, 2016

Гранулезо-стромальноклеточные:

гранулезные взрослого типа;

гранулезные ювенильного типа.

Опухоли из группы текомы-фибромы:

текома;

фиброма-фибросаркома;

склерозирующая стромальная опухоль.

Опухоли Сертоли–Лейдига (андробластомы):

опухоли Сертоли;

опухоль из клеток Лейдига, стромальная лютеома;

опухоли Сертоли–Лейдига.

Гинандробластома.

Опухоль стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками.

Стероидноклеточная опухоль без дальнейшей детализации.

Стадирование при гранулезоклеточных опухолях яичников идентично таковому для рака яичников и используется по классификации TNM и FIGO.

Общая характеристика типов гранулезоклеточных опухолей

Гранулезоклеточные опухоли являются самыми частыми среди гормонопродуцирующих новообразований яичников. Частота этих опухолей достигает 7% среди стромальноклеточных и до 5% из всех опухолей яичников. Заболеваемость в развитых странах колеблется от 0,4 до 1,7 на 100 тыс. женского населения.

Гранулезоклеточные опухоли относятся к новообразованиям полового тяжа яичников и входят в состав группы гранулезо-стромальноклеточных опухолей. По данным анализа морфологических особенностей и клинических проявлений гранулезоклеточных опухолей, еще в 1977 г. R.E. Scully выделил два варианта, согласно которым вплоть до настоящего времени эти опухоли подразделяются на взрослую и ювенильную формы.

Сравнительная характеристика двух типов опухолей представлена в табл. 16.1.

Таблица 16.1. Сравнительные клинко-морфологические особенности гранулезоклеточных опухолей взрослого (ГКОВТ) и ювенильного (ГКОЮТ) типов

Клинко-морфологические характеристики	ГКОВТ	ГКОЮТ
Частота среди гранулезоклеточных опухолей	95% всех гранулезоклеточных опухолей	5% всех гранулезоклеточных опухолей
Возраст манифестации заболевания	В 70% в пери- и постменопаузе	97% возникают в первые три десятилетия жизни
Пик заболеваемости	40–60 лет	1–10 лет
Особенности клинической картины	Дисгормональные симптомы, нарушения менструального цикла; кровянистые выделения в постменопаузе, ассоциированные с гиперпластическими процессами и раком эндометрия	Клиническая картина преждевременного полового развития в 80% наблюдений
Степень распространенности процесса на момент установления диагноза	90% — I стадия	95% — I стадия
Разрыв опухоли	Ухудшает прогноз	Не влияет на прогноз
Частота прогрессирования	Около 40%	5–8%
Сроки возникновения рецидивов	Характерны поздние рецидивы — спустя 5 лет и более после удаления первичной опухоли	Рецидивы в первые 3 года наблюдения (при агрессивном характере опухоли)
Морфологическая картина	Наличие телец Колл-Экснера; бороздки в ядрах, придающие им вид «кофейных зерен»; атипия ядер от минимальной до выраженной; различная митотическая активность	Отсутствие телец Колл-Экснера; округлые ядра без бороздок, более выраженная степень атипии; высокая митотическая активность
Этиология	Возникают спорадически, на фоне нейроэндокринной дисфункции	Дисэмбриогенетическое происхождение

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Гранулезоклеточные опухоли взрослого типа составляют преобладающую группу (95%). Эти новообразования чаще наблюдаются в пери- и постменопаузе (средний возраст больных — 40–60 лет) и около 1% отмечается в пубертатном возрасте. У значительного числа пациенток с гранулезоклеточными опухолями взрослого типа обращают на себя внимание позднее наступление менархе (26%), дисфункция яичников в анамнезе, проявляющаяся опсо- и аменореей, неустойчивым менструальным циклом либо дисфункциональными маточными кровотечениями (20%), а также наличие нейроэндокринных нарушений (38%), гипотиреоз различной этиологии (12%), заболевания печени (22%).

Данные наследственного анамнеза пациенток с гранулезоклеточными опухолями взрослого типа также свидетельствуют в пользу предположения о спорадическом характере возникновения этих новообразований, вероятнее всего, на фоне имеющейся нейроэндокринной дисфункции. Некоторая предрасположенность к развитию гранулезоклеточных опухолей отмечена при синдромах Петца–Егерса, болезни Маффуччи. Патогмоничной для гранулезоклеточных опухолей взрослого типа считается мутация FOXL2, которая встречается в 97% наблюдений. При ювенильной форме эта мутация обнаруживается только в 10% наблюдений.

В отличие от рака яичников, гранулезоклеточные опухоли взрослого типа протекают значительно менее агрессивно, отличаются медленным ростом, основная масса новообразований относится к низкой степени злокачественности. Благодаря гормональной активности и соответственно типичным клиническим проявлениям, опухоли этого гистотипа в большинстве случаев выявляют в 60–90% наблюдений на ранних стадиях процесса. При первично-распространенном процессе чаще всего наблюдается поражение париетальной и висцеральной брюшины, большого сальника, достаточно редко поражаются гематогенно печень, легкие, головной мозг. Как правило, это инкапсулированные образования, неглубоко врастающие в стенку соседних органов, медленно увеличивающиеся и поэтому доступные хирургическому удалению. Гранулезоклеточные опухоли взрослого типа метастазируют чаще всего имплантационно, реже — лимфогенно и гематогенно. Рецидивы и метастазы возникают достаточно поздно, лишь у 1/3 пациенток возврат заболевания наблюдается в срок до 5 лет после хирургического вмешательства. В

литературе описаны наблюдения возврата заболевания в отдаленный период (через 30–40 лет после первичного лечения). В то же время существуют данные об агрессивном течении заболевания в небольшом проценте гранулезоклеточных опухолей взрослого типа, что приводит к гибели пациенток, несмотря на проводимое комплексное лечение.

Гранулезоклеточные опухоли ювенильного типа составляют около 5% всех опухолей яичников. По данным R.H. Young и R.E. Scully, 85–97% опухолей подобного строения встречаются в возрасте от 1 года до 30 лет, но пик заболеваемости приходится на возрастные рамки до 10 лет.

В преобладающем большинстве случаев (90%) гранулезоклеточные опухоли ювенильного типа диагностируются на I стадии. При наличии экстраовариального распространения опухоли поражается, как правило, париетальная и висцеральная брюшина, тогда как гематогенные метастазы достаточно редки. Морфологически ювенильные опухоли яичников имеют более анаплазированный вид, чем новообразования взрослого типа, однако, несмотря на это, в подавляющем большинстве случаев отличаются благополучным течением. Агрессивное течение заболевания отмечается относительно редко, приблизительно в 5–8% наблюдений. В этих случаях ювенильные опухоли протекают более злокачественно, чем опухоли взрослого типа: рецидивы возникают в первые два-три года после операции, при этом отмечается выраженная диссеминация процесса. Как указывалось ранее, известна ассоциация опухоли ювенильного типа с некоторыми врожденными аномалиями, что не позволяет исключить развитие гранулезоклеточных опухолей ювенильного типа с дисэмбриогенетическими нарушениями.

У большинства девочек (80%) наблюдаются признаки преждевременного полового созревания: увеличение внутренних и наружных половых органов, раннее развитие молочных желез, появление оволосения лобка и подмышечных впадин по женскому типу, ациклические кровянистые выделения из половых путей.

Клиническая картина

Симптоматика заболевания неспецифична. Больные предъявляют жалобы на боли в гипогастриальной области, в 7% отмечается перекрут и в 20% разрыв капсулы опухоли с последующим внутрибрюшным кровотечением (10% наблюдений). У больных с гранулезоклеточными опухолями взрослого типа в 12–25% случаев наблюдается асцитическая жидкость, которая не содержит опухолевых клеток. Некоторые авторы описывают гранулезоклеточные опухоли ювенильного типа у взрослых пациенток на фоне беременности, при этом отмечая, что фактор беременности не влияет на прогноз заболевания.

Как отмечалось выше, гранулезоклеточные опухоли продуцируют ряд стероидных (эстрогены, реже — прогестерон и андрогены) и гликопротеидных (ингибины, активины, мюллерова ингибирующая субстанция) гормонов, что обуславливает характерную симптоматику. Подтверждением биологической активности циркулирующего у молодых пациенток с гранулезоклеточной опухолью ингибина В является развитие вторичной аменореи на фоне низких уровней ФСГ и ЛГ.

В большинстве наблюдений (90%) заподозрить гранулезоклеточную опухоль позволяет клиническая картина гормональных нарушений. При гранулезоклеточных опухолях взрослого типа в репродуктивном и пременопаузальном периоде имеют место нарушения менструального цикла: гиперполименорея, опсоменорея, аменорея, аменорея с последующими ациклическими кровянистыми выделениями или кровотечением. В постменопаузе отмечаются ациклические кровянистые выделения различной интенсивности. Гипоменструальный синдром и аменорея в клинических проявлениях новообразований этого гистотипа, по мнению ряда авторов, связаны с выработкой ими ингибина, а возможно, и прогестерона. Достаточно часто пациентки отмечают явные симптомы «омоложения», сопровождающиеся нагрубением молочных желез, повышением тургора кожи, усиливается либидо, отсутствуют инволютивные изменения гениталий (наличие III–IV типа реакции влажного мазка по Гейсту–Салмону). Некоторые авторы сообщают о продукции гранулезоклеточной опухолью яичников одновременно как эстрадиола, так и прогестерона, а также приводятся наблюдения андроген-секретирующих фолликулов. Такие опухоли встречаются чрезвычайно редко и сопровождаются типичным вирильным синдромом или гирсутизмом: отмечаются огрубение голоса, аменорея, появление патологического оволосения на лице и теле, выпадение волос на голове, угревая сыпь на коже, инволюция молочных желез, гипертрофия клитора. В случае гормонально-неактивных гранулезоклеточных опухолей и соответственно отсутствия признаков продукции гормонов течение заболевания бывает крайне агрессивным и резистентным к лечению.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Заключительный диагноз гранулезоклеточной опухоли ставится только на основании данных гистологического исследования. Стандартный объем диагностических мероприятий включает лабораторные (общие анализы крови и мочи, анализы на маркеры СА 125, HE4, СА 199) и инструментальные (УЗИ органов брюшной полости, рентгенография легких, маммография, гастро- и колоноскопия) исследования. По показаниям выполняется КТ брюшной полости. Больным с подозрением на гранулезоклеточные опухоли яичников назначают исследование высокоспецифичных для этой патологии маркеров, включая ингибин, АМГ, половые стероиды, а также выполняются гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание матки для исключения патологии эндометрия.

Лабораторная диагностика

Важную роль в обследовании больных с гранулезоклеточными опухолями играют биохимические маркеры. Способность продуцировать ряд стероидных и пептидных гормонов является отличительной особенностью гранулезоклеточных опухолей, что может быть использовано для биохимической диагностики и мониторинга течения заболевания.

Ингибины представляют собой гликопротеидные гормоны, которые входят в крупное семейство бета-трансформирующих факторов роста. Ингибины секретируются гонадами и участвуют в регуляции секреции ФСГ гипофизом. Они существуют в виде различных форм, среди которых наибольшее значение имеют димеры ингибин А (αbA) и ингибин В (αbB). После появления тест-системы для определения ингибина В, характеризующейся более высокой диагностической чувствительностью и специфичностью, исследование ингибина А утратило свое значение. Ингибин В продуцируется гранулезными клетками фолликулов, а у мужчин — клетками Сертоли семенных канальцев яичек. У женщин репродуктивного возраста уровень ингибина В в сыворотке крови колеблется в зависимости от фазы менструального цикла: при этом его секреция повышается в ранней фолликулярной фазе с достижения максимума в середине и небольшим снижением к концу этой фазы и последующим пиком концентрации гормона в овуляцию. В лютеиновой фазе уровень ингибина В постепенно снижается до фоновых уровней, соответствующих пределам аналитической чувствительности используемого иммуноферментного метода детекции. Выявление секреции ингибина В у менструирующих женщин в конце лютеиновой фазы может отражать продукцию гормона непосредственно опухолевыми клетками. Известно о постепенном снижении циркулирующего ингибина В у женщин после 30 лет и быстром — после 40 лет, с уменьшением до нулевых значений в постменопаузе, что позволяет использовать этот маркер при диагностике и мониторинге гранулезоклеточных опухолей у женщин с искусственной и естественной менопаузой.

Чувствительность ингибина В достигает практически 100% в диагностике первичных и рецидивных гранулезоклеточных опухолей яичников при специфичности 98%. Изменения концентрации ингибина В в сыворотке крови больных с гранулезоклеточными опухолями яичников коррелируют с их клиническим статусом. Серийное

исследование ингибина В используют для мониторинга течения заболевания. Эффективное хирургическое лечение опухоли сопровождается снижением концентрации ингибина В практически до нулевых значений после гемикастрации. В случае односторонней аднексэктомии у молодых женщин мониторинг должен осуществляться регулярным определением гормона в конце лютеиновой фазы (28–30-й день при 30-дневном менструальном цикле) для адекватной оценки секреции гормона оставленным интактным яичником или опухолью при прогрессировании или рецидиве.

Необходимо учитывать, что повышение уровня ингибина В может быть отмечено за 1–11 мес до самых ранних клинических проявлений прогрессирования или рецидива, что делает его обязательным маркером биохимического мониторинга гранулезоклеточных опухолей яичника.

Повышение точности диагностики достигается расширением спектра гормонов. Концентрации АМГ, ФСГ и эстрогенов у больных с гранулезоклеточными опухолями применяются в диагностике в зависимости от клинической картины и репродуктивного статуса пациенток.

Ингибирующее вещество Мюллера, или антимюллеров гормон (АМГ), — димерный гликопротеин, так же как и ингибин входящий в семейство бета-трансформирующих факторов роста. В процессе эмбрионального развития он секретируется клетками Сертоли и отвечает за регрессию мюллеровых протоков у мужчин. У женщин от момента рождения и до наступления менопаузы АМГ продуцируется в незначительных количествах гранулезными клетками яичников. В основном определение АМГ используется для выявления преждевременного или замедленного полового созревания, в исследованиях овариального резерва при экстракорпоральном оплодотворении и пременопаузальных изменений. Определение АМГ способствует повышению точности дифференциальной диагностики гранулезоклеточных опухолей яичников и других опухолей полового тяжа у молодых женщин. Преимуществом этого гормона является независимость секреции от фазы менструального цикла, тогда как при исследовании ингибина В необходимо выполнять взятие крови с учетом его вариабельности в зависимости от фазы цикла. Однако АМГ уступает ингибину В по диагностической чувствительности (70–90%). Назначение исследования АМГ в сыворотке крови у женщин с сохранной менструальной функцией до сих пор рекомендуется для повышения точности диагностики и мониторинга гранулезоклеточных опухолей яичников.

Референсные уровни ингибина В и АМГ, полученные в лаборатории клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», представлены в табл. 16.2.

Таблица 16.2. Референсные значения ингибина В и ингибирующего вещества Мюллера в зависимости от возраста и репродуктивного статуса практически здоровых женщин

Группа, лет	Ингибин В (сыворотка крови), пг/мл	Антимюллеров гормон (сыворотка крови), нг/мл
До 2	<110	0–8,9
2–4	<45	
5–7	<30	
8–10	<70	
11–13	<120	
14–17	<135	
Взрослые:		
фолликулярная фаза	<275	1–13
лютеиновая фаза	<100	
конец лютеиновой фазы	<6	
постменопауза	<6	Не выявляется

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Примечание: референсные уровни получены при использовании иммуноферментных тест-систем для определения ингибина В (Inhibin B Gen II ELISA Beckman Coulter) и АМГ (AMH Gen II ELISA, Bectman Coulter).

Маркеры СА 125 и HE4, которые применяются в мониторинге рака яичников, не являются специфическими маркерами гранулезоклеточных опухолей и назначаются при неясной клинической картине для повышения точности дифференциальной диагностики.

Морфологическая диагностика гранулезоклеточных опухолей яичников учитывает степень дифференцировки опухолевых клеток. Гранулезоклеточные опухоли взрослого типа подразделяются по степени дифференцировки: высоко-, умеренно- и низкой степени. По данным проточной цитометрии, большинство гранулезоклеточных опухолей имеют диплоидную структуру и низкую (<60%) фракцию S-фазы, но попадают и анеуплоидные опухоли.

Рецидивы и метастазы гранулезоклеточной опухоли взрослого типа могут быть менее дифференцированными, чем первичная опухоль, или же сохраняют структуру и функциональные свойства последней, чем объясняется хорошее самочувствие некоторых больных даже при большом распространении процесса.

Гранулезоклеточные опухоли ювенильного типа макроскопически сходны с опухолями взрослого типа, и в большинстве наблюдений это ранние стадии заболевания с односторонним поражением. Размеры варьируют от микроскопических до больших; обычно опухоль односторонняя, и лишь в 2% наблюдений двусторонняя. Достаточно информативной из малоинвазивных методов обследования при верификации рецидивов или метастазов гранулезоклеточных опухолей является тонкоигольная аспирационная биопсия. При этом ряд авторов отмечают высокую прогностическую значимость оценки пролиферативных процессов наряду с другими факторами.

Прогноз

Прогноз течения гранулезоклеточных опухолей включает в себя разнообразные благоприятные и неблагоприятные факторы.

Благоприятные прогностические факторы у больных с опухолями взрослого типа: IA стадия заболевания, наличие клинической симптоматики продукции опухолью гормонов, медленный рост опухоли, роды в анамнезе, отсутствие спаечного процесса в малом тазу, высокая степень дифференцировки опухоли, слабая степень ядерной атипии, отсутствие некроза, сосудистой инвазии и опухолевых эмболов в просвете сосудов, низкая митотическая активность (менее 6 митозов в 10 полях зрения), гиперпластические процессы в эндометрии.

Неблагоприятные факторы прогноза у пациенток, страдающих гранулезоклеточными опухолями взрослого типа: запущенные стадии, отсутствие клинической симптоматики гормональной активности опухоли, отсутствие родов, наличие спаечного процесса в малом тазу, низкая и промежуточная степень дифференцировки, выраженная ядерная атипия, очаги некроза опухоли, наличие сосудистой инвазии и опухолевых эмболов в просвете сосудов. Для прогнозирования течения гранулезоклеточных опухолей взрослого типа с помощью многофакторного математического анализа нами были выбраны наиболее информативные признаки и построено решающее правило по методу Байеса (табл. 16.3). Для оценки индивидуального прогноза необходимо суммировать коэффициенты, которые соответствуют данным анамнеза жизни и заболевания конкретной больной. Если сумма коэффициентов меньше нуля, вероятность возникновения в дальнейшем прогрессирования или рецидива опухоли составляет 82,7%. При сумме коэффициентов больше нуля вероятность безрецидивного течения заболевания в первые 5 лет — 86,6%.

Таблица 16.3. Решающее правило для прогноза течения гранулезоклеточных опухолей взрослого типа*

№	Признак	Градация	Коэффициент веса
1	Стадия	IA	124
		IC	-126
		II–III–IV	-97
2	Длительность симптомов	До 12 мес	-104
		Свыше 12 мес	169
3	Атипия ядер	Слабая	86
		Умеренная	-41
		Выраженная	-88
4	Некроз, %	Есть (более 10%)	-45
		Нет (менее 10%)	113
5	Проявления гиперэстрогении в органах-мишенях (гиперплазия, полипы эндометрия, гипертрофия миометрия)	Есть	83
		Нет	-34
6	Роды в анамнезе	Нет	-106
		Есть	28
7	Синхронный рак эндометрия и/или молочной железы	Есть	165
		Нет	-78
8	Опухолевые эмболы	Есть	-58
		Нет	34
9	Сосудистая инвазия	Есть	-40
		Нет	44
10	Степень дифференцировки	Высокая	113
		Промежуточная	-52
		Низкая	-56

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

* Порог — 0; чувствительность — 82,7%; специфичность — 86,6%; точность — 84,0%.

При индивидуальном прогнозе, если сумма весовых коэффициентов близка к пороговому значению (+50), случай следует отнести в группу риска по возникновению прогрессирования или рецидива. Применение решающего правила позволяет выделить группу пациенток с высоким риском прогрессирования заболевания и рекомендовать проведение послеоперационной полихимиотерапии и более тщательный мониторинг.

У больных с гранулезоклеточными опухолями ювенильного типа благоприятными с прогностической точки зрения являются следующие признаки: первая стадия заболевания, возраст пациентки до 10 лет, низкая митотическая активность, отсутствие некроза опухоли и сосудистой инвазии. К неблагоприятным относятся II–IV стадии заболевания, возраст пациентки старше 10 лет, высокая митотическая активность опухоли, наличие некроза и сосудистой инвазии в ткани новообразования. Необходимо отметить, что при ювенильном типе опухоли нарушение целостности капсулы опухоли и наличие опухолевых клеток в перитонеальных смывах не оказывают влияния на прогноз заболевания.

Лечение

Традиционным и адекватным объемом хирургического вмешательства при гранулезоклеточных опухолях взрослого типа является экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника. Необходимо подчеркнуть, что даже при IA и IC стадиях заболевания после односторонней аднексэктомии рецидивы у больных возникают в 3 раза чаще, чем у больных, оперированных радикально. Хирургические вмешательства в объеме резекции пораженного яичника приводят к прогрессированию в 100% наблюдений. При запущенных формах целесообразна циторедуктивная операция, так как наличие остаточной опухоли резко ухудшает результаты лечения. Для группы пациенток без остаточных опухолей после хирургических вмешательств были характерны лучшие показатели выживаемости: двухлетняя выживаемость составила 97,7%, пятилетняя — 95,0%, десятилетняя — 77,0%. В то же время в группе пациенток с остаточными опухолями выживаемость была ниже (двухлетняя выживаемость — 60,0%, пяти- и десятилетняя — 20,0%).

Для больных репродуктивного возраста, желающих иметь детей, предоперационно рекомендуется выполнение гистероскопии с диагностическим выскабливанием матки для исключения патологии эндометрия, а вопрос о возможности органосохраняющего лечения окончательно решается интраоперационно. Пациентка обязательно должна быть проинформирована о возможных последствиях такой тактики. Помимо тщательной визуальной и пальпаторной ревизии органов брюшной полости и забрюшинного пространства, необходимы цитологическое исследование асцита и перитонеальных смывов, множественная биопсия париетальной брюшины, визуально интактного яичника, резекция большого сальника. Учитывая сроки возникновения рецидивов, целесообразно рекомендовать двух-трехлетний период наблюдения перед планируемой беременностью. Перед отменой контрацепции необходимо провести комплексное обследование пациентки, вплоть до диагностической лапароскопии.

Если не рассматривается вопрос о сохранении репродуктивной функции у пациенток с гранулезоклеточными опухолями взрослого типа, целесообразно осуществлять экстирпацию матки с придатками в связи с частыми находками в эндометрии не только фоновых и предраковых процессов, но и злокачественных опухолей, что вполне объяснимо с учетом гормональной активности большинства опухолей взрослого типа. Поражение большого сальника у больных с первичной гранулезоклеточной опухолью взрослого типа отмечается в 5–6% наблюдений. При рецидивах заболевания среди пациенток, у которых изначально не был резецирован визуально интактный большой сальник, его метастатическое поражение возникает в 11% наблюдений. В связи с этим необходимо выполнять превентивную резекцию большого сальника даже при ранних стадиях опухолей взрослого типа. С другой стороны, при отсутствии статистически достоверной разницы в частоте возникновения рецидивов данной опухоли в группах пациенток с резекцией большого сальника и без нее нецелесообразно предпринимать повторные вмешательства для удаления этого органа при отсутствии данных о наличии процесса. Лишь при подозрении на рецидив заболевания тактически будет оправдана лапаротомия с удалением большого сальника. К вопросу объема этого этапа хирургического лечения: расширение объема до тотального удаления большого сальника нецелесообразно, можно ограничиться только его максимальной резекцией.

В остальных случаях заболевание протекает доброкачественно, поэтому целесообразно проводить **полихимиотерапию** с включением препаратов платины только пациенткам с высоким риском возникновения рецидивов гранулезоклеточных опухолей взрослого типа, а в случае низкого риска ограничиться мониторингом. Для индивидуального прогноза течения заболевания и решения вопроса о необходимости адъювантного лечения можно применить приведенное выше решающее правило. Количество курсов профилактической химиотерапии должно быть не менее шести. Предпочтительно использование режимов: наиболее эффективного — блеомицин-этопозид-

цисплатин (ВЕР), цисплатин-винбластин-блеомицин (PVB), а также цисплатин-винбластин-циклофосфамид (Циклофосфан*) (PVC), циклофосфамид-доксорубицин-цисплатин (CAP).

ВЕР:

блеомицин 30 мг внутривенно или внутримышечно в 1-й, 3-й, 5-й дни;

цисплатин 20 мг/м² внутривенно капельно в 1–5-й дни;

этопозид 100 мг/м² внутривенно капельно в 1–5-й дни.

PVB:

цисплатин 20 мг/м² внутривенно капельно в 1–5-й дни;

винбластин 8 мг/м² внутривенно в 1-й день;

блеомицин 15 мг внутривенно или внутримышечно в 1–4-й дни.

PVC:

цисплатин 20 мг/м² внутривенно капельно в 1–5-й дни или 100 мг/м² в 1-й день;

винбластин 8 мг/м² внутривенно в 1-й день;

циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно в 1-й день.

CAP:

цисплатин 20 мг/м² внутривенно капельно в 1–5-й дни, или по 30 мг/м² в 1–3-й дни, или 100 мг/м² в 1-й день;

доксорубицин 40–50 мг/м² внутривенно в 1-й день;

циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Согласно опубликованным данным, сравнительные результаты применения таксанов и ВЕР у первичных пациентов оказались практически одинаковыми, но при проведении этих режимов химиотерапии больным с рецидивами заболевания эффективность ВЕР оказалась несколько выше. Эффективность таксанов в монорежиме и в комбинации до сих пор изучается, но предварительно высказывается мнение о достаточно высокой активности этих схем.

Учитывая, как правило, молодой возраст пациенток с гранулезоклеточными опухолями ювенильного типа, подход к их лечению должен быть максимально индивидуализированным. Объем операции должен определяться в зависимости от стадии процесса и клинического течения заболевания. При I стадии гранулезоклеточных опухолей ювенильного типа, которая почти всегда носит доброкачественный характер, адекватным объемом операции является аднексэктомия на стороне поражения. Двусторонние гранулезоклеточные опухоли ювенильного типа встречаются крайне редко — не более чем в 2% наблюдений. Биопсию контралатерального яичника следует проводить только при сомнении в его интактности с обязательным срочным гистологическим исследованием биоптата. При IV и последующих стадиях предпочтение следует отдавать экстирпации матки с придатками, хотя это утверждение и спорно.

Следует отметить, что в настоящее время работ, посвященных лекарственному лечению стромальноклеточных опухолей, крайне мало. Сведения по поводу лекарственного лечения гранулезоклеточных опухолей ювенильного типа запущенных стадий (II–IV), а также их рецидивов и метастазов ограничиваются сообщениями о единичных наблюдениях и примененной в каждом конкретном случае лечебной тактике. Во всех работах, посвященных диссеминированным формам гранулезоклеточных опухолей ювенильного типа, авторы отмечают, что для этих пациенток пока не разработаны химиотерапевтические режимы выбора. В связи с этим традиционно при распространенных формах и рецидивах применяются схемы с включением производных платины с эффективностью 63–80%. Лучшие результаты с достижением эффекта более чем в 80% были получены при применении схемы цисплатин-винбластин-блеомицин (PVB). При гранулезоклеточных опухолях ювенильного типа I стадии, которая почти всегда протекает доброкачественно, обычно нет необходимости в проведении адъювантного лечения.

Лучевая терапия у больных гранулезоклеточными опухолями взрослого типа является вариантом лечения, рассматриваемым, как правило, при локализованных рецидивах или метастазах по взрослому и ювенильному типам, недоступных хирургическому удалению. У больных с иноперабельной опухолью эффективность лучевой терапии составляет, по данным разных авторов, около 50%. При лучевой терапии в послеоперационный период достигалось повышение медианы безрецидивной выживаемости более чем в 2 раза.

Гормональная терапия традиционно используется в качестве паллиативной меры, когда уже исчерпаны возможности хирургического, лучевого и лекарственного лечения. В различных комбинациях использовались такие препараты, как андрогены, эстрогены, препараты прогестерона, тамоксифен, агонисты рецепторов ГнРГ.

Убедительных данных, свидетельствующих о эффективности гормональной терапии, в настоящее время практически нет.

С наступлением эры таргетных препаратов в силу своих особенностей гранулезоклеточные опухоли яичников представляются почти идеальным претендентом на этот новый вид терапии. Исследования проводятся в нескольких направлениях. В частности, большинство гранулезоклеточных опухолей яичников богато васкулизованы, что теоретически является основой для использования ингибиторов ангиогенеза. Однако предпринятые единичные попытки таргетной терапии бевацизумабом пока не очень убедительны. Продолжаются поиск и исследование эффективности ингибиторов тирозинкиназы как потенциальных таргетных препаратов. В соответствии с рекомендациями последних лет выбор адекватного лечения гранулезоклеточных опухолей взрослого типа требует повышения точности диагностики и учета молекулярно-генетических факторов, лежащих в основе их патогенеза.

Мониторинг

Оценка отдаленных результатов лечения показала, что рецидивы гранулезоклеточных опухолей взрослого типа возникают у 25% пациенток в первые 2 года после удаления первичной опухоли, еще у 25% — в последующие три года, у четверти — в последующие пять лет и у последней четверти — через 10 лет и более после операции. Поэтому эта категория больных нуждается в пожизненном мониторинге, независимо от стадии заболевания и проведенного лечения. В комплекс обследования должны включаться определение ингибина В, АМГ, эстрадиола и ФСГ, УЗИ органов брюшной полости, органов малого таза и забрюшинного пространства. Рентгенография или флюорография органов грудной клетки — ежегодно или в зависимости от показаний и уровня маркеров. Рекомендуется следующая периодичность обследования пациенток с гранулезоклеточными опухолями взрослого типа после радикального лечения: 1–2-й годы — каждые 2–3 мес, 3–5-й годы — каждые 4–6 мес, 5-й и последующие годы — ежегодно. При этом необходимо учитывать факторы прогноза.

Прогрессирование гранулезоклеточных опухолей ювенильного типа наблюдается значительно реже (5–8% наблюдений), однако протекает, как правило, бурно, с быстрой обширной диссеминацией процесса. Рецидивы и метастазы возникают преимущественно в первые три года после операции. Особенно важен тщательный мониторинг пациенток с выявленным интраоперационно экстраовариальным распространением опухоли. Объем необходимого обследования аналогичен таковому при гранулезоклеточных опухолях взрослого типа.

Необходимо еще раз акцентировать внимание на важности назначения исследования ингибина В, который, по данным разных авторов, является ранним маркером рецидива и прогрессирования, повышение секреции которого предшествует клинической манифестации на 1–11 мес.

Заключение

Подводя итог, следует отметить, что гранулезоклеточные опухоли представляют собой уникальную группу злокачественных новообразований яичников. Этот тип относят к группе непрогнозируемых опухолей в связи с отсутствием надежных критериев их злокачественного потенциала. Высокая частота прогрессирования оставляет открытым вопрос о природе возникновения гранулезоклеточных опухолей и недостаточной эффективности лечения, что подтверждает целесообразность тщательного мониторинга на протяжении всей жизни пациентки.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

В настоящее время очевидно, что для диагностики злокачественных опухолей яичников требуются современные подходы и алгоритмы, включающие различные клинические и инструментальные методы, а также исследование циркулирующих маркеров. Анализ отдаленных результатов показал, что при обследовании и лечении больных с злокачественными новообразованиями яичника, включая гранулезоклеточные опухоли, значительно более высокие показатели выживаемости были достигнуты в специализированных центрах. Первичное лечение в непрофильных учреждениях характеризовалось высокой частотой развития рецидивов (в 90% наблюдений) и более низкой медианой общей выживаемости. Наилучший эффект лечения и полного удаления опухоли был достигнут при выполнении операций хирургами-онкогинекологами, которые более чем на 20% приводили к снижению риска смерти и повышению выживаемости и в целом к более благоприятному исходу заболевания. Выявленная закономерность позволила авторам сделать заключение о целесообразности лечения больных с гранулезоклеточными опухолями и другими злокачественными новообразованиями яичников на базе специализированных центров с квалифицированными специалистами в области онкогинекологии.

Список литературы

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. 2012. № 1. С. 18–24.
 2. Бейшембаев А.М., Любимова Н.В., Кушлинский Д.Н. и др. Гранулезоклеточные опухоли яичников и ингибин В // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 150. № 11. С. 567–570.
 3. Жордания К.И., Кержковская Н.С., Паяниди Ю.Г. и др. Гранулезоклеточные опухоли яичника. Диагностика и лечение // Онкогинекология. 2014. Т. 2. С. 33–41.
 4. Кержковская Н.С., Анурова О.А., Жордания К.И. и др. Гранулезоклеточные опухоли яичников: учеб. пособие. М.: МГМСУ, 2007. 70 с.
 5. Кержковская Н.С., Любимова Н.В., Жордания К.И. Ингибин А, эстрадиол, ФСГ и СА 125 в диагностике и мониторинге гранулезоклеточной опухоли яичников // Современная онкология. 2003. Т. 5. С. 64–68.
 6. Козаченко В.П. Опухоли стромы полового тяжа // Онкогинекология. 2015. Т. 4. С. 41–47.
 7. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: МИА, 2001. 247 с.
 8. Agha-Hosseini M., Aleyaseen A., Safdarian L., Kashani L. Secondary amenorrhea with low serum luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone caused by an inhibin A- and inhibin B-producing granulosa cell tumor // Taiwan J Obstet Gynecol. 2009. Vol. 48. N. 1. P. 72–75.
 9. Brown J., Shvartsman H.S., Deavers M.T. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors // Gynecol Oncol. 2005. Vol. 97. P. 489–496.
 10. Bryk S., Färkkilä A., Bützow R. et al. Clinical characteristics and survival of patients with an adult-type ovarian granulosa cell tumor: a 56-year single-center experience // Int J Gynecol Cancer. 2015. Vol. 25. N. 1. P. 33–41.
 11. Burger H.G. Characterization of inhibin immunoreactivity in post-menopausal women with ovarian tumors // Clin Endocrinol. 1996. Vol. 44. P. 413–418.
 12. Burger H.G., Fuller P.J., Chu S. et al. The inhibins and ovarian cancer // Mol. Cell. Endocrinol. 2001. Vol. 180. N 1–2. P. 145–148.
 13. Earle C.C., Schrag D., Neville B.A. et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients // J. Natl. Cancer. Inst. 2006. Vol. 98. N. 3. P. 172–180.
 14. East N., Alobaid A., Goffin F. et al. Granulosa cell tumour: a recurrence 40 years after initial diagnosis // J Obstet Gynaecol Can. 2005. Vol. 27. N. 4. P. 363–364.
 15. Engelen M.J., Kos H.E., Willemse P.H. et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma // Cancer. 2006. Vol. 106. N. 3. P. 589–598.
 16. Färkkilä A., Koskela S., Bryk S. et al. The clinical utility of serum anti-Müllerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors. A comparative study with inhibin B // Int J Cancer. 2015. Vol. 137, N. 7. P. 1661–1671.
 17. Färkkilä A., Haltia U.M., Tapper J. et al. Pathogenesis and treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary // Ann Med. 2017. Vol. 49, N. 5. P. 435–447.
 18. Geerts I., Vergote I., Neven P., Billen J. The role of inhibins B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors // Int J Gynecol Cancer. 2009. Vol. 19. N 5. P. 847–855.
 19. Groome N.P., Illingworth P.J., O'Brien M. et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle // J Clin Endocrinol Metab. 1996. Vol. 81. N. 4. P. 1401–1405.
 20. Haltia U., Hallamaa M., Tapper J. et al. Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Müllerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors // Gynecol Oncol. 2017. Vol. 144. N. 1. P. 83–89.
 21. Hauspy J., Beiner M., Harley I. et al. Role of adjuvant radiotherapy in granulosa cell tumors of the ovary // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011. Vol. 79. N. 3. P. 770–774.
 22. Hehenkamp W.J., Looman C.W., Themmen A.P. et al. Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation // J Clin Endocrinol Metab. 2006. Vol. 91, N. 10. P. 4057–4063.
 23. Hines J.F. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: A case report and review of the literature // Gynecol Oncol. 1996. Vol. 60. P. 484–488.
 24. Hirakawa M., Nagai Y., Yagi C. et al. Recurrent juvenile granulosa cell tumor of the ovary managed by palliative radiotherapy // Int J Gynecol Cancer. 2008. Vol. 18. N. 5. P. 913–915.
 25. Jamieson S., Fuller P. Tyrosine Kinase Inhibitors as Potential Therapeutic Agents in the Treatment of Granulosa Cell Tumors of the Ovary // Int J Gynecol Cancer. 2015. Vol. 25. N. 7. P. 1224–1231.
- Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии
26. Kurihara S., Hirakawa T., Amada S. et al. Inhibin-producing ovarian granulosa cell tumor as a cause of secondary amenorrhea: case report and review of the literature // J Obstet Gynaecol Res. 2004. Vol. 30, N. 6. P. 439–443.
 27. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C. et al. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. 2013. Vol. 24, Suppl. 6. P. 24–32.

28. Mancari R., Portuesi R., Colombo N. Adult granulosa cell tumours of the ovary // *Cur Opin Oncol*. 2014. Vol. 26. P. 536–541.
29. Mangili G., Ottolina J., Gadducci A. et al. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary // *Br J Cancer*. 2013. Vol. 109. N. 1. P. 29–34.
30. Mom C.H., Engelen M.J., Willemse P.H. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center // *Gynecol Oncol*. 2007. Vol. 105. P. 365–372.
31. Pounder D.J. Bilateral juvenile granulosa cell tumor associated with skeletal enchondromas // *Aust NZ J Obstet Gynaecol*. 1985. Vol. 25. P. 123–126.
32. Powell J.L. Management of Recurrent Juvenile Granulosa Cell Tumor of the Ovary // *Gynecol Oncol*. 2001. Vol. 81. P. 113–116.
33. Rey R., Sabourin J., Venara M. et al. Anti-Müllerian hormone is a specific marker of sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors // *Hum Pathol*. 2000. Vol. 31. N. 10. P. 1202–1208.
34. Robertson D., Stephenson T., Pruyers E. et al. Inhibins/activins as diagnostic markers for ovarian cancer // *Mol Cell Endocrinol*. 2002. Vol. 191. N 1. P. 97–103.
35. Scully R.E. Ovarian Tumors // *Am J of Pathology*. 1977. Vol. 87, N. 3. P. 686–720.
36. Shah S.P., Köbel M., Senz J. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 360. P. 2719–2729.
37. Tao X., Sood A.K., Deavers M.T., Schmeler K.M. Antiangiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors // *Gynecol Oncol*. 2009. Vol. 114. N. 3. P. 431–436.
38. Young R.H., Dickersin G.R., Scully R.E. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases // *Am J Surg pathol*. 1984. Vol. 8. P. 575–596.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Глава 17. Злокачественные герминогенные опухоли яичников

А.А. Трякин, Д.А. Чекини, К.И. Жордания, М.Ю. Федянин, С.А. Тюляндин

Код по МКБ-10

C56. Злокачественное новообразование яичника.

Эпидемиология

Злокачественные герминогенные опухоли яичников представляют собой гетерогенную группу новообразований, развивающихся из так называемых «зародышевых» клеток (germ cells), т.е. клеток, участвующих в формировании половых желез и процессах гаметогенеза. Они составляют 20–25% всех новообразований яичников, однако лишь 2–3% из них являются злокачественными. Злокачественные герминогенные опухоли яичников поражают преимущественно девочек подросткового возраста и молодых женщин с медианой возраста 16–20 лет. Статистический учет заболеваемости как отдельной нозологии в России не ведется. По данным зарубежных авторов, заболеваемость в США составляет 0,41 случая на 100 тыс. женщин, в Великобритании — 0,2 на 100 тыс. женщин.

Классификация

В настоящее время отсутствует TNM классификация для злокачественных герминогенных опухолей яичников, а стадирование и определение лечебной тактики строится на классификации FIGO, применяемой при эпителиальных новообразованиях яичников (табл. 17.1).

Таблица 17.1. Классификация злокачественных опухолей яичников по FIGO и TNM 8

TNM, 8-й пересмотр, 2016 г.	FIGO, 2009 г.	Критерии
T1		Опухоль ограничена одним либо обоими яичниками/маточными трубами
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником/маточной трубой, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника/маточной трубы, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками/маточными трубами, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников/маточных труб, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками/маточными трубами и сочетается с любым из следующих факторов:
	T1c1	«Хирургический» разрыв — опухоль вскрылась во время операции
	T1c2	Разрыв капсулы опухоли до операции, наличие опухолевых разрастаний на поверхности яичников/маточных труб
	T1c3	Наличие злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника/маточные трубы с распространением на малый таз или есть первичная опухоль брюшины
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку, и/или в одну либо обе маточные трубы, и/или в один либо оба яичника
T2b	IIB	Распространение на другие ткани малого таза, включая отделы кишечника, расположенные в малом тазу
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника/маточные трубы или есть первичная опухоль брюшины с цитологически либо гистологически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах
N1	IIIA1	Есть метастазы в регионарных лимфатических узлах (TNM). Есть метастаз только в забрюшинном лимфатическом узле (FIGO)
N1a	IIIA1i	Размер метастаза в забрюшинном лимфатическом узле не более 10 мм в наибольшем измерении
N1b	IIIA1ii	Размер метастаза в забрюшинном лимфатическом узле более 10 мм в наибольшем измерении
T3a, любая N	IIIA2	Микроскопические гистологически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза, включая метастазы в кишечник, с вовлечением забрюшинных лимфатических узлов либо без вовлечения забрюшинных лимфатических узлов
T3b, любая N	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза ≤2 см в наибольшем измерении, включая метастазы в кишечник, с вовлечением забрюшинных лимфатических узлов либо без вовлечения забрюшинных лимфатических узлов
T3c, любая N	IIIC	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза >2 см в наибольшем измерении (включая метастазы в капсулу печени, селезенки без распространения на паренхиму) и/или метастазы в забрюшинные лимфатические узлы

M1		IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы)
	M1a	IVA	Обнаружение в плевральной жидкости опухолевых клеток при цитологическом исследовании
	M1b	IVB	Поражение паренхимы печени и селезенки, распространение за пределы брюшной полости (включая паховые лимфатические узлы и лимфатические узлы за пределами брюшной полости)

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Этиология и патогенез

Причина возникновения злокачественных герминогенных опухолей яичников неизвестна. Считается, что герминогенные опухоли развиваются из полипотентных первичных половых клеток. В преобладающем большинстве случаев опухоли исходят из половых желез, реже встречается экстрагонадная локализация — средостение или забрюшинное пространство, что может объясняться миграцией первичных половых клеток из желточного мешка в брыжейку задней кишки, а затем в половые тяжи в процессе эмбриогенеза. Примерно у 5% больных развивается на фоне дисгенезии гонад, обусловленной нарушением кариотипа. Дисгенезия гонад — это дефект развития половых желез, обусловленный в основном хромосомными нарушениями, может быть связан с врожденными хромосомными дефектами. У больных, страдающих дисгенезией гонад, бывает неполный набор хромосом: 45,X0 или мозаицизм. Дисгенезия гонад характеризуется высоким риском малигнизации (~50%), что требует выполнения профилактической двусторонней гонадэктомии. По этой причине необходимо определять кариотип у всех девочек с первичной аменореей. Наиболее часто с дисгенезией гонад ассоциирована дисгерминома.

Беременность и внутриутробный выброс эстрогенов, возможно, также связаны с развитием герминогенной опухоли, но этот механизм изучен мало. В литературе описаны наблюдения семейной наследственности.

Морфология

По своим клиническим и морфологическим свойствам все злокачественные герминогенные опухоли яичников могут быть разделены на дисгерминомы и недисгерминомы (включают в себя опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, хорионкарциному, незрелую тератому, полиэмбриому и их сочетание).

В табл. 17.2 представлена гистологическая классификация злокачественных герминогенных опухолей яичников (ВОЗ, 2013).

Таблица 17.2. Гистологическая классификация злокачественных герминогенных опухолей яичников (классификация IARC, 4-е изд., Лион, 2014)

Морфологический вариант опухоли	
Дисгерминома	9060/3
Опухоль желточного мешка	9071/3
Эмбриональная карцинома	9070/3
Негестационная хорионкарцинома	9100/3
Зрелая тератома	9080/0
Незрелая тератома	9080/3
Смешанная герминогенная опухоль	9085/3

Другие представители герминогенных опухолей — дермоидные кисты, составляющие до 25% всех новообразований яичников, не являются злокачественными. Однако при длительном существовании в 1–2% наблюдений они могут озлокачествляться. Такая злокачественная трансформация наблюдается, как правило, среди женщин в постменопаузальном периоде и представлена в 80–83% случаев плоскоклеточным раком.

Дисгерминомы составляют почти половину всех злокачественных герминогенных опухолей яичников. Они являются аналогом семиномы яичка у мужчин. Макроскопически дисгерминома представлена инкапсулированными опухолевыми массами и в 90% случаев проявляется в виде одностороннего поражения яичника, хотя в 10% наблюдений встречается двустороннее поражение. При этом данный процесс представляет собой не первично-множественную опухоль, а метастаз дисгерминомы в контралатеральный яичник. Средний размер опухолей обычно составляет около 15 см. Дисгерминома имеет более благоприятный прогноз, в отличие от недисгермином, которые характеризуются агрессивным течением, а также высоким риском прогрессирования болезни после проводимого лечения. Среди недисгермином наиболее часто встречающимся гистологическим подтипом является незрелая тератома. Большинство ученых сходятся во мнении, что опухоль желточного мешка имеет худший прогноз среди всех морфологических вариантов злокачественных герминогенных опухолей яичников.

Клиническая картина

Злокачественные герминогенные опухоли яичников поражают преимущественно девочек-подростков и девушек молодого возраста. Наиболее типичными симптомами являются боль в животе (87%) и наличие пальпируемой опухоли в малом тазу и брюшной полости (85%). У 10% пациенток отмечается острая боль. Это обусловлено быстрым ростом опухоли и, как следствие, растяжением ее капсулы и/или разрывом, некрозом и кровоизлиянием, а также перекрутом ножки опухоли. Поэтому пациенток с симптомами «острого живота» оперируют в экстренном порядке. Во время операции у них выявляется опухоль яичника кистозно-солидного строения, нередко принимаемая хирургами за кисту яичника. Как следствие, это влечет за собой неадекватный объем оперативного вмешательства. Лихорадка и кровотечение из половых путей встречаются в 10% наблюдений, асцит — в 20%. Внегонадная локализация опухоли (в средостении) проявляется частую симптоматикой при прорастании или сдавлении органов средостения (крупные сосуды, трахея, бронхи): кашлем, кровохарканьем, осиплостью голоса.

Диагностика и метастазирование злокачественных герминогенных опухолей яичников

При комплексном обследовании на первом этапе всем пациенткам необходимо выполнение УЗИ и КТ органов брюшной полости и малого таза, рентгенографии (Р-графии) органов грудной клетки. Злокачественные герминогенные опухоли яичников обладают способностью секретировать в кровь опухоль-ассоциированные белки (опухолевые маркеры). Это позволяет:

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

- 1) выявлять заболевание на ранней стадии;
- 2) оценивать эффективность проводимого лечения и наблюдения после его окончания;
- 3) выявить рецидив на ранних сроках.

Наряду с инструментальными методами исследования, обязательным является определение уровня сывороточных маркеров: АФП, ХГЧ, а также лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (табл. 17.3). Определение других опухолевых маркеров при злокачественных герминогенных опухолях яичников, таких как СА 125, РЭА, СА 19.9, нейрон-специфичекой энзимы, в настоящее время не рекомендуется в связи с малой информативностью.

Таблица 17.3. Опухолевые маркеры, экспрессируемые различными гистологическими подтипами злокачественных герминогенных опухолей яичников

Гистологический подтип	АФП	ХГЧ	ЛДГ
------------------------	-----	-----	-----

Дисгерминома	–	+/-	+
Опухоль желточного мешка	+	–	+
Незрелая тератома	+/-	–	+/-
Смешанный тип опухоли	+/-	+/-	+/-
Хорионкарцинома	–	+	+/-
Эмбриональный рак	+/-	+/-	+/-
Полиэмбриома	+/-	+	–

Примечание: + присутствует; – отсутствует; +/- может присутствовать.

Продуцирование АФП более характерно для опухоли желточного мешка, а ХГЧ — для хорионкарциномы. Выработка обоих маркеров свойственна эмбриональному раку. Дисгерминома ассоциируется с повышенным уровнем ЛДГ и небольшим колебанием ХГЧ, связанными с наличием многоядерных гигантских клеток синцитиотрофобласта. Примерно одна треть незрелых тератом продуцирует АФП (см. табл. 17.3). Повышенный уровень АФП практически всегда свидетельствует о наличии злокачественного недисгерминозного компонента, что позволяет изменять клинический диагноз в случаях «чистых» дисгермином или зрелых тератом. Смешанные типы злокачественных герминогенных опухолей яичников могут вырабатывать любые из перечисленных маркеров или же ни одного, это зависит от типа и количества представленных клеток. Также желательным является определение кариотипа у девочек с пременоархе, поскольку злокачественные герминогенные опухоли яичников склонны возникать при дисгенезии гонад.

Дифференциальная диагностика

При проведении дифференциальной диагностики герминогенных опухолей со злокачественными эпителиальными новообразованиями яичников необходимо обращать внимание на ряд признаков. Так, в отличие от рака яичников, для злокачественных герминогенных опухолей характерны большие размеры опухоли (иногда даже занимающие весь малый таз и брюшную полость) при отсутствии или ограниченном асците. При раке яичников чаще бывает обратная ситуация — при небольших размерах опухоли выявляется значительное количество свободной жидкости в брюшной полости. Также для злокачественных герминогенных опухолей яичников более характерны одностороннее поражение и быстрый рост опухоли, при раке яичников чаще наблюдается двустороннее поражение. Метастатическое поражение брюшины, обусловленное имплантационными метастазами, встречается в обоих случаях.

В случае лимфогенного метастазирования наиболее часто поражаются забрюшинные лимфатические узлы, реже — медиастинальные и надключичные. При недисгерминомах нередко гематогенная диссеминация с поражением печени, легких, головного мозга.

Лечение

Хирургическое лечение

Современные принципы хирургического лечения злокачественных герминогенных опухолей яичников диктуют целесообразность сохранения репродуктивной функции у женщин детородного возраста даже в случае метастатической болезни. Редкость поражения контралатерального яичника, отсутствие данных, что его удаление улучшает результаты, а также высокая чувствительность опухоли к химиотерапии, позволяющей излечивать большинство пациенток даже при наличии диссеминации заболевания, привели к постепенному уменьшению объема циторедукции. На сегодняшний день при всех стадиях болезни оптимальным объемом хирургического вмешательства признана односторонняя сальпингоовариэктомия с выполнением хирургического стадирования.

Таким образом, полное хирургическое стадирование пациенток с ранними стадиями злокачественных герминогенных опухолей яичников имеет решающее значение. Это позволяет выбрать правильную безопасную стратегию по наблюдению за пациентками с IA стадией. Если же пациенткам по результатам до- или интраоперационного обследования планируется адъювантная химиотерапия (стадия IB и выше или имеется значимо повышенный уровень АФП и ХГЧ, что свидетельствует о наличии опухоли желточного мешка или хорионкарциномы соответственно), принятое при эпителиальном раке яичников стадирование не имеет практического смысла.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

У пациенток с IA стадией дисгерминомы или при I стадии незрелой тератомы предпочтительным является выполнение органосохраняющей операции в объеме односторонней сальпингоовариэктомии с последующим динамическим наблюдением. Рецидив в данной группе пациенток развивается в 15–25% случаев, но почти все они поддаются излечению. В настоящее время все чаще применяется адъювантная химиотерапия в случае обнаружения других гистологических типов злокачественных герминогенных опухолей яичников, однако это до сих пор остается спорным.

При II и III стадиях заболевания рекомендовано выполнение гистерэктомии и билатеральной сальпингоовариэктомии, за исключением тех случаев, когда в будущем планируются беременность и рождение ребенка. В данной ситуации при отсутствии поражения опухолью соседних органов (матка, контралатеральный яичник) приемлемой является также односторонняя сальпингоовариэктомия. При распространенных стадиях болезни с вовлечением мочевыводящих путей и кишечника выполнение их резекции не рекомендуется, поскольку злокачественные герминогенные опухоли яичников высокочувствительны к химиотерапии.

Циторедуктивное вмешательство должно стремиться к оптимальному объему, однако не ценой калечащего характера операций или роста послеоперационных осложнений, что может привести к отсрочке начала химиотерапии. Следует также учитывать, что двустороннее поражение яичников встречается достаточно редко, поэтому в обоих случаях послеоперационное проведение химиотерапии позволяет элиминировать опухолевые клетки в вовлеченных соседних органах, в том числе и контралатеральном яичнике, сохраняя при этом шанс на дальнейшее планирование беременности. В случае рецидива в оставшемся яичнике предпочтительным является выполнение цистэктомии или резекции яичника с опухолью с дальнейшим проведением химиотерапии.

При выявлении у пациентки на предоперационном этапе дисгенезии гонад, а интраоперационно — двустороннего поражения наиболее оптимальным вариантом лечения в данном случае будет одно- или двусторонняя цистэктомия или аднексэктомия с последующим проведением химиотерапии. Однако данный метод еще недостаточно изучен. Также существуют рекомендации о выполнении таким пациенткам билатеральной гонадэктомии с сохранением матки, поскольку у них существует шанс на применение последующих вспомогательных методов репродукции. Таким образом, суммируя вышеизложенное, оптимальным объемом хирургического лечения злокачественных герминогенных опухолей яичников в настоящее время считается выполнение односторонней сальпингоовариэктомии, биопсии брюшины, удаление большого сальника. При интраоперационной ревизии в случае отсутствия макроскопических изменений в контралатеральном яичнике проводить его биопсию или резекцию не рекомендуется.

Химиотерапия

Высокая чувствительность злокачественных герминогенных опухолей яичников к химиотерапии привела к постепенному переходу от концепции «излечение любой ценой» к концепции «излечение без ухудшения качества жизни».

Применение цисплатин-содержащих режимов, в частности ВЕР (блеомицин 30 мг внутривенно в 1-й, 8-й, 15-й или 1-й, 3-й, 5-й дни, этопозид 100 мг/м² внутривенно в 1–5-й дни, цисплатин 20 мг/м² внутривенно в 1–5-й дни)

значительно улучшило результаты лечения: пятилетняя выживаемость для дисгермином и недисгермином составила 100 и 85% соответственно.

Применение трех курсов ВЕР в пятидневном режиме увеличивает безрецидивную выживаемость до 95% у пациенток с недисгерминомой после оптимальной циторедуктивной операции с I–III стадиями болезни. Проведение трех курсов химиотерапии карбоплатином с этопозидом после оптимальной циторедукции является эффективным при дисгерминоме с IV–III стадиями, а также может быть альтернативой для отдельных пациенток с предшествующей почечной недостаточностью и нейропатией.

Хотя проведение трех курсов ВЕР является адекватным для пациенток с отсутствием остаточной опухоли при IV–III стадиях болезни, оптимальное число курсов химиотерапии при IV стадии болезни или наличии резидуальной опухоли остается неясным. Но показано, что проведение свыше 4 курсов химиотерапии не улучшает отдаленные результаты лечения, тогда как достоверно ассоциируется со значительным ростом поздней токсичности.

При наличии резидуальной недисгерминомой опухоли более 1 см после окончания химиотерапии размерами показано ее удаление. Это позволяет исключить наличие живой опухолевой ткани, развитие синдрома «растущей зрелой тератомы», а также злокачественную трансформацию незрелых тератом. В случае обнаружения в резецированной резидуальной опухоли жизнеспособных злокачественных элементов необходимо обсудить проведение двух-четырёх курсов второй линии химиотерапии в зависимости от радикальности вмешательства.

Лечение рецидивов злокачественных герминогенных опухолей яичников

При диагностике рецидива заболевания после первой линии химиотерапии в случае нормального уровня АФП и ХГЧ важно провести дифференциальный диагноз с синдромом растущей зрелой тератомы. Для этого на первом этапе рекомендуется проведение хирургического вмешательства с лечебной (если удастся выполнить полную циторедукцию) или диагностической целью. При обнаружении злокачественного компонента либо при исходном повышении уровня АФП или ХГЧ, экстраполируя данные лечения герминогенных опухолей яичника, рекомендуется использование схем с включением ифосфамида — режим TIP (паклитаксел 120 мг/м² внутривенно 1-й, 2-й дни, ифосфамид 1500 мг/м² внутривенно 2–5-й дни, цисплатин 25 мг/м² внутривенно 2–5-й дни) или VeIP (цисплатин, ифосфамид, винбластин), которые увеличивают длительную безрецидивную выживаемость при тестикулярных опухолях с 23 до 63%.

Лечение платинорезистентных рецидивов злокачественных герминогенных опухолей яичников, возникших в срок до 4 нед после завершения химиотерапии, остается неизученным. Однако таким пациенткам может проводиться высокодозная химиотерапия с трансплантацией костного мозга, а также с включением паклитаксела, оксалиплатина и гемцитабина.

В настоящее время при отсутствии резидуальной опухоли после хирургического лечения оптимальным считается проведение 3 курсов химиотерапии по схеме ВЕР. В случае наличия остаточной опухоли после проведенной циторедуктивной операции предпочтительным является проведение 4 курсов аналогичной химиотерапии. Отказ от проведения адъювантной химиотерапии возможен лишь у больных дисгерминомой или незрелой тератомой (G1) с IA стадией.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Факторы прогноза при злокачественных герминогенных опухолях яичников

При злокачественных герминогенных опухолях яичников не существует общепризнанной прогностической классификации. Имеющиеся данные не могут отразить четкую корреляцию между сывороточными маркерами, стадией болезни и ее исходом. Лишь по данным отдельных наблюдений можно предположить влияние одиночных факторов на риск развития рецидива болезни.

Наиболее значимыми факторами прогноза являются стадия на момент начала лечения (выполнения циторедуктивной операции), недисгерминомный гистологический тип, наличие резидуальной опухоли и время от постановки диагноза до начала химиотерапии. В анализ включена 21 пациентка с недисгерминомой яичников.

До 60% злокачественные герминогенные опухоли яичников диагностируются в I стадии. Остается неизученной возможность применения одного-двух курсов монотерапии малотоксичным карбоплатином при дисгерминоме I стадии, поскольку частота возникновения рецидива в данной группе пациенток колеблется от 15 до 25%.

Много нерешенных вопросов и в лечении распространенных герминогенных опухолей яичника. А именно:

- 1) не определено минимальное эффективное количество курсов химиотерапии;
 - 2) не выяснено, какие размеры остаточной опухоли служат показанием к их оперативному удалению.
- Некоторые авторы считают, что после проведенной первичной циторедукции и последующей химиотерапии с полным клиническим ответом выполнение операции second-look не рекомендуется. Однако наличие резидуальной опухоли после проведенного комбинированного лечения, а также обнаружение элементов тератомы в удаленной первичной опухоли являются показанием к ее удалению, позволяя в дальнейшем избежать синдрома растущей зрелой тератомы с развитием таких осложнений, как компрессия соседних органов и тканей и их смещение вследствие продолженного роста остаточного компонента зрелой тератомы (так называемый синдром «растущей зрелой тератомы»), и предупреждение ее злокачественной трансформации.

Высокая эффективность химиотерапии при злокачественных герминогенных опухолях яичников привела к изменению стратегии с «излечения любой ценой» на «излечение с сохранением качества жизни», и в частности фертильности.

Односторонняя сальпингоовариэктомия является стандартом хирургического вмешательства. Редкость злокачественных герминогенных опухолей яичников, отсутствие рандомизированных исследований и биологическая схожесть данного заболевания с герминогенной опухолью у мужчин позволяют экстраполировать лечебные подходы, применяемые при герминогенной опухоли яичка, на женщин. Режим ВЕР остается стандартом первой линии химиотерапии. Наличие после химиотерапии резидуальной недисгерминомой опухоли требует ее хирургического удаления. Учитывая высокую курабельность, социальную значимость и редкость злокачественных герминогенных опухолей яичников, данные пациентки должны лечиться в специализированных центрах, имеющих опыт лечения больных с герминогенными опухолями.

Суммируя вышеизложенное, а также принимая во внимание разнородность результатов клинических исследований, можно сделать вывод, что до сих пор не существует единых факторов прогноза эффективности лечения, а также сохранения детородной функции у молодых пациенток с герминогенной опухолью яичника. Также в настоящее время одним из приоритетов является разработка прогностической классификации. Только проведение дополнительных исследований и накопление новых данных позволит решить указанные выше проблемы.

Список литературы

1. Мацко Д.Е., Иванцова А.О. Патологическая анатомия герминогенных опухолей // Практическая онкология. 2006. Т. 7. № 1. С. 6–15.
2. Тюляндин С.А. Герминогенные опухоли яичников // Практическая онкология. 2006. Т. 7. № 1. С. 52–61.
3. Ammakkanavar N.R., Matei D., Abonour R., Einhorn L.H. High-dose chemotherapy for recurrent ovarian germ cell tumors // J Clin Oncol. 2015. Vol. 33. N. 2. P. 226–227.
4. Berek J.C., Hacker N.F. Nonepithelial ovarian and fallopian tube cancers // Practical Gynecologic Oncology. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 2005. P. 511–541.

5. Bremer G.L., Land J.A., Tiebosch A., van der Putten H.W. Five different histological subtypes of germ cell malignancies in an XY female // *Gynecol. Oncol.* 1993. Vol. 50. N. 2. P. 247–248.
6. Creasman W.T., Soper J.T. Assessment of the contemporary management of germ cell malignancies of the ovary // *Am. J. Obstet Gynecol.* 1985. Vol. 153. P. 828–835.
7. Colombo N., Peiretti M., Garbi A. et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. Suppl. 7. P. 20–26.
8. Culine S., Lhomme C., Michel G. et al. Is there a role for second-look laparotomy in the management of malignant germ cell tumors of the ovary? Experience at Institute Gustave Roussy // *J Surg Oncol.* 1996. Vol. 62. N. 1. P. 40–45.
9. Christine A. Parkinson et al. Management of malignant ovarian germ cell tumors // *Obstet. Gynecol. Survey.* 2011. Vol. 66. N. 8. P. 507–514.
10. De Giorgi U., Rosti G., Salvioni R. et al. Long-term outcome of salvage high-dose chemotherapy in patients with germ cell tumor with poor prognostic features // *Urol Oncol.* 2011. Vol. 29. N. 3. P. 284–290.
11. Einhorn L.N., Brames M.J., Juliar B., Williams S.D. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant // *J Clin Oncol.* 2007. Vol. 25. N. 5. P. 513–516.
- Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии
12. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group // *J Clin Oncol.* 1997. Vol. 15. N. 2. P. 594–603.
13. Gershenson D.M. Chemotherapy of ovarian germ cell tumors and sex cord stromal tumors // *Semin Surg Oncol.* 1994. Vol. 10. N. 4. P. 290–298.
14. Gershenson D.M. Management of ovarian germ cell tumors // *J Clin Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 2938–2943.
15. Gershenson D.M. Current advances in the management of malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the ovary // *Gynecol Oncol.* 2012. Vol. 125. N. 3. P. 515–517.
16. Gershenson D.M. et al. Treatment of ovarian cancer in young women // *Clin Obstet Gynecol.* 2012. Vol. 55. N. 1. P. 65–74.
17. Kido A., Togashi I., Konishi I. et al. Dermoid cysts of the ovary with malignant transformation: MR appearance // *Am J Roentgenol.* 1999. Vol. 172. N. 2. P. 445–449.
18. Kondagunta G.V. et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors // *J Clin Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 6549–6555.
19. Kurman L.J., Scardino P.T., McIntire K.R. et al. Malignant germ cell tumors in the ovary and testis. An immunohistologic study of 69 cases // *Ann Clin Lab Sci.* 1979. Vol. 9. P. 462–466.
20. Kurman R.J., Carcangui M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. Fourth Edition // IARS: Lyon. 2014. P. 307.
21. Loehrer P.J., Gonin R., Nichols C.R. et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor // *J Clin Oncol.* 1998. Vol. 16. P. 2500–2504.
22. Low J.J., Ilancheran A., Ng J.S. Malignant ovarian germ-cell tumors // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012. Vol. 26. N. 3. P. 347–355.
23. Mangili G., Sigismondi C., Lorusso D. et al. The role of staging and adjuvant chemotherapy in stage I malignant ovarian germ cell tumors (MOGTs): the MITO-9 study // *Ann of Oncol.* 2017. Vol. 28. P. 333–338.
24. Meisel J.J. et al. Female germ cell tumors (GCT): The Memorial Sloan Kettering Cancer (MSKCC) experience // *J Clin Oncol.* 2014. Abstr. 5539.
25. Murugaesu N., Schmid P., Dancey G. et al. Malignant ovarian germ cell tumors: Identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment // *J Clin Oncol* 2006. Vol. 24. P. 4862–4866.
26. Mutch D., Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer // *Gynecol Oncol.* 2014. Vol. 133. N. 3. P. 401–404.
27. Parkinson C.A., Hatcher H.M., Ajithkumar T.V. et al. Management of Malignant ovarian germ cell tumors // *Obst Gynecol Surv.* 2011. Vol. 66. N. 8. P. 507–514.
28. Satoh T., Aoki Y., Kasamatsu T. et al. Administration of standard-dose BEP regimen (bleomycin + etoposide + cisplatin) is essential for treatment of ovarian yolk sac tumor // *Eur J Cancer.* 2015. Vol. 51. N. 3. P. 340–351.
29. Schwartz P.E. Surgery of germ cell tumors of the ovary // *Forum. Genova*, 2000. Vol. 10. N. 4. — P. 355–365.
30. Shaaban A.M., Rezvani M., K.M. et al. Ovarian Malignant Germ Cell Tumors: Cellular Classification and Clinical Imaging Features // *Radiographics.* 2014. Vol. 34. P. 777–801.
31. Scully R.E., Young R.H., Clement P.B. Tumors of the ovary, mal-developed gonads, fallopian tube and broad ligament / In: *Atlas of tumor pathology* // Armed Forces Institute of Pathology. Washington, DC. 1998. P. 169–498.
32. Scully R.E., Sobin L.N. Histological typing of ovarian tumors: 2nd ed // *World Health Organization International Classification of Tumors.* Berlin: Springer-Verlag, 1999. P. 28–36.
33. Topuz S., Iyibozkurt A.C., Akhan S.E. et al. Malignant germ cell tumors of the ovary: a review of 41 cases and risk factors for recurrence // *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008. Vol. 29. N. 6. P. 635–637.
34. Walker A.H., Ross R.K., Haile R.W., Henderson B.E. Hormonal Factors and risk of ovarian germ cell cancer in young women // *Br J Cancer.* 1988. Vol. 57. N. 4. P. 418–422.
35. Williams S.D., Blessing J.A., Moore D.H. et al. Cisplatin, vinblastine and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group // *Ann Intern Med.* 1989. Vol. 111. N. 1. P. 22–27.
36. Williams S.D., Blessing J.A., DiSaia P.J. et al. Second-look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the gynecologic oncology group experience // *Gynecol Oncol.* 1994. Vol. 52. N. 3. P. 287–291.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Глава 18. Фоновые заболевания и предрак вульвы

Е.А. Чулкова

Коды по МКБ-10

N90.5. Склерозирующий лишай.

N90.4. Плоскоклеточная гиперплазия.

Изменения на вульве принято разделять на факультативные фоновые заболевания и предраковые процессы. К факультативным фоновым заболеваниям относятся хронические дистрофические заболевания вульвы. Предраковые процессы — это интраэпителиальные плоскоклеточные поражения, HSIL. Хронические дистрофические заболевания вульвы долгое время относили к предраковым процессам, в настоящее время эти поражения считаются доброкачественными, однако риск их малигнизации колеблется от 10 до 35%. Ранее подобные изменения классифицировали как «крауроз» и «лейкоплакия», позже их выделили в группу «вульварной дистрофии», нозологическими формами которой являются склеротический лишай и плоскоклеточная гиперплазия.

Классификация

Многие годы для обозначения заболеваний вульвы использовали различные термины, которые по-разному истолковывались клиницистами и патоморфологами. В связи с большой вариабельностью и разночтениями между клиническими и гистологическими диагнозами в 1993 г. благодаря сотрудничеству Международного общества по

изучению болезней вульвы и влагалища (ISSVD) и Международного общества по гинекологической патологии (ISGP) была разработана и принята (сейчас широко используется во всем мире) новая клиническая классификация поражений вульвы (табл. 18.1), в основе которой лежат патоморфологические изменения тканей наружных женских половых органов.

Модификация клинической классификации 2012 г.

I. Доброкачественные поражения вульвы.

Склеротический лишай.

Плоскоклеточная гиперплазия (ранее известная как гиперпластическая дистрофия).

Другие дерматозы.

II. VIN.

Плоскоклеточная VIN:

VIN I;

VIN II — умеренно выраженная дисплазия вульвы;

VIN III — тяжелая дисплазия и карцинома in situ.

Неплоскоклеточная VIN:

болезнь Педжета;

меланома in situ.

III. Инвазивный рак.

Несмотря на то, что термины «болезнь Боуэна», «эритроплазия Кейра» и «carcinoma simplex» входят в понятие VIN, пользоваться ими не рекомендуется. Правомочность термина «боуэноидный папулез» вызывает споры, он не отражает морфологических особенностей заболевания и потому не признан, хотя дерматологам понятно, что речь идет о VIN, сопровождающейся образованием множественных папул. ISSVD не рекомендует применять термины «боуэноидный папулез» или «боуэноидная дисплазия» как в клинической практике, так и в морфологии. Сочетание VIN с остроконечными кондиломами не является основанием для изменения диагноза или определения степени VIN. Когда койлоцитоз или остроконечные кондиломы локализуются там же, где VIN, рекомендуется эти состояния отдельно отразить в диагнозе, но не писать, например, «кондиломатозная дисплазия».

Таблица 18.1. Основные классификации плоскоклеточных предраковых поражений вульвы

1958 г.	1976 г., ISSVD	1986 г., ISSVD	2004 г., ISSVD 2003 г., BO3	2005 г., Bethesda-like	2012 г., LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) 2014 г., BO3 2015 г., ISSVD
CIS	Невыраженная атипия клеток	VIN I		LG-VIL	LSIL
				Кондиломы	VIN I
				VIN I	Кондиломы
					Невыраженная дисплазия
					Койлоцитарная атипия
	Умеренная атипия клеток	VIN II	uVIN	HG-VIL	HSIL
	Выраженная атипия или CIS	VIN III, выраженная атипия или	VIN II	VIN II–III	VIN II–III
		VIN III, CIS	VIN III	dVIN	Умеренная/тяжелая дисплазия
					Болезнь Боуэна
					Боуэноидная дисплазия
					CIS
	VIN III	dVIN	dVIN		dVIN

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Примечание: uVIN (usual type) — вульварная интраэпителиальная неоплазия обычного типа; dVIN (differentiated type) — вульварная интраэпителиальная неоплазия дифференцированного типа.

Этиология и патогенез

Несмотря на то, что фоновые и предраковые заболевания вульвы известны врачам-гинекологам давно, этиология и патогенез дистрофических заболеваний вульвы изучены недостаточно полно.

В настоящее время имеется несколько теорий, пытающихся объяснить причины возникновения этой патологии.

Нередко атрофические и дистрофические процессы нижнего отдела половых путей рассматриваются как однородная группа заболеваний. Вместе с тем в основе их лежат различные факторы и клинические проявления, что определяет и разные принципы ведения больных.

Атрофия — это истощение ткани, обусловленное нарушением пролиферации клеток, снижением их жизнедеятельности и ишемией, сопровождающееся уменьшением объема ткани или органа, нарушением или прекращением их функции.

Дистрофия — это патологический процесс, обусловленный нарушением обмена веществ в клетках и тканях, который приводит к изменению их нормальной функции. Атрофия является прогрессирующим процессом, необратимым и часто связанным с прекращением функционирования органа, тогда как дистрофия — процесс, ведущий к изменению нормальной функции органа, связанный с нарушением обменных процессов, и у большинства больных удается добиться восстановления функции органа. Склеротический лишай и плоскоклеточную гиперплазию относят к дистрофическим заболеваниям. Вместе с тем симптоматика дистрофических процессов очень схожа с таковой при атрофических процессах, например склерозирующий лихен характеризуется атрофией больших и малых половых губ, воспалительными изменениями и трещинами вульвы. Таким образом, это не взаимоисключающие заболевания, а, по всей видимости, звенья единого патологического процесса.

В настоящее время существует несколько основных теорий развития дистрофических заболеваний вульвы. Наиболее хорошо изучены и обоснованы гормональная, вирусно-инфекционная (роль ВПЧ и вируса простого герпеса), нейроэндокринная и аутоиммунная теории. Известна и роль генетических, травматических и обменных факторов.

Вирусно-инфекционная теория заболевания

Еще в 1989 г. С. Orlandi и S. Costa обнаружили у больных раком вульвы анамнестическую связь с вирусной патологией половых путей. Была установлена частота поражения ВПЧ 16, 18 типа при VIN3 и раке вульвы (в зависимости от применяемой тест-системы) от 50 до 70% случаев. Отмечено, что пациентки с предраковыми заболеваниями вульвы, у которых был выявлен ВПЧ, были моложе, чем те, у которых ВПЧ не определялся (49 и 60 лет соответственно). У более молодых женщин инфекция обычно носит временный характер. У женщин с наличием ДНК ВПЧ (даже при нормальной цитологии) в 15–28% случаев в течение нескольких лет может развиться интраэпителиальная карцинома,

в то время как у женщин с отсутствием ДНК ВПЧ неоплазия развивается лишь в 1–3% наблюдений. При морфологическом исследовании у ВПЧ + пациенток чаще присутствовал койлоцитоз на фоне атипичных клеток (94%). Наличие койлоцитов, появляющихся в результате воздействия ВПЧ, рассматривается в настоящее время как общепризнанный маркер ВПЧ-инфекции при цитологической и гистологической идентификации этой патологии. В отличие от вируса герпеса, ВПЧ не определяется в крови или нервных ганглиях, поэтому его выявляют в биоптатах или соскобах с эпителия. Длительное вирусное изменение периферических ганглиев и разрушение вирусными частицами нервных стволов могут привести к снижению кровоснабжения и трофики тканей, в частности нейродистрофическим изменениям вульвы. ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31 и 33 подтипов) чаще выявляется у пациенток с плоскоклеточной гиперплазией, причем в возрасте от 18 до 50 лет — в 100% наблюдений, от 41 года до 50 лет — в 77% клинических случаев, а от 51 года до 60 лет — лишь у 19% женщин. У пациенток старше 60 лет в соскобах с эпителия вульвы ВПЧ не определялся вообще. Данное обстоятельство еще раз подчеркивает транзитный характер папилломавирусной инфекции. Однако временные рамки канцерогенного действия на фоне вирусного поражения на данный момент достоверно не определены. Поэтому роль ВПЧ в развитии рака вульвы в настоящее время рассматривается как одна из теорий.

Иммунологическая теория заболевания

В некоторых зарубежных исследованиях представлены данные, указывающие на повышение органоспецифических антител. R. Azurdia и соавт. у пациенток с дистрофическими заболеваниями вульвы в 60% случаев выявили одно или несколько ассоциированных аутоиммунных поражений, а именно: витилиго, очаговую алопецию (облысение), заболевания щитовидной железы, пернициозную анемию, сахарный диабет и рубцовую пузычатку. Аутоиммунные заболевания выявлялись у их родственников первой степени родства чаще, чем в общей популяции. При этом в биоптатах пораженной заболеванием вульвы более часто встречался HLA-DQ7. На этом основании авторы предположили, что именно данное обстоятельство может отразить иммунопатогенез и связь с аутоиммунными заболеваниями.

В последнее время отмечается активное участие иммунной системы кожи при различных стадиях склерозирующего лишая вульвы, например активирование Т-клеток и CD1a/HLA-DR + дендритные клетки. У пациенток со склерозирующим лишаем HLA-DQ7 встречается чаще, что также отчасти может прояснить иммунопатогенез заболевания. Повышенное содержание лимфоцитов CD57⁺ в очагах поражения склерозирующего лишая позволяет считать, что эти клетки являются специфическим Т-ответом на определенную персистирующую антигенную стимуляцию. Лимфоциты CD57⁺ обладают отличительным фенотипом как в эпидермисе, так и в дерме, характерным для склерозирующего лишая. Активированные макрофаги, которые продуцируют цитокины и факторы роста, являются важным компонентом кожного инфильтрата при склерозирующем лишае. Они, в свою очередь, наряду с коллагеназой и эластазой индуцируют фибробласты к последующей продукции коллагена. Однако остается нерешенным вопрос о том, являются эти аутоиммунные изменения первопричинами или они возникли позднее, на фоне уже имеющегося заболевания. Тем не менее, склерозирующий лишай, по современным представлениям, скорее, следует считать аутоиммунным процессом.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Гормональная теория

Теория основывалась на возникающей гипозестрогении в постменопаузальном периоде и развивающейся атрофии слизистой наружных половых органов, однако в настоящее время считают, что они имеют второстепенное значение. К моменту формирования стойкой постменопаузы и далее на протяжении всего постменопаузального периода количество эстрогеновых рецепторов у пациенток с неизмененными тканями вульвы превышает в 10 раз таковое у пациенток, имеющих проявления дистрофических заболеваний вульвы. Уменьшение количества рецепторов может быть связано и с развитием грубых склеротических процессов, являющихся исходом дистрофических заболеваний, особенно таких, как склерозирующий лишай.

Таким образом, несмотря на то что пик заболеваемости совпадает с гормональной перестройкой организма (препубертатный возраст, пери- и менопауза), местная гормонозаместительная терапия эстрогенами не только не является профилактикой заболевания, но и не способствует ремиссии заболевания. Такая терапия должна применяться только в определенных случаях:

постменопауза не более 3 лет;

атрофические изменения, четко связанные с гипозестрогенией в молодом возрасте.

Нейроэндокринная теория

Отечественная школа выдвинула нейроэндокринную теорию развития фоновых заболеваний вульвы. Концепцию данной теории составляют изменения всех уровней нервной системы, особенно гипоталамических центров, что впоследствии может приводить к нарушениям трофики тканей вульвы. Важное значение в этиологии и патогенезе данного заболевания имеют изменения функции щитовидной железы и коры надпочечников, нарушение гормонального равновесия в сторону снижения эстрогенных гормонов. На фоне нарушений выброса гормонов гипофиза изменяется функция периферических нейроэндокринных желез, происходит снижение выработки эстрадиола и повышение выделения эстриола. Можно предположить, что данный гормональный дисбаланс, в свою очередь, приводит к функциональной недостаточности рецепторного аппарата вульвы. Развивается клинический симптомокомплекс — зуд вульвы различной степени выраженности, ощущение сухости кожи вульвы, локальные дистрофические изменения тканей, многообразная неврологическая симптоматика.

К факторам риска развития неопухолевых заболеваний вульвы относят:

1. Постменопаузальный возраст.

2. Хроническую ВПЧ-инфекцию или ВПЧ-носительство более 10 лет, а также хронические воспалительные процессы внутренних половых органов.

3. Наличие дисплазии шейки матки (CIN).

4. Укороченный репродуктивный период (позднее менархе, ранняя менопауза).

5. Гипозестрогению, у молодых женщин часто триггерным механизмом является длительная лактация. В последнее время описывается также применение интравагинальных прогестерон-содержащих контрацептивов более 10 лет.

6. Диабет, ожирение.

7. Травмы вульвы и промежности с образованием рубцовых изменений.

Склеротический лишай

Частота заболевания составляет 1 на 300–1000 женщин. Встречается в любом возрасте. Склеротический лишай поражает наружные половые органы частично или полностью; нередко патологические изменения окружают преддверие влагалища и клитор, малые половые губы, внутреннюю поверхность больших половых губ и кожу вокруг ануса (в форме «восьмерки») (рис. 18.1). Визуально отмечаются локальная бледность кожных покровов, наличие тонких белесоватых морщинистых бляшек (лихенификация), которые в дальнейшем приводят к отеку вульвы и сморщиванию ее структур. Позднее кожа утрачивает пигментацию, приобретая мраморно-белую окраску, истончается и атрофируется. Склерозированные ткани становятся ригидными и резко сужают вход во влагалище, может наблюдаться сужение наружного отверстия мочеиспускательного канала.



Рис. 18.1. Склеротический лишай

В клинической картине превалирует выраженный зуд, усиливающийся в ночное время, при физической нагрузке и перегревании организма. Причиной зуда являются изменения в нервных рецепторах вульвы и дисфункциональные нарушения в системе ацетилхолин-холинэстераза. Нередко отмечается нарушение сна, снижается работоспособность. При исследовании биоптата эпидермис нормальный, сосочковый слой сглажен, поверхностные слои кожи отечны, наблюдается гиалинизация, в глубоких слоях кожи, как и при гиперпластической дистрофии, наблюдается хроническое воспаление. Отмечается отсутствие подкожной жировой клетчатки. Злокачественная трансформация наблюдается редко. Такой процесс возможен при особой форме склеротического лишая (так называемая гиперпластическая форма), при которой гистологически выявляется гиперкератоз без атипии или с атипией клеток. Отличительных клинических признаков эта форма не имеет. Малигнизация наблюдается у 4–8% больных.

Плоскоклеточная гиперплазия

Плоскоклеточная гиперплазия, ранее известная как «лейкоплакия» или «гиперпластическая дистрофия», представляет собой неспецифическую гиперплазию эпителия, возникающую в эпидермисе и рассматривающуюся в качестве неадекватной пролиферативной реакции эпителия вульвы на широкий круг раздражающих факторов. Наблюдается в любом возрасте, но чаще в молодом и перименопаузе. Кожа приобретает белую окраску, эпителиальные бляшки утолщаются, иногда покрыты трещинами. При внешнем осмотре очага поражения необходимо дифференцировать патологические изменения с различными дерматозами (экзема, нейродермит, псориаз, плоский лишай и др.). Как правило, поражения локализуются в области больших половых губ, преддверия входа во влагалище, клитора и складки между большими и малыми половыми губами. Патологические очаги могут быть одиночными или множественными. Зуд менее выражен и приносит значительно меньше страданий. Чаще плоскоклеточная гиперплазия протекает бессимптомно.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Микроскопически в дерме выявляются хронический воспалительный клеточный инфильтрат, удлинение и уплощение эпидермальных сосочков, а также признаки акантоза и гиперкератоза; нередко отмечается паракератоз.

Вероятность малигнизации плоскоклеточной гиперплазии — от 5 до 35%, при сочетании со склеротическим лишаем риск развития клеточной атипии и прогрессирования ее в инвазивную карциному повышается.

Смешанная дистрофия

Смешанная дистрофия — это сочетание плоскоклеточной гиперплазии со склеротическим лишаем. При смешанной дистрофии риск развития клеточной атипии и прогрессирования ее в инвазивную карциному повышается.

Вероятность же малигнизации каждого из этих заболеваний относительно мала — до 5%.

Плоскоклеточные вульварные интраэпителиальные неоплазии

В последнее время получены данные, свидетельствующие о сходстве механизмов развития предраковых состояний вульвы и шейки матки. Поэтому ISSVD и ISGP с 1986 г. дисплазию вульвы обозначают как VIN по аналогии с CIN. Она подразделяется на 3 гистологических типа по степени тяжести.

С 2012 г. появилась новая морфологическая классификация. Объединяя терминологию, применяемую ко всем поражениям ВПЧ-инфекции, включая шейку матки, вульву, влагалище, анус, промежность и половой член, представлено разделение на два типа:

- 1) LSIL;
- 2) HSIL.

LSIL эквивалентен VIN1 обычного типа, а HSIL охватывает VIN2 и VIN3 обычных типов.

Степень интраэпителиальной неоплазии (-IN) может быть указана в скобках.

Двухуровневая система считается более клинически значимой, чем предыдущие классификации. В классификации ISSVD, ВОЗ 2015 г. используется также обозначение SIL, но дополнительно выделяется VIN дифференцированного типа в качестве отдельной категории.

Для понимания необходимо пояснить, что существует два различных этиопатогенетических пути, ведущих к развитию плоскоклеточного рака вульвы:

- 1) VIN обычного типа, который обусловлен ВПЧ;
- 2) VIN дифференцированного (другого) типа, который развивается независимо от ВПЧ.

На фоне ВПЧ-инфекции в большинстве случаев развивается VIN обычного типа. В большом количестве исследований сообщалось, что уровень позитивности ВПЧ составил более 80%. ВПЧ 16 типа является наиболее встречающимся при HSIL типом вируса (77,2%), вторым по выявляемости при данной патологии идет ВПЧ 33 типа (10,6%) и ВПЧ 18 типа (2,6%). В более 90% случаев при LSIL обнаруживался ВПЧ низкого онкогенного риска 6, 11 типа. Однако в настоящее время есть предположение, что возможно одновременное развитие LSIL и HSIL. Это может быть обусловлено одновременными инфекциями ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска.

Хотя большинство VIN обычного типа связаны с ВПЧ высокого риска, уровень выявляемости ВПЧ при плоскоклеточном раке вульвы значительно ниже. Это позволило предположить, что имеются альтернативные пути развития плоскоклеточного рака вульвы, не связанные с ВПЧ-инфекцией. Это привело к изучению формирования VIN дифференцированного типа как отдельного пути развития рака вульвы (табл. 18.2).

Таблица 18.2. Сравнение вульварной интраэпителиальной неоплазии обычного и дифференцированного типов

Критерии	VIN обычного типа	VIN дифференцированного типа
Возраст развития заболевания, лет	30–50	60–80
Наличие очагов поражения в другой области	Множественная (мультифокальная) закладка. Часто имеется поражение анальной области	Монофокальная закладка
Диспластические поражения шейки матки	CIN в 18–52% случаев	Нет
ВПЧ-инфекция	В 80% случаев ВПЧ положительный	ВПЧ отрицательный

Вульварная интраэпителиальная неоплазия обычного типа

Вульварная интраэпителиальная неоплазия обычного типа (usual type — uVIN) обычно встречается у молодых женщин 30–50 лет (рис. 18.2).



Рис. 18.2. Вульварная интраэпителиальная неоплазия III: а — в виде эритематозного пятна (эритроплакии); б — в виде лейкоплакии

Факторы риска включают курение, частую смену половых партнеров и иммуносупрессию. ВПЧ-инфекция тесно связана с VIN обычного типа. Сочетание с инфекцией вируса простого герпеса отмечается у 30% женщин.

Большинство пациенток жалуются на зуд или дизурию, 20% пациенток могут не предъявлять каких-либо жалоб.

Внешнее проявление — белые или эритематозные пятна на слизистой и коже вульвы, которые могут образовывать сливные бляшки. Приблизительно 10% поражений пигментированы.

Вульварная интраэпителиальная неоплазия дифференцированного типа

Вульварная интраэпителиальная неоплазия дифференцированного типа (differentiated type — dVIN) обычно встречается у женщин в постменопаузе (рис. 18.3). Средний возраст составляет 60–80 лет, но может проявляться и у более молодых пациенток. Часто развивается на фоне склерозирующего лишая и/или хронических вульвовагинитов, других воспалительных дерматозов вульвы. По сравнению с VIN обычного типа VIN дифференцированного типа имеет тенденцию к единичному очагу поражения и вызывает менее обширные поражения слизистой и кожи вульвы. Клинически может проявляться в виде очаговых серо-белых обесцвеченных пятен с шероховатой поверхностью, нечетко выраженными толстыми белыми бляшками или приподнятыми узловатыми «наростами», часто принимаемыми за глыбчатую лейкоплакию вульвы.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

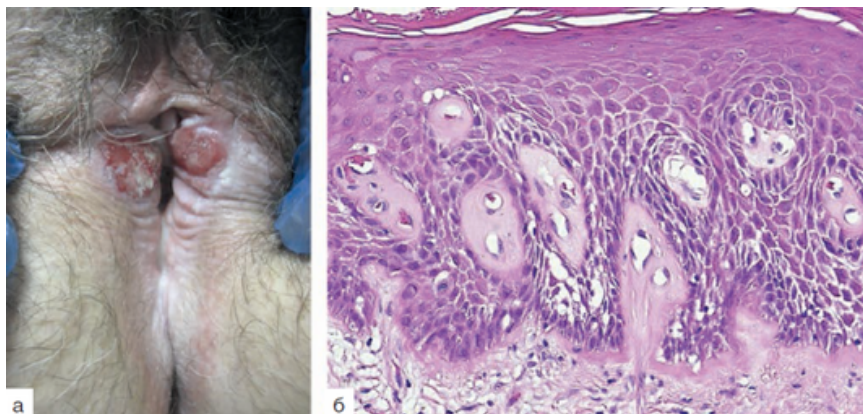


Рис. 18.3. Вульварная интраэпителиальная неоплазия «другого» типа на фоне склерозирующего лишая (а, б)

Диагностика

Диагностика заболеваний вульвы представляет значительные трудности в связи с отсутствием у большинства больных специфических жалоб и типичных клинических проявлений. При выполнении комплекса диагностических исследований применяют:

визуальный осмотр при помощи лупы;

вульвоскопию, расширенную вульвоскопию с использованием кольпоскопа и проведением пробы Шиллера, что дает возможность точно определить границы белых участков, поскольку они не окрашиваются йодом;

выявление ВПЧ методом полимеразной цепной реакции с ДНК типированием;

цитологическое исследование, которое менее информативно, чем гистологическое, но удобно для проведения скринингового теста и последующего динамического наблюдения;

флуоресцентную диагностику;

биопсию вульвы с гистологическим исследованием ткани.

В 1990-х годах XX столетия появились опухолеспецифичные фотосенсибилизаторы, способные избирательно поглощать свет определенной длины волны, флуоресцировать в возбужденном состоянии и запускать процессы свободнорадикального окисления путем последовательного превращения световой энергии в химическую, что приводит к разрушению опухолевой клетки. Главным преимуществом этого метода являются точность определения границ опухоли, выявление невидимых глазом очагов поражения для более точного взятия биопсийного материала или иссечения поражения в пределах здоровых тканей.

Лечение

Доброкачественные заболевания вульвы (склерозирующий лишай и плоскоклеточная гиперплазия)

Варианты терапии дистрофических заболеваний вульвы чрезвычайно многообразны, что связано с их малой эффективностью, а также рецидивирующим характером заболевания. В настоящее время преобладает тенденция к совершенствованию консервативных методов лечения в связи с высоким процентом рецидивов после различных хирургических вмешательств. Кроме того, до сих пор не сформированы патогенетические подходы в методах лечения. Терапия должна быть комплексной, этапно-курсовой и строго индивидуальной. При этом важен дифференцированный подход с учетом клинического течения заболевания, сопутствующей соматической и генитальной патологии, что позволяет назначить адекватное лечение, направленное на снятие психоэмоционального напряжения, чувства зуда, ликвидацию воспалительных изменений и улучшение трофики тканей. Все лечебные мероприятия проводятся только после получения результатов вирусологического, бактериологического и гистологического исследований, подтверждающих диагноз.

К консервативным методам лечения можно отнести соблюдение щадящей диеты, местное применение гормональных средств (глюкокортикоидные мази, эстрогены, андрогены и др.). В последнее время наибольшее предпочтение отдается применению местных глюкокортикоидов для лечения склерозирующего лишая.

Основные действия глюкокортикоидов при местном применении:

ослабление воспалительного процесса, вызывающего развитие склеротического процесса;

констрикция капилляров кожи, уменьшение за счет этого эритемы;

замедление митотического деления быстро пролиферирующих клеток эпидермиса;

подавление пролиферации фибробластов;

уменьшение шелушения и подавление образования рубцов.

Применение местных эстрогенов следует применять только у тех пациенток, где основным триггером является длительная гипозестрогения: перименопаузальный и ранний постменопаузальный (1–3 года) период у женщин с кожей и слизистой, склонной к атрофии; у молодых женщин проявление заболевания напрямую связывалось с беременностью или несколькими подряд через малый промежуток времени, длительной лактацией, применением препаратов, подавляющих функцию яичников.

Гормональная терапия не ведет к излечению, а только позволяет устранить симптомы заболевания и добиться временной ремиссии.

Для улучшения микроциркуляции и активизации трофических процессов возможно применение биоактивных веществ (мази Метилурацил[♦] и Солкосерил[♦], аппликации озонированного масла, лазерная терапия гелий-неоновым лазером и др.).

Дополнительно назначают седативные, десенсибилизирующие и общеукрепляющие средства, витамины группы В.

Вопрос о проведении иммунокорригирующей терапии решается индивидуально.

Хирургическое лечение в настоящее время практически не используется ввиду высокой вероятности рецидивов, возможных осложнений и нежелательных косметических дефектов. Данный метод применяется в основном для восстановления нарушенных анатомических структур. Однако стеноз входа во влагалище, синехии половых губ и их уздечек часто требуют хирургического вмешательства. При стенозе входа во влагалище применяется вульвоперинеопластика.

К методам хирургического воздействия при фоновых заболеваниях вульвы можно отнести лазерную абляцию и криодеструкцию тканей вульвы.

Новокаиновая блокада, паравульварная медикаментозная денервация, регионарное введение кислорода в ткани наружных половых органов не находят поддержки в связи с осложнениями (некроз, нагноение, уплотнение, склероз подкожной жировой клетчатки, дегенеративные изменения в нервах), которые причиняют страдания больным не меньше, чем само заболевание.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — современный органосохраняющий и легко выполнимый метод лечения, основанный на селективном воздействии лазерного излучения на опухолевые ткани и клетки, sensibilizированные предварительно туморотропным красителем, как правило, ряда порфирина.

У метода ФДТ есть неоспоримые преимущества перед лазерной абляцией и криодеструкцией: фотосенсибилизатор избирательно накапливается в пораженных клетках и почти не задерживается в нормальных тканях. Благодаря этому в процессе ФДТ при локальном облучении красным светом избирательно (селективно) разрушаются опухолевые клетки и не повреждаются окружающие ткани.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Выбор метода лечения всегда проводится индивидуально, с учетом анамнеза, жалоб и клинических проявлений заболевания.

Вульварная интраэпителиальная неоплазия

Агрессивное хирургическое лечение — вульвэктомия выполнялась у пациенток с VIN только до середины 1960-х годов. Основываясь на том факте, что не все VIN прогрессировали в плоскоклеточный рак вульвы, признавая тяжелую психологическую и сексуальную травматизацию пациенток, перенесших вульвэктомию, к концу 1970-х годов стали доступны менее агрессивные методы лечения. В настоящее время широко применяются гемивульвэктомии, широкое иссечение в пределах здоровых тканей, ФДТ и лазерная абляция.

Уменьшение числа рецидивов при широком иссечении патологического участка стало возможным благодаря применению метода флуоресцентной диагностики. При помощи данной методики можно четко определить границы поражения, выявить мультицентричный рост, обнаружить измененные участки, невидимые при обычном осмотре.

Список литературы

1. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Бабаева Н.А. и др. Склеротический лишай (крауроз) как предрак вульвы // Вестник РНЦРР. 2004. № 3.
2. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Бабаева Н.А. и др. Уровень эстроген-рецепторов в ткани вульвы при склеротическом лишае // Вестник РНЦРР. 2004. № 3.
3. Крапошина Т.П., Филюшкина А.Ю., Агонян Н.Г. Этиология, патогенез и лечение склерозирующего лишая вульвы (обзор литературы) // Вестник РГМУ. 2014. № 3. С. 41–45.
4. Русакевич П.С. Заболевания вульвы. Практическое руководство. М.: МИА, 2007. С. 70–141.
5. Шарапова Л.Е. К вопросу об этиологии и патогенезе хронических дистрофических заболеваний вульвы // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. Т. 10. № 1. С. 29–34.
6. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Соколов В.В., Чулкова Е.А. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы // Практическая онкология. 2006. Т. 7. № 4. С. 197–204.
7. Bornstein J., Bogliatto F., Haefner H.K. et al. ISSVD Terminology Committee. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions // Obstet Gynecol. 2016. Vol. 127. P. 264–268.
8. Grimes Ch., Cunningham Ch., Lee M. Use of topical imiquimod in the treatment of VIN: a case report and review of the literature // Int J Womens Dermatol. 2016. Vol. 2. N. 1. P. 35–38.
9. Kokka F., Singh N., Faruqi A., Gibbon K., Rosenthal A.N. Is differentiated vulval intraepithelial neoplasia the precursor lesion of human papillomavirus-negative vulvar squamous cell carcinoma? // Int J Gynecol. 2011. Vol. 21. N. 7. P. 1297–1305.
10. Lawrie T., Nordin A., Chakrabarti M. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2016, Jan 5. N. 1. CD011837.
11. Tosti G., Iacobone A.D., Preti E.P., Vaccari S. The Role of Photodynamic Therapy in the Treatment of Vulvar Intraepithelial Neoplasia // Biomedicine. 2018. Vol. 6. N. 1. P. 13.
12. Ueda Y., Enomoto T., Kimura T. et al. Two distinct pathways to development of squamous cell carcinoma of the vulva // J Skin Cancer. 2011. Article ID 951250. 7 p.
13. Van de Nieuwenhof H.P., Bulten J., Hollema H. et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma // Mod Pathol. 2011. Vol. 24. P. 297–305.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Глава 19. Злокачественные опухоли вульвы

О.В. Чулкова, Е.В. Коржевская, В.А. Титова, Л.В. Демидова

Код по МКБ-10

C51. Злокачественные опухоли вульвы.

Рак вульвы является визуально доступной формой злокачественной опухоли, однако более 50% пациенток поступают в специализированное лечебное учреждение с распространенными формами заболевания, а его частота среди злокачественных опухолей гениталий за последние годы увеличилась с 5 до 8%. Прирост заболеваемости по раку вульвы за последние 6 лет (с 2012 по 2017 г.) составил 9,38%.

Стабильное 4-е ранговое место рака вульвы в структуре онкогинекологической заболеваемости создает ложное впечатление об устойчивости и относительно благоприятной ситуации, связанной с этой патологией. Неуклонный рост заболеваемости предраком, внутриэпителиальным и инвазивным раком вульвы существенно увеличивает удельный вес данной когорты больных. Между тем сейчас уже имеются все основания улучшить систему ранней диагностики и лечения данной патологии.

Несмотря на свою визуальную и мануальную диагностическую доступность, рак вульвы является одной из наиболее трудноизлечимых злокачественных опухолей органов репродуктивной системы женщин. С одной стороны, это связано с особенностями кровоснабжения, иннервации и лимфатического оттока, а также топографической близостью смежных органов, с другой стороны — с высокой психосексуальной и физиологической значимостью наружных половых органов женщины для ее нормальной жизни.

Ни при какой другой локализации гинекологического рака не прослеживается такая тесная ассоциация с постменопаузой и инволютивно-атрофическими процессами этого периода жизни женщины.

Однако в течение последних десяти лет появляются данные о росте заболеваемости у молодых, доля которых составляет 15%. Средний возраст развития опухолевого процесса снизился с 55 до 35 лет, что с особой остротой ставит вопросы разработки органосохраняющих методов лечения, применение которых возможно только на ранних стадиях опухолевого процесса (VIN, T in situ, T1).

Этиология и патогенез

Несмотря на то что дистрофические заболевания вульвы хорошо известны клиницистам еще с конца прошлого столетия, до последнего времени нет четкого и полного представления об их этиологии и патогенезе. Наиболее хорошо изучены и обоснованы гормональная, вирусно-инфекционная (роль ВПЧ) и нейроэндокринная теории. Патогенетический механизм развития различных звеньев заболевания чаще индуцируется гормональной перестройкой, происходящей в климактерическом и постменопаузальном периодах. Это в определенной мере и обуславливает тот факт, что рак вульвы возникает у женщин относительно пожилого возраста.

В 70–90% наблюдений морфологически верифицируется плоскоклеточный рак — злокачественное новообразование, возникающее из покровного плоского эпителия наружных половых органов женщины.

По этиологическому фактору развития плоскоклеточный рак вульвы разделяют на две группы:

1) базалоидные и веррукозные опухоли, индуцированные ВПЧ;

2) плоскоклеточные формы рака, этиология которых неизвестна.

Многие плоскоклеточные интраэпителиальные поражения вульвы связаны с ВПЧ, особенно его типами 16, 18, 31, 33, 51. У 80–90% больных VIN обнаруживают ДНК ВПЧ, но с возрастом этот процент уменьшается. Точно такая же закономерность характерна и для рака вульвы, причем определенные типы ВПЧ связаны с особыми его видами, например веррукозным или кондиломатозным и базалоидным, которые чаще встречаются в более молодом возрасте. Однако временные рамки канцерогенного действия на фоне вирусного поражения на данный момент достоверно не определены. Поэтому роль ВПЧ в развитии рака вульвы в настоящее время рассматривается как одна из теорий. Отечественная школа онкологов предложила нейроэндокринную теорию развития предрака и рака вульвы. Концепцию данной теории составляют изменения всех уровней нервной системы, особенно гипоталамических центров, что впоследствии может приводить к нарушению трофики тканей вульвы. По мнению М.И. Штемберга, важное значение в этиологии и патогенезе данного заболевания имеют изменения функции щитовидной железы и коры надпочечников, нарушения гормонального равновесия в сторону снижения эстрогенных гормонов. На фоне нарушений выброса гормонов гипофиза изменяется функция периферических нейроэндокринных желез, происходит снижение выработки эстрадиола и повышение выделения эстриола. Можно предположить, что данный гормональный дисбаланс, в свою очередь, приводит к функциональной недостаточности рецепторного аппарата вульвы. За последние 20 лет выдвинуто много теорий развития дистрофических заболеваний и рака вульвы, но пока единого мнения о развитии опухолевого процесса данной локализации не существует.

Классификация

Стадирование рака вульвы

Для стадирования рака вульвы применяют две классификации: FIGO и TNM. Изданная совместно с Международным противораковым союзом (UICC) новая классификация TNM злокачественных опухолей (8-е изд., 2016) обеспечивает современные международные установленные стандарты для описания и категоризации рака. Однако до настоящего времени на территории РФ практические рекомендации по диагностике и лечению рака вульвы основываются на классификации злокачественных опухолей женских половых органов, которая создавалась с учетом классификаций, применяемых международной Федерацией гинекологов и акушеров (FIGO, 2002), национальными комитетами TNM и Американским противораковым союзом (AJCC, 2002).

Классификация применяется только для первичного рака вульвы. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза. Опухоль, распространяющаяся на влагалище, должна быть классифицирована как рак вульвы.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Клиническая классификация TNM (UICC, 8-е изд., 2016)

Критерий T (первичная опухоль).

TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 — первичная опухоль не определяется.

Tis — карцинома «in situ» (преинвазивная карцинома).

T1 — опухоль ограничена вульвой и/или промежностью.

T1a — опухоль ≤2 см в наибольшем измерении с глубиной инвазии стромы ≤1 мм.

T1b — опухоль >2 см в наибольшем измерении или глубиной инвазии стромы >1 мм.

T2 — опухоль любого размера, распространяющаяся на нижнюю треть уретры и/или влагалища, или анальное кольцо.

T3 — опухоль любого размера, распространяющаяся на любую из следующих структур: на слизистую оболочку верхних 2/3 мочеиспускательного канала, и/или мочевого пузыря, и/или прямой кишки, и/или опухоль фиксирована к костям таза.

Состояние регионарных лимфатических узлов (N).

NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N1a — 1–2 метастатически измененных регионарных лимфатических узла <5 мм в наибольшем измерении.

N1b — 1 метастатически измененный регионарный лимфатический узел ≥5 мм в наибольшем измерении.

N2a — 3 или более метастатически измененных регионарных лимфатических узла <5 мм в наибольшем измерении.

N2b — 2 или более метастатически измененных регионарных лимфатических узла ≥5 мм в наибольшем измерении.

N2c — экстракапсулярное метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.

N3 — неподвижные, изъязвленные метастатически измененные регионарные лимфатические узлы.

Критерий M (отдаленные метастазы).

MX — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 — нет отдаленных метастазов.

M1 — отдаленные метастазы, включая метастазы в тазовых лимфатических узлах.

Группировка по стадиям (UICC, 8-е изд., 2018) представлена в табл. 19.1.

Таблица 19.1. Группировка по стадиям (UICC, 8-е изд., 2016)

Стадии	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIA	T1, T2	N1a, N1b	M0
Стадия IIIB	T1, T2	N2a, N2b	M0
Стадия IVA	T1, T2 T3	N3	M0 M0
		N любая	
Стадия IVB	T любая	N любая	M1

Гистологические формы злокачественных опухолей вульвы

Плоскоклеточный рак развивается у 90% больных раком вульвы. В 80–85% случаев он имеет высокую степень дифференцировки. На 2-м месте по частоте стоит злокачественная меланома (2%). Другие опухоли вульвы (рак Педжета, первичная аденокарцинома, базально-клеточный рак, саркомы, рак бартолиниевой железы) встречаются редко.

Клиническая картина

Клиническая картина и характер поражения при раке вульвы зависят от фона развития злокачественного процесса.

Примерно в 30% случаев рак вульвы развивается **на фоне нейроэндокринных изменений**. Больных беспокоит длительный интенсивный зуд, как правило, усиливающийся ночью. Кроме того, нередко жалобы на сухость и

шероховатость на наружной поверхности вульвы на фоне изменений. Одновременно на кожных покровах вульвы можно наблюдать трещины, эрозии, эксфолиации. Длительное течение процесса сопровождается клинической картиной вагинальных стенозов. У 10–20% пациенток наблюдаются мультицентричные очаги опухолевого роста. При развитии рака вульвы на фоне плоскоклеточной гиперплазии (лейкоплакии) зуд выражен незначительно, атрофии и склероза наружных половых органов не наблюдается, при осмотре выявляются диффузные или очаговые наложения лейкоплакии от легкого до интенсивно-белого цвета. При диффузной и многоочаговой лейкоплакии мультицентричные очаги опухолевого роста наблюдаются в 25–30% случаев.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

При развитии рака вульвы **на фоне кондилом и папиллом** больные предъявляют жалобы на длительное существование в области наружных половых органов опухолевидных, чаще множественных, образований, которые постепенно увеличиваются в размере и рядом с которыми появляются новые. Зуд вульвы при этом умеренный. Кондиломатоз вульвы нередко сочетается с гипертрофией больших и малых половых губ. Мультицентричное развитие опухоли наблюдается в 10% случаев.

Рак вульвы **на фоне визуально неизменной кожи** характеризуется отсутствием у больных каких-либо жалоб до момента появления опухоли. Мультицентричные очаги поражения выявляются у 3–5% пациенток.

Таким образом, наиболее часто мультицентричные опухоли наблюдаются при диффузной и многоочаговой плоскоклеточной гиперплазии (лейкоплакии) вульвы.

Диагноз рака вульвы, как правило, не вызывает сомнения.

Диагностика

Диагностика заболеваний вульвы на начальных стадиях представляет значительные трудности в связи с отсутствием специфических жалоб и типичных клинических проявлений. На современном уровне необходимо использовать комплексный подход: рациональное проведение диагностических методов, трактовка результатов исследования с учетом клинико-анамнестических данных, усовершенствование традиционных и внедрение новых высокоэффективных методов.

Среди них наиболее перспективными в настоящее время считаются флуоресцентные методы, основанные на возможности распознавания злокачественных новообразований по индуцированной световым излучением характерной флуоресценции экзогенных или эндогенных флуорохромов.

Флуоресцентная диагностика злокачественных новообразований основана на избирательности накопления фотосенсибилизатора в опухоли и возможности его обнаружения по флуоресценции при освещении светом определенной длины волны, совпадающей с пиком поглощения препарата.

Механизмы, обеспечивающие преимущественное распределение фотосенсибилизатора в опухоли, до конца не изучены.

Механизм ФДТ основан на способности ряда лекарственных препаратов (фотосенсибилизаторов) накапливаться в поврежденной ткани.

Поглощенный клетками фотосенсибилизатор в основном базируется в плазматической и митохондриальной мембранах, аппарате Гольджи, эндоплазматическом ретикулеуме. Этот вид распределения в значительной степени и определяет характер фотоповреждения новообразования.

После введения фотосенсибилизатора следующим этапом процедуры является использование источника света для облучения области заболевания. Свет определенной длины волны, уникальный для каждого отдельного фотосенсибилизатора, приводит последний в возбужденное состояние, что, в свою очередь, вызывает повреждение и некроз тканей, наиболее интенсивно накопивших данный препарат.

В МНИОИ им. П.А. Герцена разработана методика флуоресцентной диагностики и последующей ФДТ заболеваний вульвы с применением фотосенсибилизатора Аласенс[◆] (ФГУ «Ниопик») в виде 20% мази.

Метод флуоресцентной диагностики с применением 20% мази Аласенс[◆] позволяет четко выявлять фокусы поражения и скрытые очаги дистрофических изменений и начальных форм рака вульвы, определять невидимые глазом их границы, с большей достоверностью выбирать место биопсии для морфологического исследования. После того как начинается возбуждение фотосенсибилизатора с помощью светового излучения определенной длины волны, он начинает флуоресцировать красно-оранжевым светом при возбуждении его темно-синим, позволяя выявить флуоресцентный контраст между опухолью, обладающей красной флуоресценцией, и окружающей здоровой тканью. На этом именно и основан принцип флуоресцентной диагностики опухолевых и предраковых поражений с помощью 5-аминолевулиновой кислоты, которая в настоящее время остается наиболее перспективным направлением флуоресцентной диагностики. Кроме высокой флуоресцентной контрастности, к преимуществам данного метода можно отнести возможность как системного введения 5-аминолевулиновой кислоты приемом внутрь, так и местного путем инстилляции раствора в просвет полового органа, ингаляции, маевой аппликации.

Обязательные исследования

Врачебный гинекологический осмотр.

Визуальный осмотр с применением лупы.

Вульвоскопия. Расширенная вульвоскопия с использованием кольпоскопа и проведением пробы Шиллера.

Выявление ВПЧ методом полимеразной цепной реакции с ДНК-типированием.

Цитологическое исследование.

Флуоресцентная диагностика с 20% мазью Аласенс[◆] с биопсией «светящихся» очагов с морфологическим исследованием.

Если флуоресцентная диагностика не проводится, то заключительный этап — биопсия вульвы с морфологическим исследованием.

При выявлении рака вульвы применяются **дополнительные методы обследования**.

КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием для выявления метастатического поражения лимфатических узлов.

Рентгенография органов грудной клетки.

Цистоскопия и ректороманоскопия при местнораспространенных стадиях рака вульвы.

Радиоизотопное сканирование костей (для определения отдаленных метастазов).

Течение заболевания

Наиболее агрессивным течением отличаются опухоли с локализацией в области клитора. Обильное кровоснабжение и особенности лимфооттока обуславливают быстрое прогрессирование и раннее метастазирование в пахово-бедренные и подвздошные лимфатические узлы. Изолированные гематогенные метастазы (без поражения лимфатических узлов) возникают в основном при раке клитора.

Опухоли, ограниченные малыми половыми губами, имеют наиболее благоприятное течение.

Рак вульвы с локализацией в области больших половых губ развивается наиболее часто (до 60%) и по клиническому течению занимает промежуточное место между раком клитора и раком малых половых губ.

Рак бартолиновой железы встречается крайне редко, до 1% случаев.

По характеру роста выделяют экзофитную, эндофитную и инфильтративно-отечную формы опухоли. Чаще наблюдают экзофитную форму рака вульвы. Наиболее неблагоприятно протекает инфильтративно-отечная форма.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Характерная черта рака вульвы — мультифокальность очагов малигнизации.

Пути метастазирования

Рак вульвы метастазирует преимущественно лимфогенным путем.

Первый этап — пахово-бедренные лимфоузлы.

Второй этап — подвздошные лимфатические узлы, чаще поражаются наружные подвздошные и запирательные.

Третий этап — общие подвздошные лимфатические узлы.

Частота метастазирования в пахово-бедренные лимфатические узлы в основном зависит от размеров опухоли. При

опухоли диаметром до 1 см поражение выявляют у 5% больных, а при диаметре опухоли до 4 см и более — у 30–50%.

Поражение тазовых лимфатических узлов возникает в среднем у 5% больных.

Гематогенные метастазы развиваются крайне редко.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику при раке вульвы проводят со следующими заболеваниями: воспалительными; венерическими; язвами; дерматомикозами; дерматозами; пигментными и вирусными заболеваниями; атрофическими и склеротическими процессами; доброкачественными опухолями.

Лечение

Общими принципами тактики ведения больных раком вульвы являются:

хирургическое лечение;

комбинированное (хирургическое и лучевое) лечение;

индивидуальный подход (сочетание лучевых, лекарственных и хирургических методик) при IV стадии и рецидивах заболевания;

лучевая терапия (как самостоятельный метод лечения, так и в сочетании с химиотерапией), только в случаях абсолютных противопоказаний к хирургическому вмешательству;

ФДТ.

Лечение плоскоклеточного рака вульвы 0 стадии (TisN0M0)

Широкое локальное иссечение на расстоянии 0,5–1,0 см от края поражения, лечение лазером или их комбинация.

Простая (кожная) вульвэктомия с/без пересадки лоскута ткани.

Аппликационная химиотерапия фторурацилом (5% мазь).

ФДТ с 20% мазью Аласенс[®] и другими фотосенсибилизаторами.

Лечение плоскоклеточного рака вульвы IA стадии (T1aN0M0)

Для **микроинвазивного** рака (диаметр опухоли ≤2 см и стромальная инвазия ≤1 мм) показано широкое иссечение без пахово-бедренной лимфаденэктомии при отсутствии тяжелой диффузной дистрофии вульвы. Клинически линия разреза должна проходить не менее 1 см (до 2 см) от визуально определяемого края опухоли по всей ее окружности, что соответствует морфологическому ответу >8 мм.

Прямыми показаниями к простой (кожной) вульвэктомии без паховой лимфаденэктомии являются: мультифокальное поражение, развитие опухоли на фоне дистрофических изменений всей поверхности вульвы.

Лучевая терапия как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому лечению.

Лечение плоскоклеточного рака вульвы IB стадии (T1bN0M0)

Если размер опухоли менее 4 см, выполняется радикальная (геми-) вульвэктомия с биопсией сторожевых лимфатических узлов. При обнаружении метастазов рекомендуется выполнение пахово-бедренной лимфаденэктомии. Клинически линия разреза должна проходить не менее 1 см (до 2 см) от визуально определяемого края опухоли по всей ее окружности, что соответствует морфологическому ответу >8 мм.

При латеральном поражении (≥1 см от средней линии) возможно выполнение биопсии сторожевых лимфатических узлов на стороне поражения. При обнаружении метастазов рекомендуется односторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия.

При центральном поражении (в пределах 1 см от средней линии) необходимо выполнение двусторонней биопсии сторожевых лимфатических узлов. При обнаружении метастазов рекомендуется двусторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия.

Радикальная вульвэктомия с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией. Травматичность этих операций может быть уменьшена вследствие изолированного удаления паховых лимфатических узлов.

Лучевая терапия с облучением паховых лимфатических узлов при N0 клинической стадии является альтернативой паховой лимфаденэктомии для женщин, которые отказываются или имеют медицинские противопоказания для ее проведения.

Для тех пациенток, которым невозможно проведение радикальной вульвэктомии из-за локализации или распространенности опухолевого процесса и сопутствующей патологии, проводится лучевая терапия по радикальной программе.

Лечение плоскоклеточного рака вульвы II стадии (T2N0M0)

Распространение опухоли на нижнюю треть уретры и/или влагалища, или анальное кольцо предполагает либо выполнение комбинированных операций, либо сочетание химиолучевой терапии с хирургическими вмешательствами.

Возможно выполнение предоперационной химио- или химиолучевой терапии для повышения резектабельности опухоли и уменьшения размеров оперативного вмешательства.

Возможно выполнение радикального локального иссечения или вульвэктомии с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией. Клинически линия разреза должна проходить не менее 1 см (до 2 см) от визуально определяемого края опухоли по всей ее окружности, что соответствует морфологическому ответу >8 мм.

При распространении опухоли на нижнюю треть уретры и/или влагалища рекомендуется выполнение комбинированного вида хирургического вмешательства с дистальной уретерэктомией и/или дистальной вагинэктомией.

При распространении опухоли на анальное кольцо рекомендуется лечение как при IV стадии.

Послеоперационная (**на зону вульвы**) лучевая или химиолучевая терапия рассматривается в следующих случаях:

размер опухоли >4 см;

линия разреза <8 мм;

лимфоваскулярное распространение;

при стромальной инвазии опухоли более 5 мм.

Послеоперационная (**на зоны регионарных и наружных подвздошных лимфатических узлов**) лучевая или химиолучевая терапия рассматривается в следующих случаях:

макроскопические метастазы в регионарных лимфатических узлах;

более двух микроскопических метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Для пациенток, которым невозможно проведение хирургического вмешательства из-за сопутствующих заболеваний или распространенности процесса, альтернативный метод лечения — лучевая терапия по радикальной программе.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Лечение плоскоклеточного рака вульвы III стадии (T1, T2; N1a, N1b; M0), (T1, T2; N2a, N2b; M0)

Неoadъювантная химио- или химиолучевая терапия и хирургическое удаление остаточной опухоли.

При распространении опухоли на нижнюю треть уретры и/или влагалища рекомендуется выполнение комбинированного вида хирургического вмешательства: радикальная вульвэктомия, пахово-бедренная лимфаденэктомия с дистальной уретерэктомией и/или дистальной вагинэктомией; послеоперационная химиолучевая терапия.

При распространении опухоли на анальное кольцо рекомендуется лечение как при IV стадии.

Лечение плоскоклеточного рака вульвы IVA стадии (T1, T2; N3; M0), (T3; N любая; M0)

Лучевая терапия.

Комплексное лечение: сверхрадикальные операции в сочетании с химиолучевым лечением (цисплатин — 40 мг/м² 1 раз в неделю) в неoadъювантном и/или адъювантном режиме.

Неoadъювантная химиотерапия с последующим хирургическим вмешательством или лучевой терапией.

Лечение плоскоклеточного рака вульвы IVB стадии (T любая; N любая; M1) (отдаленные метастазы)

По индивидуальной программе химиолучевая терапия.

По индивидуальной программе химиотерапия с паллиативной целью.

Лучевая терапия

Лучевая терапия рекомендуется при лечении плоскоклеточного рака вульвы в адъювантном режиме или в качестве самостоятельного метода при абсолютных противопоказаниях к операции в связи с некомпенсированными сопутствующими заболеваниями или при распространенных формах основного заболевания, при метастатических/рецидивирующих формах заболевания или как паллиативная терапия.

Лучевую терапию в послеоперационном периоде следует начинать не позднее 6–8 нед.

Применяемый вид технического оснащения и подводимые дозы при лучевой терапии имеют большое значение в достижении адекватного локального контроля при минимальном лучевом повреждении окружающих нормальных тканей.

Дистанционная лучевая терапия проводится на область вульвы и/или зоны регионарного метастазирования: пахово-бедренные, наружные и внутренние подвздошные области.

Контактная лучевая терапия (брахитерапия) как локальный метод облучения проводится на область первичного очага (опухоль вульвы) на втором этапе при самостоятельной сочетанной лучевой терапии.

Брахитерапия реализуется на аппаратах для контактной лучевой терапии по технологии remote afterloading (автоматизированное последовательное введение эндостатов и источников излучения высокой активности). Выбор способа контактной лучевой терапии (внутриканальной, внутриполостной и аппликационный) зависит от объема остаточной опухоли и ее расположения относительно анатомических структур, технических возможностей метода.

Для индивидуализации медицинских технологий лучевой терапии целесообразно подразделение по анатомической локализации первичной опухоли вульвы (рис. 19.1, см. на сайте <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453292-PRIL.html>).

Внутриканальная гамма-терапия рекомендуется при раке вульвы без распространения опухоли на соседние структуры, а также при распространении опухоли на кожу промежности и преддверие влагалища. По результатам клинического исследования и методов медицинской визуализации (КТ, МРТ, УЗИ) измеряются линейные размеры и объем опухоли, определяются форма роста и локализация.

Дистанционная лучевая терапия проводится в режиме классического ежедневного фракционирования РОД 2 Гр (принятой в России) 5 раз в неделю. Перерывы во время курса лечения должны быть минимальны. Важным моментом является подведение максимальных доз с использованием 3D-конформного облучения или технологии IMRT до СОД 50 Гр при адъювантном виде лечения и до 60–64 Гр при самостоятельной лучевой терапии. В ряде случаев при наличии больших размеров регионарных лимфатических узлов возможно подведение локального буста до СОД 70 Гр. Благодаря 3D-технологиям планирования конформной дистанционной лучевой терапии стало возможным ее проведение с укрупнением фракций (РОД 2,5–3,0 Гр) и сокращением продолжительности курса при пролиферативных формах роста опухоли вульвы.

При поверхностной локализации опухолевого поражения вульвы возможно применение дистанционного облучения электронами; купирование проявлений лучевой реакции на фоне дистанционного облучения, а также в случае химиолучевой терапии (диарея, цистит, местная воспалительная кожная реакция и слизистый) проводится с помощью противовоспалительной симптоматической терапии (в том числе уход за кожей и слизистой половых губ). Это дает возможность избежать перерывов в лечении.

Дистанционная лучевая терапия

3D-конформное облучение (трех-четырёхпольное облучение)

Проведение топометрической подготовки проводится с КТ/МРТ-исследованием после предварительного клинического осмотра больной, оконтуривание CTV, PTV, пахово-бедренных, подвздошных лимфатических узлов, а также органов риска (мочевой пузырь, прямая кишка, кишечник). Возможно использовать кожные рентгеноконтрастные маркеры при проведении симуляции с целью отметки необходимых ориентиров для планирования объема-мишени. Верхняя граница поля должна быть не ниже середины крестцово-подвздошного сочленения или не выше границ L₄/L₅ при отсутствии поражения тазовых лимфатических узлов. В случае поражения тазовых лимфатических узлов верхняя граница поля должна быть на 5 см выше от метастатически пораженного узла. Верхняя граница поля должна проходить по горизонтали на уровне передней нижней подвздошной ости так, чтобы в объем облучения входили пахово-бедренные лимфатические узлы. Боковая граница поля — это вертикальная линия от передней нижней подвздошной ости. Для хорошего охвата паховых лимфатических узлов переднебоковая граница должна проходить параллельно паховой складке и ниже должна достаточно охватывать пахово-бедренные лимфатические узлы по межвертельной линии бедренной кости. Нижняя граница поля облучения должна быть ниже по крайней мере на 2 см от наиболее дистальной части вульвы. Следует избегать лучевой нагрузки на головку и шейку бедренной кости.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Технология IMRT

После проведения топометрической подготовки больной проводится оконтуривание объема мишени. Любой опухолевый объем вульвы обводится как GTV и включает в себя визуализируемый или пальпируемый объем инфильтрации опухолевого процесса влагалищной трубки.

CTV1 включает в себя GTV или удаленное ложе опухоли, прилегающую кожу, подкожную клетчатку, слизистую оболочку, исключая кости. CTV2 включает тазовые и билатеральные пахово-бедренные лимфатические узлы. Тазовые лимфатические узлы (общие подвздошные, наружные и внутренние подвздошные) обводятся, включая сосуды, на ширину 7 мм. Пресакральная область включается в объем в случае перехода инфильтрации на влагалище на 1 см

кпереди от S₁–S₂. У пациентов с переходом инфильтрации на ампулярную часть/прямую кишку регионарные периректальные лимфатические узлы входят в объем.

Пахово-бедренные лимфатические узлы включаются в общий объем с окружающими сосудами до 1,0–1,5 см (исключая кости, мышцы и кожу), также как и любые визуализируемые узлы в клетчатке мягких тканей.

PTV1 – CTV1 + 10 мм.

PTV2 – CTV2 + 7 мм.

Финальный PTV составляет сумму PTV1 и PTV2 и может быть сокращен с поверхности кожи в области пахово-бедренной складки.

Органы риска — оконтуривание петель тонкого кишечника, прямой кишки, ануса, мочевого пузыря, костный мозг (крестцовая кость, копчик, тело L₅, вертлужная впадина, проксимальная часть бедренной кости), головка бедренной кости.

При местнораспространенных формах рака вульвы или остаточных опухолях могут быть привлечены возможности радиомодификации в виде локальной гипертермии или ФДТ на оптоволоконных лазерных аппаратах, химиопрепаратов и ион-акцепторных соединений.

Химиотерапия

Химиотерапия может быть проведена **в неоадьювантном режиме** (2–3 курса) или **в адьювантном режиме** (1-я и последующие линии; 6 курсов или до прогрессирования).

Возможные схемы лечения:

цисплатин 50 мг/м² 1 раз в 21 день до 6 курсов;

цисплатин 50 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил 500 мг/м² в 1–3-й дни с интервалом в 21 день до 6 курсов;

паклитаксел 175 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день с интервалом 3 нед;

паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 5–6 в 1-й день с интервалом 3 нед;

цисплатин 50 мг/м² в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й, 8-й дни с интервалом 3 нед;

кселода 2500 мг/м² в сутки в 1–14-й дни с интервалом 3 нед.

В настоящее время при распространенном плоскоклеточном раке вульвы проводится лучевая терапия с платиносодержащей сенсибилизирующей химиотерапией, как при плоскоклеточном раке шейки матки, например цисплатин 40 мг/м² 1 раз в неделю; химиотерапия, схожая с режимами, используемыми при раке шейки матки.

Лечение рецидивов плоскоклеточного рака вульвы

Рецидивы, местные и отдаленные, более чем в 80% случаев развиваются в первые 2 года после лечения, поэтому в этот период требуется тщательное наблюдение. При обнаружении рецидива опухоли вульвы лечение зависит от ее расположения, размеров и проведенной первичной терапии. При ограниченных поражениях проводят лазерную и ножевую экцизию, ФДТ, брахитерапию, при значительном поражении — паллиативную лучевую терапию.

Хирургическое вмешательство с/без лучевой терапии при локальных рецидивах.

Радикальная вульвэктомия и эвисцерация органов малого таза.

Химиолучевое лечение с/без оперативного лечения.

Незначительному проценту больных с операбельным поражением подвздошных лимфатических узлов возможно проведение радикальной лимфаденэктомии с последующей лучевой терапией.

Химиотерапия с паллиативной целью.

Выживаемость

Выживаемость при раке вульвы, как и при других видах злокачественных новообразований, напрямую зависит от распространенности заболевания на момент установки диагноза и вида лечения. При I–II стадии пятилетняя выживаемость составляет 87–90%, при всех стадиях — 75%. Независимо от стадии, выживаемость снижается до 66% при вовлечении лимфатических узлов в опухолевый процесс. У больных с поражением лимфатических узлов и размере первичной опухоли 2 см выживаемость составила 62%, при размере более 2 см — 43%. Выживаемость при вовлечении тазовых лимфатических узлов низкая, только 20% больных с метастазами в глубокие тазовые лимфатические узлы живут более 5 лет.

Список литературы

1. Аполихина И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. С. 112.
2. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Киселев В.И. и др. Рак вульвы: этиопатогенетическая концепция. М.: Молодая гвардия, 2006. 192 с.
3. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Димитрейд График Групп, 2008. С. 208.
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. С. 542.
5. Дисаи Ф.Дж., Крисман У.Т. Клиническая онкогинекология: пер. с англ. М.: Рид Элсивер, 2011. Т. 1. С. 316.
6. Жаров А.В., Важенин А.В. Оптимизация лечения больных раком вульвы. Челябинск: Типография ЧТЗ, 2005. С. 132.
7. Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища: пер. с англ. М.: БИНОМ, 2009. С. 548.
- Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии
8. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных плоскоклеточным раком вульвы. Ассоциация онкологов России. М., 2014. 20 с.
9. Манухин И.Б., Кондриков Н.И., Крапошина Т.П. Заболевания наружных половых органов: руководство для врачей. М.: МИА, 2002. 302 с.
10. Хашукоева А.З., Отдельнова О.Б., Купеева Е.С. Фотодинамическая терапия дистрофических заболеваний вульвы в сочетании с папилломавирусной инфекцией // Лечение и профилактика. 2012. № 4. С. 78–80.
11. Урманчеева А.Ф., Тюляндин С.А., Моисеенко В.М. Практическая онкогинекология: избранные лекции. СПб.: Центр ТОММ, 2008. С. 400.
12. Черенков В.Г., Александрова И.В., Шпенкова А.А. Рак вульвы: патогенетические варианты, диагностика, лечение, пластические операции // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. № 4. С. 78–85.
13. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Соколов В.В., Чулкова Е.А. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы // Практическая онкология. 2006. Т. 7. № 4. С. 197–204.
14. Уилкинсон Э.Дж., Стоун К.И. Заболевание вульвы. Клиническое руководство: пер. с англ. М.: БИНОМ, 2009. С. 248.
15. Bornstein J., Bogliatto F., Haefner H. et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions // J Low Genit Tract Dis. 2016. Vol. 20. P. 11–14.
16. de Witte C.J., van de Sande A.J., van Beekhuizen H.J. et al. Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: a review // Gynecol Oncol. 2015, Nov. Vol. 139. N. 2. P. 377–384.
17. Del Pino M., Rodriguez-Carunchio L., Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. Histopathology. 2013. Vol. 62. N. 1. P. 161–175.

18. Foster D.C. Vulvar Disease // Obstetrics &Gynecology. 2002. Vol. 100 N. 1. P. 145–163.
19. Stehman F.B., Look K.Y. Carcinoma of the vulva // Obstetrics &Gynecology. 2006. Vol. 7. N. 3. P. 719–733.
20. ACOG Committee Opinion No.509: Management of vulvar intraepithelial neoplasia // Obstet Gynecol. 2011, Nov. Vol. 118. N. 5. P. 1192–1194.
21. Jeevarajan S., Duraipandian A., Kottayasamy Seenivasagam R. et al. Treatment Outcome of Carcinoma Vulva Ten — Year Experience from a Tertiary Cancer Centre in South India // Int J Surg Oncol. 2017. 7161437 (PubMed).
22. Van de Nieuwenhof H.P., van Kempen L.C.L.T., de Hullu J.A. The Etiologic Role of HPV in Vulvar Squamous Cell Carcinoma Fine Tuned // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009, Vol. 18. N. 7. P. 2061–2067.
23. Kosary C.L. National Cancer Institute, SEER Program. 1988–2001. Bethesda: National cancer Institute; 2007. Cancer of Vulva. P. 147–154.
24. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S. et al., ed. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. P. 229–253.
25. Siegler E., Segev Y., Mackuli L. et al. Vulvar and Vaginal Cancer, Vulvar Intraepithelial Neoplasia 3 and Vaginal Intraepithelial Neoplasia 3: Experience of a Referral Institute // Isr Med Assoc J. 2016, May. Vol. 18. N. 5. P. 286–289.
26. Rajaram S., Gupta B. Management of Vulvar Cancer // Reviews on Recent Clinical Trials. 2015. Vol. 10. Issue 4. P. 282–288.
27. Yang E.J., Kong C.S., Longacre T.A. Vulvar and Anal Intraepithelial Neoplasia: Terminology, Diagnosis, and Ancillary Studies. Adv Anat.Pathol. 2017, May. Vol. 24. N. 3. P. 136–150.
28. Yutaka U., Takayuki E., Toshihiro K. Two Distinct Pathways of Development of Squamous Cell Carcinoma of the Vulva // Skin Cancer J. 2011. P. 34–41.
29. Wallbillich J.J., Rhodes H.E., Milbourne A.M. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence // Gynecol Oncol. 2012. Vol. 127. N. 2. P. 312–315.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Глава 20. Реконструктивно-пластические операции при раке вульвы

А.В. Жаров

Большой размер первичного очага нередко служит сдерживающим фактором для радикального иссечения опухоли с соблюдением принципов зональности и футлярности. Боязнь невозможности адекватного закрытия раневого дефекта и осложнений, связанных с широким иссечением, заставляет хирурга сокращать объем удаляемых тканей, что ведет к неизлеченности процесса и ранним рецидивам заболевания. Использование пластических операций позволяет выполнить оптимальное удаление первичного очага с адекватным закрытием раневого дефекта.

Даже стандартные операции сопровождаются большим числом ранних и поздних послеоперационных осложнений. Фасциально-футлярное удаление наружных половых органов приводит к образованию обширного раневого дефекта, устранение которого составляет нелегкую хирургическую задачу. Дефицит тканей при ушивании раны приводит к чрезмерному натяжению кожи в проекции наложенных швов, что ведет к нарушению кровоснабжения, которое усугубляется послеоперационным отеком тканей. Выделения из влагалища, акт дефекации и мочеиспускание способствуют инфицированию области послеоперационной раны, что приводит к нагноению с образованием обширных раневых дефектов. Заживление идет вторичным натяжением в течение длительного времени. Частым исходом нагноения является грубое рубцевание тканей с плохими функциональными результатами лечения. Рубцы в области вульвы и промежности вызывают дискомфорт, боли, дизурические явления, диспареунию. Пластические операции в подавляющем большинстве случаев позволяют избежать грубых функциональных нарушений со стороны рядом расположенных органов за счет устранения дефицита тканей.

Сформированная при пластике неовульва создает удовлетворительный косметический эффект.

Обширные резекции вульвы также сопровождаются существенным дефицитом тканей после иссечения, что нередко ведет к негативным последствиям хирургического лечения и неудовлетворительным косметическим результатам. Особую актуальность эта проблема приобретает при лечении больных с местнораспространенными формами рака вульвы и рецидивами заболевания, когда

опухоль находится в непосредственной близости или распространяется на уретру и/или влагалище, кожу промежности, прямую кишку. Выполнение комбинированных операций в данной ситуации ведет к еще большему числу послеоперационных осложнений, связанных с нагноением раны и образованием грубых рубцов.

С целью уменьшения негативных последствий хирургического лечения, возникающих после стандартных (типовых) операций, используются различные способы пластики тканевого дефекта. В зависимости от вида хирургического вмешательства и используемой реконструктивно-пластической операции выделяются следующие основные варианты операций.

1. Простая вульвэктомия с пластикой перемещенными кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задних поверхностей бедер.

2. Обширные резекции вульвы:

а) передняя гемивульвэктомия с пластикой перемещенными кожно-фасциальными предлобково-гипогастральными лоскутами на ножке;

б) задняя гемивульвэктомия с пластикой перемещенными параллельными ягодично-бедренными кожными лоскутами на ножке;

в) латеральная гемивульвэктомия с пластикой перемещенным кожно-фасциальным лоскутом на ножке с задней поверхности бедра.

Указанные операции могут выполняться с резекцией рядом расположенных анатомических структур (влагалище, уретра) и лимфаденэктомией.

В клинической практике при лечении больных со злокачественными опухолями вульвы чаще всего выполняется оперативное вмешательство, предусматривающее полное удаление наружных половых органов. Для закрытия образовавшегося тканевого дефекта используются кожно-фасциальные лоскуты с задних поверхностей бедер.

Простая вульвэктомия с пластикой перемещенными кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задних поверхностей бедер

Этот способ может быть применен как при стандартной, так и при комбинированной вульвэктомии. Для закрытия раны в области вульвы используются кожно-фасциальные лоскуты с задних поверхностей бедер. В этом месте на бедре всегда имеется достаточное количество тканей, которые можно использовать для пластики без негативных последствий после операции.

Кровоснабжение лоскутов происходит за счет:

- 1) нижней прямокишечной артерии и артерии промежности, которые являются ветвями внутренней срамной артерии из системы внутренностных ветвей внутренней подвздошной артерии;
- 2) нижней ягодичной артерии, являющейся пристеночной ветвью внутренней подвздошной артерии;
- 3) поверхностных ветвей медиальной артерии, окружающей бедренную кость, берущей начало из глубокой артерии бедра.

Основной принцип при укрытии раны состоит в следующем: **рана, образовавшаяся после фасциально-футлярного иссечения наружных половых органов, должна быть укрыта адекватными кожно-**

фасциальными лоскутами. Под понятием адекватности понимается такое формирование лоскута, когда риск ранних и поздних послеоперационных осложнений минимизирован. Для этого при формировании лоскутов должны соблюдаться следующие основные правила:

- 1) длина лоскута не должна превышать ширину его основания более чем в два раза;
- 2) начинается формироваться лоскут перпендикулярно ране после вульвэктомии;
- 3) заканчивается формирование лоскута строго у ягодичной складки;
- 4) при формировании лоскута подкожная жировая клетчатка рассекается вертикально до широкой фасции бедра, после чего последняя рассекается по контуру формируемого лоскута и лоскут легко отделяется от подлежащих мышц. Придерживаясь основного принципа и правил формирования лоскута, достигаются оптимальные косметические и функциональные результаты пластики.

Методика операции

Кожа рассекается скальпелем как при удалении препарата, так и при формировании лоскутов, ткани преддверия влагалища и парауретральной зоны — электроножом. Подкожная жировая клетчатка мобилизуется также с помощью электроножа. Наружный контур разреза начинается у лонного сочленения выше клитора на 1–2 см, широко окаймляет большие половые губы. При стандартной вульвэктомии линии разрезов соединяются в области задней спайки. При распространении фонового процесса на промежность и перианальную область наружный контур разреза продолжается на перианальную зону с обеих сторон в виде клиньев и участки пораженных тканей присоединяются к препарату. Далее разрез продолжается по переднему полукольцу кожи анального канала, соединяя левый и правый контуры разреза. Внутренний контур разреза овально окружает преддверие влагалища и заканчивается на 2–5 мм выше наружного отверстия мочеиспускательного канала. Подкожная жировая клетчатка рассекается до поверхностной фасции промежности, и пораженные ткани удаляются вдоль мышц тазового дна от периферии к центру. Мобилизованный блок остается фиксированным на ножках клитора. Ножки клитора отсекаются и прошиваются викрилом. Проводится дополнительный гемостаз. Первоначально узловые швы накладываются на клиновидно-иссеченные участки кожи вокруг ануса. Затем задняя стенка влагалища последовательно подшивается к остаткам кожи промежности вдоль переднего полукольца ануса, боковые стенки влагалища к коже ягодичных областей до уровня уретры.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Следующим этапом формируются кожно-фасциальные лоскуты с задних поверхностей бедер. Передний контур разреза формируемого лоскута начинается строго перпендикулярно ране после вульвэктомии. Формируется лоскут в виде лепестка, а задний контур разреза заканчивается у ягодичной складки. Лоскуты формируются с помощью скальпеля строго по правилам, описанным выше. Гемостаз проводится электроножом. Следующим этапом накладывается прочный шов по Донати на кожу у основания раны, где начинал формироваться кожно-фасциальный лоскут. Это позволяет сократить рану в месте забора лоскута и легче ее ушить, а лоскут легко перемещается в рану после вульвэктомии и заполняет ее. Верхушка лоскута фиксируется узловыми швами к коже лобка, латеральный край — к генито-фemorальной складке до места наложения шва по Донати. Подкожная жировая клетчатка при этом не ушивается. Швы накладываются только на кожу с захватом ее не более 2–3 мм. Данная методика подшивания кожного лоскута минимально нарушает его кровоснабжение и позволяет избежать краевых некрозов. Места забора лоскутов ушиваются наглухо. Прежде чем сшивать лоскуты по средней линии, через два дополнительных разреза на коже лобка под них подводятся трубки для вакуум-дренирования, которые удаляют через 6–8 дней.

В ряде случаев при дренировании можно обойтись резиновыми дренажами, подведенными под лоскуты, по средней линии между ними, которые удаляют на 3–4-й день. Затем накладываются три провизорных шва на надкостницу в проекции лонного сочленения между медиальными краями лоскутов. После чего нитки от провизорных швов последовательно и параллельно подшиваются к свободному медиальному краю правого и левого лоскутов и края лоскутов фиксируются к надкостнице, формируя искусственную половую щель. В мочевого пузырь вводится катетер, который удаляется на 7–8-й день. Постельный режим длится 7–9 сут. Швы снимаются на 10–12-й день. Сидеть не разрешается в течение 3 нед.

У молодых женщин можно выполнять субтотальную резекцию вульвы с оставлением клитора. Такая операция проводится у пациенток без вовлечения в патологический процесс передней трети вульвы. Операция проводится идентично вышеописанной, но ткани в проекции клитора не иссекаются, к ним подшиваются перемещенные кожно-фасциальные лоскуты.

Основные ошибки при пластическом этапе операции

1. При формировании лоскут отсепаровывается не от подлежащих мышц, а по жировой клетчатке между кожей и широкой фасцией бедра. В данном тканевом пласте проходят веточки нижней прямокишечной артерии, нижней ягодичной артерии и артерии промежности, что ведет к их повреждению и возникновению краевых некрозов лоскутов.
2. Длина лоскута превышает в два раза или более ширину его основания. В данной ситуации длины сосудистых веточек не хватает для полноценного питания лоскута по всей его протяженности, и неминуемо возникают краевые некрозы лоскутов в области их верхушки.
3. Лоскут формируется под углом к ране после вульвэктомии менее 90°. Чем острее угол, тем выше риск краевых некрозов, возникающих в области верхушки и медиального края лоскута. Некрозы в данной ситуации возникают за счет изменения характера кровоснабжения. Артериальный лоскут становится простым кожным лоскутом, что существенно ухудшает его кровоснабжение в дистальных отделах.
4. Разрез не доходит до ягодичной складки. В этой ситуации перемещение лоскута затруднено, образуется угол между его основанием и верхушкой, что приводит к излиянию влагалища даже при стандартной вульвэктомии и худшим косметическим результатам.
5. Для фиксации лоскута ушивается подкожная жировая клетчатка. Это приводит к передавливанию сосудистых веточек, проходящих в жировой клетчатке, питающих лоскут, что существенно усугубляет его кровоснабжение и способствует развитию краевых некрозов.

Для пластики раневого дефекта при хирургическом лечении рака вульвы предложены кожно-мышечные лоскуты. Чаще всего используется лоскут с включением ягодичной мышцы и мышцы, напрягающей широкую фасцию бедра. Следует отметить, что травматичность операции повышается, так как нарушается целостность мышц. Увеличивается длительность операции. Толщина этих лоскутов существенно больше, чем кожно-фасциального, что ведет к ряду негативных моментов после приживления лоскутов. Избыток тканей вызывает у больных дискомфорт в области вульвы, дизурические расстройства, диспареунию. Кроме того, нередко возникают трудности при закрытии раны в месте забора лоскутов, что ведет к дополнительным осложнениям.

Описанная методика закрытия тканевого дефекта позволяет успешно оперировать больных с обширными фоновыми процессами, местнораспространенными злокачественными новообразованиями и пациенток, которым ранее уже была выполнена вульвэктомия. В этих ситуациях требуется более широкое иссечение патологического очага с одномоментной резекцией рядом расположенных анатомических структур. На рис. 20.1, а, представлен рецидив рака Педжета после ранее выполненной вульвэктомии, трех курсов ФДТ и лучевой терапии. Рецидивная опухоль

распространяется на кожу лобка, ягодиц, бедер, доходит до уретры, влагалища и ануса. На рис. 20.1, б, в, видим рану после широкого иссечения опухоли с резекцией уретры и влагалища, с последующим ее закрытием перемещенными кожно-фасциальными лоскутами с задних поверхностей бедер. После такого широкого удаления тканей остается обширный раневой дефект, закрыть который без использования пластической операции невозможно.

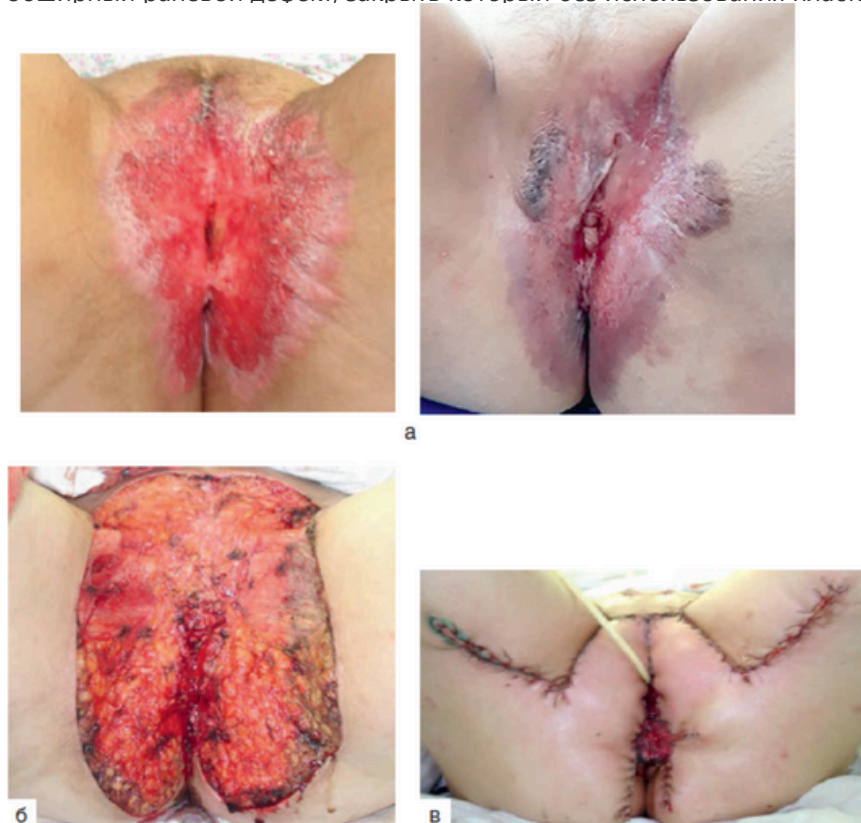


Рис. 20.1. Рецидив рака Педжета (а); б — рана после широкого иссечения; в — вид после реконструктивно-пластической операции

В подавляющем большинстве случаев при хирургическом лечении больных раком вульвы используется лимфаденэктомия. С одной стороны, лимфаденэктомия увеличивает частоту послеоперационных осложнений со стороны операции на первичном очаге. С другой стороны, фасциально-футлярное иссечение наружных половых органов, в свою очередь, увеличивает частоту нагноительных осложнений со стороны раны после лимфаденэктомии. Это заставляет хирурга уменьшать объем удаляемых тканей со стороны первичного очага и/или сокращать объем лимфаденэктомии либо проводить ее отсроченно, что негативно сказывается на выживаемости больных. Пластика первичного очага в совокупности с оптимально выбранным доступом при лимфаденэктомии позволяет существенно сократить число послеоперационных осложнений.

«Золотым стандартом» при хирургическом лечении больных раком вульвы является двусторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия с вульвэктомией. Оптимальной нужно признать операцию, при которой регионарные лимфатические узлы удаляются единым блоком с наружными половыми органами. Одномоментные операции с двусторонней лимфаденэктомией лучше выполнять с использованием дугообразного разреза с иссечением паховых складок. В этом есть свои серьезные преимущества. Не остается мостика между раной после вульвэктомии и лимфаденэктомией, что повышает радикализм операции. Нет риска некроза кожи оставленного мостика. Мобилизация тканей удобней и проходит быстрее, а заживление протекает более благополучно с лучшими функциональными и косметическими результатами лечения. Послеоперационный рубец располагается в проекции паховой складки, создавая минимальный дискомфорт для больной.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Одноблочная операция может предусматривать одностороннее удаление лимфатических узлов. Это возможно в двух ситуациях. В первой — у больных с выраженной сопутствующей патологией, когда метастатическое поражение лимфатических узлов доказано только с одной стороны. Выполнение двусторонней лимфаденэктомии у таких пациенток увеличивает риск операции в плане развития смертельных осложнений. При высоком риске развития метастазов с противоположной стороны контралатеральную лимфаденэктомию целесообразно выполнять через 2–4 мес после первой операции. Предпочтительный доступ для удаления контралатеральных лимфатических узлов — косопоперечный с иссечением веретенообразного участка кожи. Во второй ситуации односторонняя лимфаденэктомия возможна у больных с локализованным опухолевым процессом, когда опухоль расположена латерально от средней линии и риск поражения контралатеральных лимфатических узлов низкий.

Обширные резекции вульвы

В ряде случаев при хирургическом лечении больных с предраком и злокачественными опухолями вульвы используются обширные резекции наружных половых органов. Простое ушивание краев раны у большинства пациенток сопровождается теми же негативными последствиями, что и при вульвэктомии. Во избежание ранних и поздних послеоперационных осложнений для закрытия тканевых дефектов должны использоваться реконструктивно-пластические операции. Основными противопоказаниями к выполнению обширных резекций вульвы являются склеротический лишай и множественные неопластические поражения вульвы, где методом хирургического лечения должна быть вульвэктомия.

Передняя гемивульвэктомия с пластикой перемещенными кожно-фасциальными предлобково-гипогастральными лоскутами на ножке

Этот способ используется при локализации патологического очага на передней половине вульвы. Зона иссечения и места забора лоскутов при передней гемивульвэктомии с закрытием дефекта перемещенными кожно-фасциальными предлобково-гипогастральными лоскутами на ножке представлена на рис. 20.2, а. Наружный контур разреза начинается у лонного сочленения на 1–2 см выше клитора, широко окаймляет большие половые губы до задней половины вульвы, затем разрез разворачивается в сторону влагалища, в зону иссечения попадает передняя треть

малых половых губ. Внутренний контур разреза идет вдоль преддверия влагалища, окаймляет наружное отверстие мочеиспускательного канала, отступая от него выше на 2–5 мм. При необходимости можно выполнить резекцию дистального отдела уретры и влагалища. Подкожная жировая клетчатка иссекается до поверхностной фасции промежности и надкостницы лобка. После мобилизации блока удаляемых тканей ножки клитора пересекаются и прошиваются викрилом. На следующем этапе операции выкраиваются предлобково-гипогастральные лоскуты. Питание лоскутов происходит за счет ветвей поверхностных надчревных артерий. Глубина разреза при формировании лоскута достигает апоневроза наружной косой мышцы живота и надкостницы лобка. Сформированные лоскуты перемещаются на рану после гемивульвэктомии и последовательно подшиваются к коже генито-фemorальной складки, большим и малым половым губам, преддверию влагалища и коже парауретральной области. Места забора лоскутов ушиваются наглухо. Для формирования половой щели изначально накладывается погружной кожно-надкостничный шов. Для этого по средней линии между основаниями лоскутов захватывается кожа и фиксируется узловым швом к надкостнице лонного сочленения. Затем накладываются швы между медиальными краями лоскутов, которые фиксируются к надкостнице и мышцам тазового дна. Для дренирования используют резиновые дренажи из перчаточной резины, которые вводятся между узловыми швами по усмотрению хирурга. Вид после операции схематично представлен на рис. 20.2, б. В мочевого пузыря вводится катетер на 7–8 дней. Дренажи удаляются на 3–5-й день после операции. Постельный режим длится 7 сут. Швы снимаются на 10–12-й день. Садиться разрешается через 3 нед после операции. На рис. 20.2, в, представлен вид через 10 дней после операции. Швы сняты, заживление первичным натяжением, имеется небольшой диастаз в месте стояния дренажей.

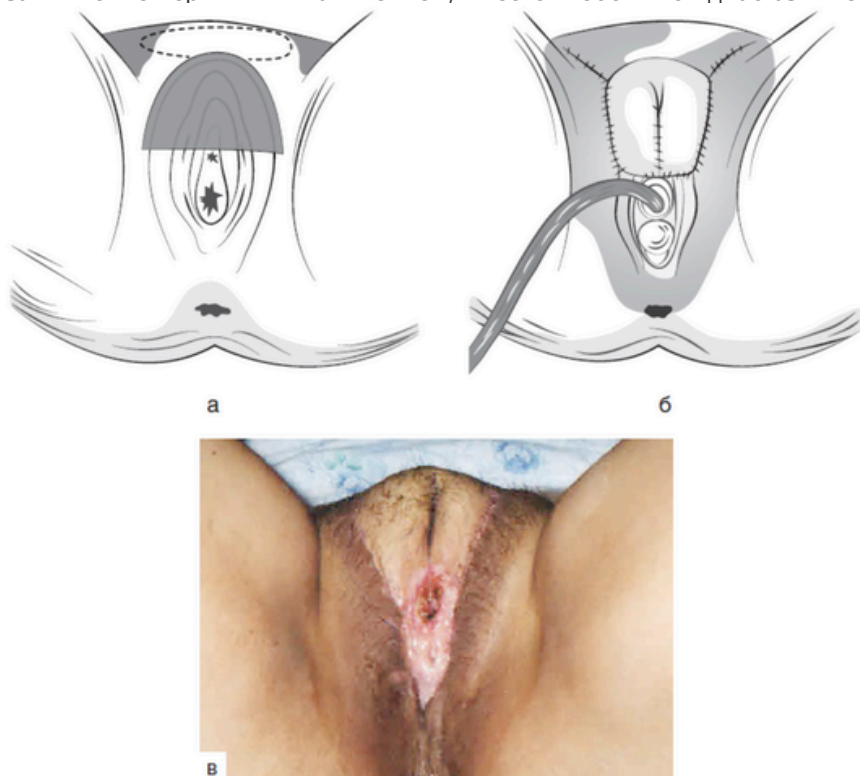


Рис. 20.2. Передняя гемивульвэктомия с закрытием дефекта перемещенными кожно-фасциальными предлобково-гипогастральными лоскутами на ножке: а — схема иссечения и места забора лоскутов; б — схематичный вид после операции; в — вид через 10 дней после операции. Швы сняты, имеется небольшой диастаз в месте стояния дренажей

Задняя гемивульвэктомия с пластикой перемещенными параллельными ягодично-бедренными кожными лоскутами на ножке

Этот способ используется при локализации патологического очага в задней трети вульвы и на промежности. Зона иссечения и места забора лоскутов при задней гемивульвэктомии с пластикой дефекта перемещенными ягодично-бедренными кожными лоскутами на ножке представлена на рис. 20.3, а. Наружный контур разреза начинается на границе передней и задней половины вульвы или несколько каудальней, при расположении патологического очага в задней трети вульвы, с рассечения кожи половых губ в поперечном направлении. Далее латеральные края разреза идут вдоль генито-фemorальной складки и соединяются в области промежности. При необходимости к препарату можно присоединять ткани перианальной области, продолжая разрезы кожи в виде клиньев вдоль ануса. Окаймляя переднее полукольцо ануса, разрезы соединяются непосредственно над ним. Внутренний контур разреза окаймляет преддверие влагалища, при необходимости производится резекция стенок влагалища. Подкожная жировая клетчатка иссекается до наружного сфинктера ануса и поверхностной фасции промежности. В перианальной области кожа иссекается с подкожной жировой клетчаткой от 0,5 до 1,5 см. Лоскуты для закрытия раневого дефекта выкраиваются с ягодичных областей и частично — с задних поверхностей бедер, параллельно иссекаемому блоку тканей вульвы. Кровоснабжение данного анатомического региона очень хорошее, а величина формируемых лоскутов небольшая, поэтому кожные лоскуты можно формировать с подлежащей жировой клетчаткой не более 0,5–1,0 см без угрозы их некроза. Питание лоскутов осуществляется за счет ветвей нижней прямокишечной и нижней ягодичной артерий. Перемещенные лоскуты последовательно подшиваются к коже перианальной области, влагалищу, половым губам. Места забора лоскутов ушиваются наглухо. Вид после операции схематично представлен на рис. 20.3, б. Для оттока раневого отделяемого под лоскуты вводятся резиновые выпускники, которые удаляются на 3-й день после операции. В мочевого пузыря вводится катетер на 7–8 дней. Постельный режим длится 7 сут. Швы снимаются на 10–12-й день. Садиться разрешается через 3 нед после оперативного вмешательства. На рис. 20.3, в, вид после завершения операции.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

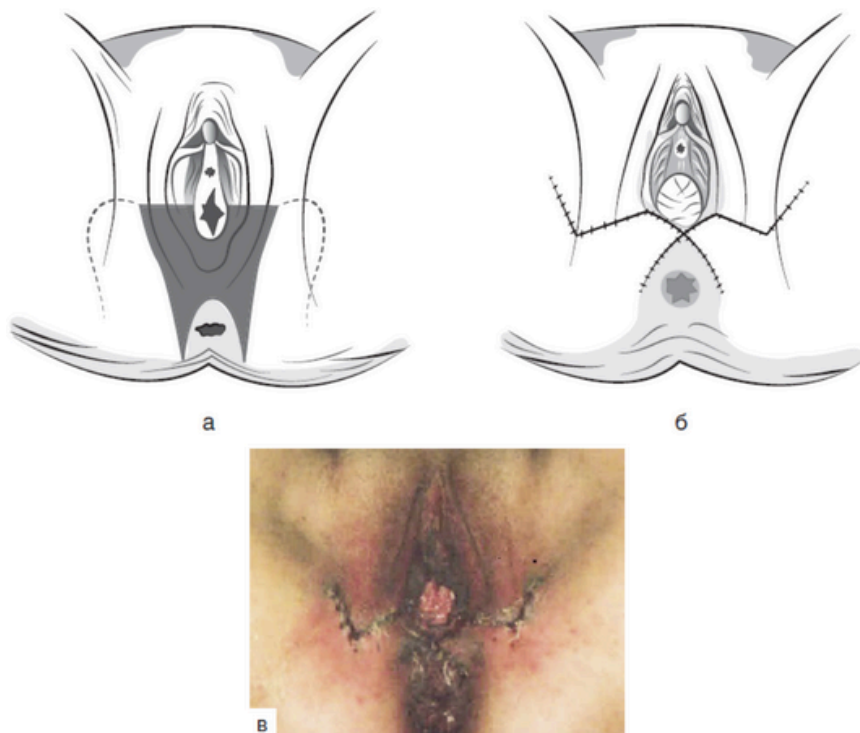


Рис. 20.3. Задняя гемивульвэктомия с пластикой дефекта перемещенными ягодично-бедренными кожными лоскутами на ножке: а — схема иссечения и места забора лоскутов; б — схематичный вид после операции; в — вид после завершения операции

Латеральная гемивульвэктомия с пластикой перемещенным кожно-фасциальным лоскутом на ножке с задней поверхности бедра

Указанный способ используется при локализации патологического очага на половых губах без перехода на срединные структуры. По своей сути и методике исполнения операция очень близка к вульвэктомии с пластикой кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задних поверхностей бедер, только выполняется в половинном объеме. Клитор может быть удален или оставлен в зависимости от расположения патологического очага. На этом же основании решается вопрос о необходимости резекции влагалища и уретры. Рекомендации по ведению послеоперационного периода такие же, как при вульвэктомии с пластикой.

Роль реконструктивно-пластических операций для уменьшения числа послеоперационных осложнений

Серьезной проблемой хирургического лечения злокачественных новообразований вульвы является высокая частота послеоперационных осложнений со стороны раны в области наружных половых органов. К наиболее часто встречаемым ранним послеоперационным осложнениям относятся нагноение и кровотечение из послеоперационной раны. Эти осложнения возникают в первые дни после операции и могут затягивать послеоперационный период до нескольких недель. Поздние послеоперационные осложнения возникают после заживления и связаны с грубыми рубцами в области вульвы и дефицитом мягких тканей. К ним относятся дизурические расстройства, стеноз влагалища, боли и дискомфорт в области вульвы. Использование реконструктивно-пластических операций существенным образом влияет на частоту послеоперационных осложнений и тяжесть их проявлений.

Ранние послеоперационные осложнения

Ранние послеоперационные осложнения несравнимо чаще встречаются у пациенток без пластики раневого дефекта. Наиболее частое осложнение — нагноение послеоперационной раны. В целом у больных без пластики раневого дефекта оно регистрировалось в 85,6% случаев, с использованием пластических операций — в 7,9% наблюдений, достоверность различий — $p < 0,001$.

Наименьшее число нагноительных осложнений было у пациенток с резекцией вульвы: у больных без пластики — в 46,7% случаев, с пластикой — нагноительных осложнений не наблюдали. Наибольшее число осложнений отмечено при одноклочных операциях, когда рана после лимфаденэктомии и вульвэктомии была единой. Так, при удалении регионарных лимфатических узлов единым блоком с вульвой без пластики нагноительные осложнения отмечены в 100% случаев, с пластикой — в 10,5% наблюдений. Отсутствие нагноительных осложнений при резекциях вульвы с пластикой объясняется меньшим объемом иссекаемых тканей, что уменьшало травматизм операции, и сравнительно небольшой величиной формируемых лоскутов, при этом риск их некрозов был минимален. При операциях большего объема использование перемещенных кожно-фасциальных лоскутов позволяло без труда закрывать образовавшиеся тканевые дефекты, устранялось натяжение тканей и нарушение кровообращения в краях раны, что способствовало заживлению первичным натяжением в короткие сроки. Кроме того, во избежание нагноения под лоскутами устанавливались трубки вакуум-дренажной системы для удаления экссудата, скопившегося под лоскутами. Для уменьшения подлоскутного пространства накладывали кожные швы между медиальными краями лоскутов выше уретры, которые фиксировали к надкостнице симфиза. Одновременно этим приемом достигался лучший косметический эффект, формировалась половая щель.

Кровотечение из послеоперационной раны, где выполнялось оперативное вмешательство без пластики, наблюдали у каждой четвертой пациентки с реконструктивно-пластическими операциями в 1,1% наблюдений. Это осложнение практически во всех случаях было следствием нагноения послеоперационной раны и возникало при отхождении лигатур и некрозов. Наблюдали и рецидивные кровотечения уже из гранулирующей раны вследствие травматизации грануляций при ходьбе. С использованием пластических операций данное осложнение возникло лишь у одной пациентки с сопутствующим ожирением и сахарным диабетом. Источник кровотечения — гранулирующийся диастаз в проекции задней спайки и промежности.

Редким осложнением у больных с пластикой перемещенными кожными лоскутами на ножке были их краевые некрозы, которые возникали в 6,8% случаев. Ширина некрозов колебалась от 0,5 до 2,0 см. Их возникновение обуславливало дополнительное продление послеоперационного нахождения в стационаре в среднем на 10 дней. Совершенствование техники формирования лоскутов позволило в последнее время снизить частоту краевых некрозов практически до нуля.

Используя описанные варианты закрытия раневого дефекта, удалось до минимума сократить число ранних послеоперационных осложнений. Клинические проявления осложнений были намного слабее и разрешались в более короткие сроки.

Поздние послеоперационные осложнения

Частота поздних послеоперационных осложнений напрямую зависела от частоты ранних. Поздние осложнения проявлялись клинической картиной анулярных стенозов, болями, дискомфортом в области вульвы и неудовлетворительными косметическими результатами. Обуславливали развитие отсроченных осложнений, во-первых, недостаток тканей после иссечения патологического очага, во-вторых, частые нагноительные осложнения с последующим грубым рубцеванием. Дизурические расстройства проявлялись стенозом дистального отдела уретры, сопровождаемым вялой струей мочи, разбрызгиванием мочи в разные стороны, отклонением струи в латеральные стороны. У пациенток без реконструкции вульвы частота данного осложнения достигала 71,1% случаев и колебалась от 20,0% при резекциях вульвы до 100% при одноклоночной вульвэктомии. Дизурические расстройства у больных после реконструктивно-пластических операций по сравнению с больными, у которых они не выполнялись, были не выражены и ограничивались отклонением струи мочи в латеральные стороны. В целом они отмечались в 13,6% наблюдений, достоверность различий — $p < 0,001$.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Стеноз влагалища был вторым серьезным осложнением, приводящим к дискомфорту при половой жизни или полной ее невозможности. По выраженности клинических проявлений стеноз влагалища подразделяется на три степени. Стеноз влагалища I степени проявлялся незначительным сужением преддверия влагалища, приводящим к дискомфорту при половой жизни. При гинекологическом исследовании осмотр в зеркалах затруднен. При стенозе влагалища II степени существенно нарушалась половая жизнь, что сопровождалось постоянным травмированием рубцов у входа во влагалище с последующим воспалением и выраженным болевым синдромом. При гинекологическом исследовании осмотр при помощи зеркал часто невозможен, но пальцевое влагалищное исследование при этом не затруднено. Клинические проявления стеноза влагалища III степени связаны с практически полным заращением входа во влагалище. Половая жизнь при этом невозможна. При гинекологическом исследовании осмотр в зеркалах и пальцевое исследование через влагалище невыполнимы.

Развитие стеноза влагалища у пациенток без реконструктивно-пластических операций наблюдали в 54,8% случаев. Практически у каждой второй больной развившийся стеноз влагалища имел II и III степени выраженности. У пациенток после пластических операций частота развития стенозов влагалища была существенно меньше и составляла 3,4% случаев, достоверность различий — $p < 0,001$. Клинические проявления стеноза влагалища у тех немногих больных, у которых он возник, соответствовал I степени.

Следующие нередко встречаемые осложнения — дискомфорт и боли в области вульвы. Дискомфорт проявлялся ощущением стягивания в области рубцов, которое усиливалось при ходьбе и в положении сидя. Боли были связаны с травматизацией грубых рубцов, образованием трещин и присоединением перифокального воспаления. У пациенток, прооперированных без пластических операций, частота этого осложнения составляла 71,1% случаев, с применением реконструктивно-пластических операций — 9,1% наблюдений. Достоверность различий — $p < 0,001$. У больных с использованием реконструктивно-пластических операций болевого синдрома не наблюдали. Клинические проявления ограничивались дискомфортом в области вульвы. В течение года рубцовая ткань в области швов размягчалась, и большая часть пациенток переставала предъявлять жалобы на дискомфорт.

Немаловажным аспектом оперативного лечения является сохранение внешнего вида органа. Во всех случаях хирургического лечения с применением пластических операций отмечены удовлетворительные косметические результаты. Однако хирургическое вмешательство без применения методов реконструктивно-пластических операций сопровождалось не только существенной частотой ранних послеоперационных осложнений, но и значительным числом поздних осложнений, включая обезображивание внешнего вида органа.

Таким образом, частота поздних послеоперационных осложнений у пациенток с использованием реконструктивно-пластических операций была существенно меньше, а их клинические проявления были намного слабее и не требовали хирургической коррекции.

Список литературы

1. Жаров А.В., Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А. Проблемы диагностики и лечения больных с фоновыми процессами и опухолевой патологией вульвы // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25. № 6. С. 78–82.
2. Мухин А.А., Жаров А.В., Чернова Л.Ф. и др. Хирургическое лечение больных раком вульвы // Вопросы онкологии. 2018. Т. 64. № 2. С. 190–195.
3. Confalonieri P.L., Gilardi R., Rovati L.C. et al. Comparison of V-Y Advancement Flap Versus Lotus Petal Flap for Plastic Reconstruction After Surgery in Case of Vulvar Malignancies: A Retrospective Single Center Experience // Ann Plast Surg. 2017. Vol. 79. N. 2. P. 186–191.
4. Conri V., Casoli V., Coret M. et al. Modified Gluteal Fold V-Y Advancement Flap for Reconstruction After Radical Vulvectomy // Int J Gynecol Cancer. 2016. Vol. 26. N. 7. P. 1300–1306.
5. Di Donato V., Bracchi C., Cigna E. et al. Vulvo-vaginal reconstruction after radical excision for treatment of vulvar cancer: Evaluation of feasibility and morbidity of different surgical techniques // Surg. Oncol. 2017. Vol. 26. N. 4. P. 511–521.
6. Lange M.A., Hage J.J., van Beurden M. Prospective Assessment of Surgical Risk Factors in 114 Gluteal Fold Flap Reconstructions After Oncological Vulvoperineal Resection // Ann Plast Surg. 2017. Vol. 79. N. 1. P. 53–59.
7. Tan B.-K., Kang G. C.-W., Tay E.H., Por Y.C. Subunit Principle of Vulvar Reconstruction: Algorithm and Outcomes // Archives of Plastic Surgery. 2014. Vol. 41. N. 4. P. 379–386.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Глава 21. Рак влагалища
В.А. Титова, Л.В. Демидова

Код по МКБ-10

C52. Злокачественные новообразования влагалища.

Эпидемиология

Первичный рак влагалища не превышает 3% среди всех видов злокачественных опухолей репродуктивной системы. Частота диагностируемого первичного рака влагалища в России не превышает 4000 случаев. При этом смертность от рака влагалища составляет 1000 случаев. Морфологически при раке влагалища в 80–90% случаев преобладают опухоли со строением плоскоклеточного ороговевающего рака или аденокарциномы — 5–10% наблюдений. Редкие формы рака влагалища — саркомы характеризуются агрессивным ростом и низкой выживаемостью. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при раке влагалища I стадии достигает 78,9%; II стадии — 66,0% и III стадии — 52,5%. Классификация рака влагалища по FIGO и TNM 8 представлена в табл. 21.1.

Таблица 21.1. Классификация рака влагалища по FIGO и TNM 8

TNM,	FIGO,	Критерии

8-й пересмотр, 2016 г.	2009 г.	
TX		Первичная опухоль не может быть оценена
T0		Нет признаков первичной опухоли
Tis		Карцинома in situ (преинвазивная карцинома)
T1	I	Опухоль ограничена влагалищем
T2	II	Опухоль врастает в околослагалищные ткани
T3	III	Опухоль распространяется на стенку малого таза
T4	IVA	Опухоль врастает в слизистую оболочку мочевого пузыря либо прямой кишки или опухоль распространяется за пределы малого таза
M1	IVB	Есть отдаленные метастазы

N — регионарные лимфатические узлы.

Nx — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.

N0 — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N1 — есть метастаз в регионарном лимфатическом узле.

M — отдаленные метастазы.

M0 — нет отдаленных метастазов.

M1 — есть отдаленный метастаз.

Регионарными лимфатическими узлами являются: для верхних двух третей влагалища — тазовые лимфатические узлы, включая запирательные, внутренние подвздошные (подчревные), наружные подвздошные и тазовые лимфатические узлы без дополнительного уточнения; для нижней трети влагалища — паховые и бедренные лимфатические узлы.

Гистологическая классификация рака влагалища

Гистологические типы рака влагалища (классификация IARC, 4-е изд., Лион, 2014)

Плоскоклеточные эпителиальные новообразования и предраковые изменения

Плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия.

Low-grade плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия.

High-grade плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия.

Плоскоклеточный рак, неспецифический:

ороговевающий;

неороговевающий;

папиллярный;

базалоидный;

бородавчатый;

веррукозный.

Железистые злокачественные новообразования.

Аденокарциномы:

эндометриоидная;

светлоклеточная;

муцинозная;

мезонефральная.

Другие эпителиальные новообразования:

железистоплоскоклеточная карцинома;

аденоидно-кистозная карцинома;

аденоидно-базальная карцинома.

High-grade (высокой степени злокачественности) нейроэндокринные карциномы:

мелкоклеточный рак;

немелкоклеточный рак.

Этиология и патогенез

Доказана ассоциативная связь первичного рака влагалища и ВПЧ 16 и 33 типов с высоким уровнем радиочувствительности у данной категории больных.

Более того, в развитии патологического процесса слизистой оболочки влагалища занимают значимое место следующие ко-факторы: длительное инфицирование ВПЧ, вирусом простого герпеса 2-го типа, рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания слизистой влагалища, гипоплазия, инволютивные дистрофические изменения слизистой влагалища.

Клиническая картина

Клинические проявления начальных форм рака влагалища отсутствуют. В качестве факторов риска рассматриваются длительные кольпиты, хронический кондиломатоз, лейкоплакия, лучевая терапия на малый таз. Иногда опухоль может быть выявлена случайно при плановом осмотре у гинеколога. Основным признаком для обращения к врачу являются болевой синдром и кровянистые выделения из влагалища, не связанные с менструальным циклом.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Другие симптомы опухолевого поражения следующие.

Контактные кровянистые выделения, как при раке шейки матки.

Зловонные выделения, указывающие на распад опухоли.

Проявления цистита и тенезмы могут быть следствием вовлечения в опухолевый процесс мочевого пузыря и прямой кишки.

Выраженный болевой синдром может свидетельствовать о поражении нервных стволов и надкостницы тазовых костей.

Диагностика

В связи с визуальной локализацией опухоли основным методом ее обнаружения является гинекологический осмотр с обязательным ректо-вагинальным исследованием, забор материала для цитологического и гистологического анализа. Обязательной является пальпация зон пахово-бедренных лимфатических узлов, при необходимости выполняется их пункция.

При обнаружении злокачественных клеток проводят дообследование для оценки распространенности опухолевого процесса:

УЗИ малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства, паховых областей;

MPT малого таза;

цистоскопию;

колоноскопию (ректоскопию);

КТ органов брюшной и грудной полости;

остеосцинтиграфию.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику рака шейки матки следует проводить со следующими заболеваниями:

воспалительные заболевания влагалища;
гиперпластические процессы;
папиллома влагалища;
остроконечная кондилома;
гемангиома;
проявление системного лимфопролиферативного заболевания;
доброкачественные опухоли;
метастаз плоскоклеточного рака шейки матки.

Лечение рака влагалища

Лучевая терапия проводится при первичном раке влагалища I–III клинической стадии, в том числе при I стадии — контактная лучевая терапия; II–III стадии — сочетанная лучевая или химиолучевая терапия. При раке влагалища IV стадии лечение осуществляется по индивидуальному плану, последнее касается также рецидивов и метастазов рака различной локализации во влагалище. Лучевая терапия может быть применена в паллиативных программах лечения для устранения или снижения интенсивности основных симптомов — кровотечения и др. Вторичное метастатическое поражение влагалища обусловлено преимущественно прогрессированием рака матки и вульвы, мочевого пузыря, прямой кишки или других органов желудочно-кишечного тракта.

Конформная лучевая терапия рака влагалища

Зависимость эффекта лучевой и цистостатической терапии напрямую связана с информацией о реальной протяженности опухоли, ее объеме и внеорганном распространении, а также возможности слежения за динамической регрессией опухоли и метастатических лимфатических узлов во время лечения и после его окончания. УЗ-диагностика опухолей влагалища возможна с использованием датчиков с диапазоном 7–10 МГц, однако метод в значительной мере зависит от квалификации специалиста. Среди методов, полезных для планирования лучевой терапии, следует отметить ПЭТ-КТ (информативность — 100%); МРТ в Т2-ВИ в аксиальной и сагиттальной проекциях (общая точность — 83–100% для первичного рака влагалища и 92% — для метастатического при чувствительности 95% и специфичности — 90%) и КТ (43%). Методы визуализации в диагностике рака влагалища необходимы не только для определения локализации, линейных размеров и объема опухоли, но и обнаружения распространения на стенку влагалища, паравагинальную клетчатку, уретру для индивидуального планирования конформной дистанционной и контактной лучевой терапии.

Сочетанная лучевая терапия в самостоятельном варианте

Проводится при раке влагалища I–II стадии без существенного местного распространения и метастазов в регионарных лимфатических узлах. Сочетание дистанционной и контактной лучевой терапии возможно при опухолях III–IV стадии в рамках паллиативных индивидуальных программ у больных с соматическими противопоказаниями для проведения неoadъювантной или радиомодифицирующей химиотерапии.

Конформная дистанционная лучевая терапия

I этап сочетанной лучевой терапии — в зону облучения включаются первичная опухоль и области регионарного метастазирования (паховые, тазовые и бедренные лимфатические узлы по показаниям). Нижняя граница терапевтических пучков ориентирована на уровне входа во влагалище, верхняя граница — бифуркации общих подвздошных артерий.

II этап сочетанной лучевой терапии — в зону облучения включаются тазовые лимфатические узлы и лимфоколлекторы. Нижняя граница терапевтических пучков ориентирована на уровне входа во влагалище, верхняя граница — бифуркации общих подвздошных артерий.

Режим фракционирования ежедневно РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, одна фракция в сутки, СОД 30–36 Гр на область первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов; далее — только на регионарные лимфатические узлы и лимфоколлекторы. РОД в диапазоне 2,0; 2,2 или 2,4 Гр. Результирующие СОД эквивалентны 40–46 Гр на область регионарных лимфатических узлов — паховых, подвздошных за оба этапа дистанционной лучевой терапии.

III этап сочетанной лучевой терапии — контактная лучевая терапия внутриполостная, внутритканевая, аппликационная. Контактная лучевая терапия проводится на гамма-терапевтических аппаратах с малогабаритным источником ионизирующего излучения радионуклидов ^{60}Co или ^{192}Ir высокой мощности дозы с автоматизированным перемещением по запланированной программе.

При опухоли, локализованной в верхней трети влагалища, контактная лучевая терапия реализуется путем внутриматочного и внутривлагалищного введения эндостатов (метракольпостатов) аналогично лечению рака шейки матки.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

При опухоли, локализованной в нижней и/или средней трети влагалища, проводится внутривлагалищное введение кольпостатов различного диаметра с последующим введением малогабаритных источников ионизирующего излучения на основе радионуклидов ^{60}Co или ^{192}Ir высокой мощности дозы с использованием одной или нескольких траекторий перемещения источника (рис. 21.1) в сочетании с облучением влагалища по протяжению.

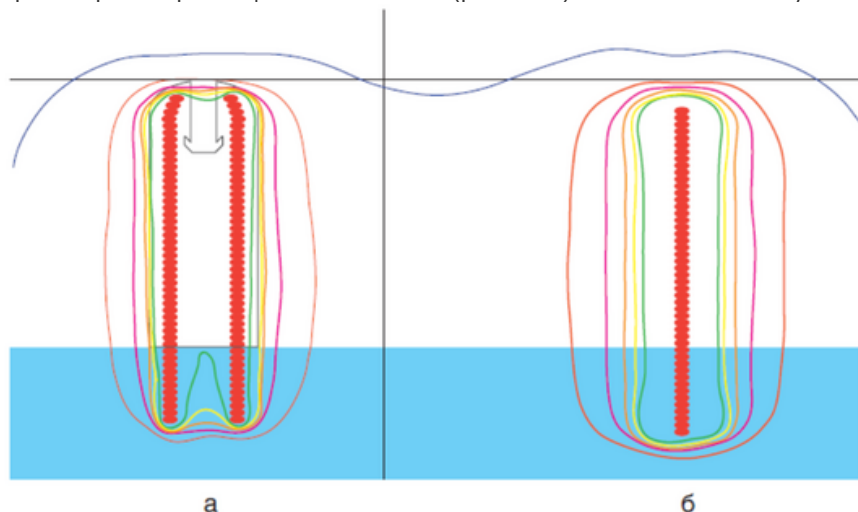


Рис. 21.1. Суммарное дозное распределение для кольпостата с 8-ю каналами перемещения источника ^{192}Ir , расположенными по окружности эндостата вблизи поверхности кольпостата (а) и кольпостата с центральной излучающей линией (б)

Режим фракционирования при контактной лучевой терапии — РОД 5–6 Гр 2–3 раза в неделю, СОД по внешнему контуру матки эквивалентно 50 Гр при опухолях, локализованных в верхней трети влагалища. КТ/МРТ-планирование проводится с введением КТ/МРТ-совместимых эндостатических устройств с использованием в последующем автоматизированных программ дозиметрического планирования и оптимизации планов облучения (рис. 21.2). Для ускорения темпов регрессии опухоли при размерах, значительно превышающих 4 см в наибольшем измерении, целесообразно использование различных способов локальной радиомодификации как на этапе дистанционной лучевой терапии (монокимиотерапия с радиомодифицирующей целью и на этапе контактной лучевой терапии, например аппликации метронидазола, 5-фторурацила, а также локальной лазерной гипертермии).

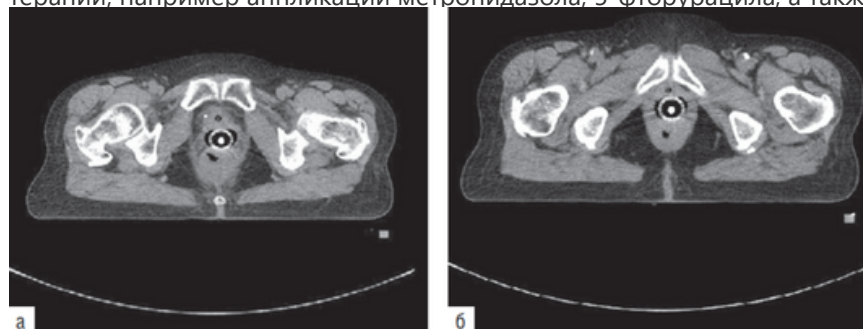


Рис. 21.2. Компьютерные томограммы, выполненные с введенным кольпостатом на уровне средней (а) и нижней (б) трети влагалища для планирования контактной лучевой терапии

При локализации опухоли в средней и нижней трети влагалища контактная лучевая терапия реализуется с использованием кольпостата РОД 3–5 Гр за фракцию, ежедневно 5 раз в неделю, одна фракция за 24 ч, СОД 25–30 Гр на влагалищную трубку на глубине 0,5 см от слизистой влагалища.

Результатирующие СОД на первичную опухоль — 60–66 Гр, на лимфатические узлы и лимфоколлекторы — 44–46 Гр. При наличии анатомических условий для размещения интрастатов возможно проведение внутритканевой лучевой терапии до СОД 70–80 Гр в опухоли от всех видов облучения (см. выше).

Химиолучевое лечение рака влагалища проводится при размерах опухоли >4 см в наибольшем измерении (объем опухоли >50 см³); наличии раковых эмболов в сосудистых, лимфатических щелях и лимфоваскулярной инвазии, а также при низкодифференцированных и веррукозных формах плоскоклеточного рака и железистых, железисто-плоскоклеточных, мелкоклеточных и недифференцированных гистологических формах опухоли.

Результатирующие СОД аналогичны: на первичную опухоль — 60–66 Гр, на лимфатические узлы и лимфоколлекторы — 44–46 Гр. При наличии анатомических условий для размещения интрастатов возможно проведение внутритканевой лучевой терапии до СОД 70–80 Гр в опухоли от всех видов облучения (см. выше).

При раке влагалища III стадии (T1N1M0, T2N1M0, T3N0–1M0) проводится комплексное химиолучевое лечение.

1. Единый курс химиолучевого лечения.

2. Последовательно реализуемые — неоадьювантная полихимиотерапия, лучевая терапия и, по показаниям, адьювантная полихимиотерапия (при наличии факторов неблагоприятного прогноза): линейный размер опухоли >4 см в наибольшем измерении (объем более 50 см³); лимфоваскулярная инвазия; низкодифференцированные формы плоскоклеточного рака, железистые, мелкоклеточные гистологические формы опухоли; расположение опухоли на протяжении всей влагалищной трубки, анатомические особенности, препятствующие адекватному проведению лучевой терапии в необходимом объеме с необходимыми СОД.

Паллиативная лучевая терапия рака влагалища

Проводится при абсолютных противопоказаниях или сочетании двух и более относительных противопоказаний к химиотерапии, а также — при отказе пациентки от химиотерапии или при прогрессировании опухоли в процессе неоадьювантной химиотерапии. При установлении прогрессирования или осложнений, препятствующих проведению радикальной лучевой терапии, лечение может быть проведено по индивидуальной программе в рамках паллиативного или симптоматического курса и технологических возможностей лечебного учреждения.

Рекомендуемые схемы монокимиотерапии в рамках радиомодификации в программах лучевой терапии рака влагалища

Цисплатин 30 мг/м² внутривенно капельно за 4 ч до сеанса лучевой терапии 1 раз в неделю с 1-й по 6-ю неделю курса или 75 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед (введение препарата назначается не позднее 16 ч после первой фракции лучевой терапии) или

карбоплатин АУС 2 внутривенно капельно за 4 ч до сеанса лучевой терапии 1 раз в неделю с 1-й по 6-ю неделю.

Применяемые способы локальной радиомодификации (метронидазол, 5-фторурацил, локальная лазерная гипертермия) при местнораспространенном раке влагалища эффективны для ускорения темпов регрессии опухоли и уменьшения объема первичной опухоли.

Полихимиотерапия рака влагалища IV стадии (T4 N любая M0, T любая N любая M1)

Схема TP [паклитаксел 135 мг/м² (или доцетаксел 75 мг/м²) внутривенно в 1-й день, цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин АУС 5 внутривенно во 2-й день]. Интервал — 3 нед.

Схема PFu (5-фторурацил 750 мг внутривенно в 1–5-й дни, цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин АУС 5 внутривенно в 1-й день). Интервал — 3 нед.

При регрессии опухоли более 50% и отсутствии соматических противопоказаний возможно проведение лучевой терапии по паллиативной программе.

Паллиативной лучевой терапии может предшествовать:

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

наложение нефростом (прорастание мочевого пузыря, мочеточников, уретры);

наложение колостомы (прорастание прямой кишки).

Радиомодифицирующее действие локальной лазерной гипертермии

При протяженных опухолях применение локальной лазерной гипертермии перед сеансами контактной лучевой терапии направлено на уменьшение протяженности, толщины и объема опухоли.

При проведении сеанса лазерной гипертермии термодатчики вводят на глубину 1 см, один — в центр опухоли, другой — по краю светового пятна, начальная выходная мощность излучения — исходя из плотности мощности ткани В =

0,3–0,5 Вт/см², длительность сеанса — 10 мин после достижения температуры 41 °С. После процедуры проводится сеанс внутриполостной гамма-терапии на влагалище 1- или 8-канальным кольпостатом, РОД 5 Гр, СОД 20–30 Гр. Проводится 4–5 сеансов локальной лазерной гипертермии с контактной лучевой терапией. Критерием прекращения служит резорбция опухоли с достижением лечебного патоморфоза IV степени.

Лекарственная терапия местнораспространенного рака влагалища

Показания: размер опухоли более 4 см в наибольшем измерении; признаки местного распространения (стадии III–IV); лимфоваскулярная инвазия; низкодифференцированные формы плоскоклеточного рака, железистые, железисто-плоскоклеточные, мелкоклеточные гистологические формы опухоли; визуализация (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) увеличенных тазовых, паховых лимфатических узлов до начала специального лечения. Выбор препарата определяется общим состоянием больной по ECOG, соматическими ограничениями в соответствии с преимущественными видами токсичности цитостатиков. Необходимо информированное согласие пациентки.

Схема выбора неоадьювантной полихимиотерапии рака влагалища

ТР (паклитаксел 135 мг/м² или **доцетаксел** 75 мг/м² внутривенно в 1-й день. Цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин АUC 5 внутривенно во 2-й день). Интервал — 3 нед.

PFu (5-фторурацил 750 мг внутривенно в 1–5-й дни. **Цисплатин** 75 мг/м² или карбоплатин АUC 5 внутривенно в 1-й день). Интервал — 3 нед.

При железистых, железисто-плоскоклеточных, низкодифференцированной формах плоскоклеточного рака влагалища целесообразным следует считать режим химиотерапии:

ТР (паклитаксел 135 мг/м² или **доцетаксел** 75 мг/м² внутривенно в 1-й день, **цисплатин** 75 мг/м² или карбоплатин АUC 5 внутривенно во 2-й день). Интервал — 3 нед.

При мелкоклеточной гистологической форме опухоли предпочтителен режим химиотерапии.

GemP (гемцитабин 800 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни. **Цисплатин** 75 мг/м² или **карбоплатин** АUC 5 внутривенно в 1-й день). Интервал — 3 нед.

SamP (иринотекан 180 мг/м² внутривенно в 1-й день. **Цисплатин** 75 мг/м² или карбоплатин АUC 5 внутривенно в 1-й день). Интервал — 3 нед.

При достигнутом уменьшении более чем на 40–50% объема опухоли решается вопрос о возможности проведения конформной лучевой терапии (дистанционная, сочетанная, контактная лучевая терапия).

Для рака влагалища IV стадии с прорастанием мочевого пузыря и/или прямой кишки вопрос о возможности проведения паллиативной/симптоматической лучевой терапии решается после двустороннего наложения нефростом и/или превентивного наложения колостомы.

Адьювантная полихимиотерапия

Показания: первичная неизлеченность опухоли влагалища с наличием персистирующей опухоли через 4 нед после окончания специального лечения; УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ-визуализация увеличенных метастатических тазовых, паховых групп лимфатических узлов. Выбор схемы определяется общим состоянием больной по ECOG, соматическими ограничениями в соответствии с преимущественными видами токсичности предполагаемых к использованию цитостатиков.

Полихимиотерапия в едином курсе с лучевой терапией

При железистых формах метастатических опухолей влагалища предпочтительным следует считать ТР (таксано-платиновый) режим.

Цисплатин 30 мг/м² или **карбоплатин** АUC 2 внутривенно капельно за 4 ч до сеанса лучевой терапии 1 раз в неделю с 1-й по 6-ю неделю лучевой терапии.

Паклитаксел 30 мг/м² внутривенно капельно за 4 ч до сеанса лучевой терапии 1 раз в неделю с 1-й по 6-ю неделю лучевой терапии.

Паклитаксел 135 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в 3 нед (введение должно быть начато не позднее 16 ч после первой фракции лучевой терапии) и **цисплатин** 30 мг/м² (**карбоплатин** АUC 2) внутривенно капельно за 4 ч до сеанса лучевой терапии 1 раз в неделю с 1-й по 6-ю неделю лучевой терапии.

Капецитабин 1000 мг/м² перорально с 1-й по 6-ю неделю лучевой терапии.

Список литературы

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком влагалища.. М.: Ассоциация онкологов России, 2014.
2. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В.М. Моисеенко // Злокачественные опухоли. 2016. № 4. Спец. вып. 2. 524 с.
3. Современные стандарты 3D-конформной и модулированно-интенсивной (3D и IMRT) лучевой терапии / под ред. Ф.Ф. Муфазалова, А.Р. Фатхутдиновой. Уфа: Мир печати, 2015. 412 с.
4. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC) // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995. Vol 31. N. 5. P. 1341–1346. Doi:10.1016/0360-3016(95)00060-C.
5. Eisenhauer E., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) // Eur J Cancer. 2009. Vol. 45. P. 228–247.
6. Lee N.Y., Riaz N., Lu J.J.(eds). Target Volume Delineation for Conformal and Intensity Modulated Radiation Therapy, Medical Radiology // Radiation Oncology. Switzerland: Springer International Publishing, 2015. 541 p. Doi:10.1007/978-3-319-05726-2.
7. Pötter R., Haie-Meder C., Van Limbergen E. et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GECESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. GECESTRO Working Group // Radiother Oncol. 2006. Vol. 78. P. 67–77.
8. Терапевтическая радиология. Национальное руководство / под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 272.
- Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии
- Глава 22. Нейроэндокринные опухоли женских половых органов
- С.О. Никогосян, О.А. Анурова

Эпидемиология

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) относятся к числу редких новообразований у человека. Средний показатель заболеваемости составляет 2–3 случая на 100 тыс. населения в год. При этом ежегодный прирост числа регистрируемых случаев НЭО составляет около 3%. Наиболее часто в клинической практике встречаются НЭО желудочно-кишечного тракта (73%), бронхолегочной системы (25%).

НЭО исходят из клеток диффузной нейроэндокринной системы (APUD-система, Amine Precursors Uptake and Decarboxylation, захват и декарбоксилирование аминов-предшественников). Клетки нейроэндокринной системы присутствуют во всех тканях человеческого организма, вырабатывают ряд биологически активных аминов и гормоны (серотонин, гистамин, ацетилхолин, гормоны аденогипофиза, щитовидной и паращитовидных желез, гастропанкреатические гормоны и т.д.), тем самым принимают непосредственное участие в регуляции гомеостаза путем паракринного и эндокринного механизмов воздействия.

Классификации

В соответствии с эмбриогенезом НЭО подразделяют на три группы:

- 1) опухоли из передней кишки — органы дыхания, желудок, двенадцатиперстная кишка, проксимальный отдел тощей кишки;
- 2) опухоли из средней кишки — дистальный отдел тощей кишки, подвздошная, аппендикс, восходящий отдел толстой кишки;
- 3) опухоли из задней кишки — поперечный и нисходящий отделы толстой кишки, прямая кишка.

Основные гистологические формы НЭО человека:

типичные карциноидные опухоли;
 атипичные карциноидные опухоли;
 мелкоклеточный рак;
 крупноклеточный рак;
 опухоли из клеток Меркеля;
 недифференцированный рак.

Эти новообразования отличаются по степени злокачественности и биологическим свойствам. Для типичных и атипичных карциноидных высококодифференцированных опухолей характерен благоприятный прогноз.

Мелкоклеточный, крупноклеточный недифференцированный рак и опухоли из клеток Меркеля отличаются особо агрессивным течением и отнесены к нейроэндокринному раку.

В 2000 г. экспертами ВОЗ была разработана классификация НЭО, при которой впервые были введены термины «эндокринная опухоль» и «эндокринный рак». В соответствии с ней выделяют доброкачественные НЭО, НЭО с неопределенным биологическим поведением и злокачественные нейроэндокринные карциномы. Практическое использование этой системы было ограничено необходимостью комбинировать критерии стадирования и градации при диагностике НЭО с неопределенным биологическим поведением.

В зависимости от морфологической структуры опухоли были разделены на две группы: высококодифференцированные НЭО, которые схожи с классическими карциноидами и имеют относительно доброкачественное течение, и низкодифференцированные (нейроэндокринный рак).

В 2015 г. предложена новая классификация НЭО, в которой выделены три категории опухолей в зависимости от степени митотической активности и индекса пролиферации клеток Ki67: опухоли низкой (G1), умеренной (G2) и высокой (G3) степени злокачественности. Высокодифференцированные НЭО характеризуются митотической активностью, не превышающей 2 митозов в 10 полях зрения, и индексом Ki67 <3%; к ним отнесены типичные карциноиды, которые имеют более благоприятный прогноз. Умеренно-дифференцированные НЭО характеризуются большей митотической активностью, достигающей 20 митозов в 10 полях зрения, и индексом Ki67 от 3 до 20%; к ним отнесены «атипичные карциноиды». Низкодифференцированные НЭО отличаются высокой степенью злокачественности, их митотическая активность превышает 20 митозов в 10 полях зрения, индекс Ki67 >20%; к этой подгруппе отнесены наиболее агрессивно протекающие НЭО — мелкоклеточный и крупноклеточный рак.

НЭО человека делятся также на мономорфные и смешанные опухоли. Мономорфные НЭО состоят только из клеток мелкоклеточного, крупноклеточного рака, типичной и атипичной карциноидной опухоли. Смешанные НЭО состоят из аденокарциномы либо железисто-плоскоклеточного рака с включением клеток НЭО.

Биологические особенности

Многие НЭО, особенно высококодифференцированные, способны синтезировать и секретировать в кровь биологически активные вещества. В зависимости от характера гормона (или секрета) НЭО классифицируют следующим образом:

инсулинома — опухоль из инсулин-секретирующих β -клеток поджелудочной железы;
 гастринома — гастрин-продуцирующие опухоли поджелудочной железы или двенадцатиперстной кишки, которые сопровождаются гиперсекрецией соляной кислоты в желудке, повреждают слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (синдром Золлингера–Эллисона);

карциноиды — опухоли, развивающиеся из энтерохромаффинных EC-клеток желудочно-кишечного тракта, выделяющие множество гормонов, производящие и запасающие серотонин;

виплома — опухоль, исходящая из эндокринных клеток поджелудочной железы, продуцирующих вазоактивный интестинальный полипептид (синдром Вернера–Моррисона);

глюкагонома — опухоль из α -клеток островков поджелудочной железы, секретирует глюкагон;

феохромцитом — гормонально-активная опухоль мозгового слоя надпочечников, секретирует адреналин и норадреналин;

множественные эндокринные неоплазии, характеризующиеся возникновением новообразований в нескольких (два и более) эндокринных органах.

В целом независимо от биологических свойств НЭО карциноидный синдром обычно наблюдается примерно у 25% больных.

Нейроэндокринные опухоли женской репродуктивной системы

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

НЭО женской репродуктивной системы — крайне редкие новообразования (не более 1% случаев). Тем не менее возможность их развития в настоящее время становится все более актуальной. В этой нозологической группе чаще всего наблюдается НЭО шейки матки и яичников, реже — эндометрия. НЭО влагалища и вульвы признаны казуистикой.

НЭО половых органов женщин не отличаются особыми патогномичными признаками манифестации. В частности, редки у этих больных синдромы, обусловленные гиперпродукцией гормонов. Нехарактерны для этой группы опухолей также рентгенологические и лабораторные признаки. Диагноз нейроэндокринной карциномы женских половых органов чаще всего устанавливается ретроспективно по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований ткани новообразования.

Нейроэндокринные опухоли яичников

Карциноид яичников — наиболее распространенная форма первичных нейроэндокринных новообразований яичников (до 0,1% всех опухолей яичников и 0,5–1,7% всех карциноидных опухолей). Они содержат высококодифференцированные нейроэндокринные клетки и напоминают их аналоги в желудочно-кишечном тракте.

В настоящее время выделены несколько разновидностей высококодифференцированных НЭО яичников:

инсулярные карциноиды;
 трабекулярные карциноиды;

струмальные карциноиды;
карциноиды кубических клеток;
карциноиды смешанного типа.

Как правило, эти опухоли встречаются в сочетании со зрелой тератомой и редко идентифицируются вместе с опухолями желточного мешка, Бреннера и из клеток Сертоли–Лейдига.

Заболевание развивается у женщин в возрасте от 14–15 до 79 лет, пик приходится на период пери- и постменопаузы. У одной трети пациенток наблюдается карциноидный синдром, что чаще всего возникает при инсулярном карциноиде.

Большинство первичных карциноидов яичников выявляется как случайная микроскопическая находка в толще зрелой тератомы («дермоидной кисты»), редко карциноид определяется в виде солидного узла желтого цвета.

В яичниках встречаются также мелкоклеточный рак гиперкальциемического типа, мелкоклеточный рак легочного типа и НЭО немелкоклеточного типа. Эти опухоли отличаются низкой степенью дифференцировки, чаще всего односторонние, имеют многоузловую структуру и размеры до 15 см. Поверхность разреза твердая, серо-коричневого цвета. Гистогенез этих новообразований неизвестен. У двух третей женщин наблюдается паранеопластическая гиперкальциемия, которая связана с секрецией паратиреоидного гормона.

Мелкоклеточные опухоли гиперкальциемического типа следует дифференцировать с гранулезоклеточной опухолью яичников.

Мелкоклеточная карцинома яичников легочного типа обычно встречается у женщин в постменопаузе, у 50% возникает после ранее перенесенной операции (в среднем через 1 год) по поводу мелкоклеточного рака легкого. Примерно в 30% случаев наблюдают одновременно оба вида рака. У 15% мелкоклеточный рак яичников возникает как самостоятельная опухоль.

В качестве клинических признаков наблюдают боли в животе, асцит. Опухоль часто носит односторонний характер, а ее размеры достигают 8 см. При микроскопическом исследовании мелкоклеточная карцинома яичников легочного типа выявляется в сочетании с эпителиальными опухолями, наиболее часто — с эндометриоидной аденокарциномой. Немелкоклеточная нейроэндокринная карцинома яичников — недифференцированная форма опухоли, состоящая из крупных клеток со свойствами нейроэндокринной дифференцировки. Это новообразование обычно ассоциируется с муцинозной пограничной опухолью, эндометриоидной аденокарциномой. Опухоль крайне агрессивна и в большинстве случаев имеет плохой прогноз.

Диагностика

Больные с НЭО яичников подвергаются стандартному алгоритму обследования: клинический осмотр, лучевые методы визуализации и иммунологический метод с определением уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови.

При подозрении на НЭО на основании клинического осмотра как дополнение к основным методам диагностики показано определение уровня серотонина, хромогранина А, нейрон-специфической енолазы в крови, определение уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты, метанефрина и норметанефрина в суточной моче.

Иммуногистохимическое исследование операционного материала предполагает определение экспрессии Ki67, синаптофизина, хромогранина А.

Генетическое исследование на наличие синдрома множественной эндокринной неоплазии (MEN-1, MEN-2A, MEN-2B, синдромы Гиппеля–Линдау, Карни) показано лицам с установленным синдромом множественной эндокринной неоплазии и их родственникам во 2–3-й декаде жизни.

НЭО яичников стадируют по системам FIGO и TNM, принятым для рака яичников.

Лечение

Основной метод лечения НЭО яичников — хирургический. В связи с редкостью этих опухолей, отсутствием рандомизированных исследований возможные варианты операции определяются гистологической формой и биологической активностью опухоли, стадией заболевания. Ввиду доброкачественного течения карциноида яичников у женщин репродуктивного возраста возможна органосохраняющая операция, в остальных случаях выполняют радикальное вмешательство. При наличии карциноидного синдрома после операции могут быть предложены аналоги соматостатина.

Для больных низкодифференцированными формами НЭО яичников оптимальным считают радикальный объем операции. Вопрос тазовой и парааортальной лимфаденэктомии как обязательного этапа хирургического лечения — дискуссионный. Чаще всего выполняется при метастатическом поражении лимфатических узлов. После операции больным низкодифференцированными формами НЭО яичников показана адъювантная химиотерапия в соответствии со схемами, предназначенными для лечения мелкоклеточного рака легкого (этопозид и цисплатин или схема VAC — винкристин, дактиномицин, циклофосфамид). Применение высоких доз химиотерапии еще не исследовано. Лучевую терапию проводят только локально.

Общая пятилетняя выживаемость пациенток с НЭО яичников, по данным разных авторов, составляет от 67,2 до 82,0%. На момент установления диагноза около 13% пациенток имеют метастазы: до 60% НЭО яичников метастазируют в печень и лимфатические узлы, реже — в кости. Казуистична локализация метастазов в головной мозг и молочную железу.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Прогноз заболевания зависит от степени распространенности, локализации, гистологического строения, степени дифференцировки опухоли, а также от подходов и стратегии лечения.

Описано развитие НЭО фаллопиевых труб, где встречаются как карциноидные, так и мелкоклеточные опухоли.

Тактика обследования пациентки аналогична таковой при опухолях яичников.

Нейроэндокринные опухоли шейки матки

Наиболее часто в клинической практике встречаются НЭО шейки матки, в частности мелкоклеточный и крупноклеточный рак. Мелкоклеточный рак шейки матки составляет менее чем 5% всех злокачественных опухолей шейки матки.

По гистологической структуре эта опухоль аналогична мелкоклеточному раку легкого, возникает у женщин в возрасте 36–42 лет, отличается эндофитным типом роста и высоким потенциалом лимфогенного и гематогенного метастазирования, агрессивным течением. В течение первого года после верификации диагноза умирают до 75% пациенток. Общая пятилетняя выживаемость при ранних стадиях составляет от 31,6 до 46,6%, при распространенных — до 14%.

Крупноклеточный рак шейки матки встречается крайне редко. Эта опухоль не имеет характерных клинических проявлений, отличается агрессивным течением и быстрым метастазированием.

Семiotика НЭО шейки матки мало чем отличается от таковой при плоскоклеточном раке или аденокарциноме.

Диагностика

Обследование больных НЭО шейки матки проводится согласно алгоритму верификации диагноза рака шейки матки.

Стадирование соответствует классификации FIGO и TNM рака шейки матки.

Окончательный диагноз НЭО шейки матки, и в частности мелкоклеточного рака данной локализации, устанавливается методами световой микроскопии (окраска гематоксилин-эозином) и иммуногистохимии с применением специфических

маркеров: хромогранина А, нейрон-специфической енолазы, CD56 и синаптофизина.

Лечение

Ввиду крайне неблагоприятного прогноза заболевания больным мелкоклеточным и крупноклеточным раком шейки матки показано комплексное лечение: хирургическое вмешательство, радиотерапия и химиотерапия. Считается, что объем операции при НЭО шейки матки должен соответствовать установленным мировым стандартам хирургического лечения рака шейки матки в зависимости от стадии заболевания. Химиотерапия проводится по схемам, предназначенным для лечения мелкоклеточного рака легкого (этопозид и цисплатин) или VAC (винкристин, дактиномицин, циклофосфамид). До сих пор стандартных схем лечения НЭО шейки матки не существует.

Нейроэндокринные опухоли тела матки

НЭО эндометрия считают крайне редкой опухолью: в литературе описано не более 90 случаев этого заболевания. В подавляющем большинстве случаев опухоль представлена мелкоклеточным раком (около 0,8% общего числа больных раком эндометрия). Наряду с этим описаны также случаи крупноклеточного рака эндометрия.

Наиболее часто этот вид НЭО верифицируют у женщин в постменопаузе, однако не исключено возникновение заболевания и в более раннем возрасте (23 года и старше).

Клинические проявления НЭО эндометрия идентичны с жалобами больных типичным раком этой локализации. Описаны случаи проявления мелкоклеточного рака эндометрия с метастазами в легких под маской синдрома Кушинга, в виде паранеопластического синдрома, мембранозного гломерулонефрита. На поздних стадиях заболевание может проявляться кровотечениями, болями в малом тазу и/или поясничной области, отеками ног, общей слабостью и симптомами, связанными с наличием метастазов.

Диагностика

Морфологическое строение НЭО при стандартном световом микроскопическом исследовании мало чем отличается от микроскопической картины низкодифференцированной или недифференцированной аденокарциномы. В этой связи в повседневной практике установление диагноза и даже подозрение на НЭО во многом зависит от квалификации морфолога.

Гистологическое строение мелкоклеточного рака эндометрия идентично мелкоклеточному раку любой другой локализации.

Для диагностики применяют клинко-инструментальные методы обследования. Основным методом установления диагноза считают гистероскопию с прицельной биопсией или раздельным выскабливанием матки.

Лечение

Лечение зависит от распространенности заболевания. С учетом агрессивного характера течения мелкоклеточного рака эндометрия представляется оправданным проведение хирургического лечения на ранних стадиях заболевания в объеме расширенной экстирпации матки с придатками согласно рекомендациям Общества гинекологов-онкологов, в том числе и с использованием лапароскопических методик.

Согласно тем же рекомендациям, оправдано сочетание хирургического лечения с проведением системной химиотерапии на основе препаратов платины и этопозид, лучевая терапия по радикальной программе.

Несмотря на системное лечение, у большинства больных развиваются отдаленные метастазы в легких, печени, костях и в головном мозге. Пятилетняя выживаемость пациенток с I стадией опухоли составляет 79%, со II — 33%; при выявлении III–IV стадии прогноз неблагоприятный, усугубляется вероятностью рецидива на протяжении 2 лет с момента лечения.

Нейроэндокринные опухоли влагалища

Мелкоклеточный рак влагалища встречается крайне редко. Подобные опухоли не отличимы от мелкоклеточного рака легкого и шейки матки и могут расти в окружении плоскоклеточных элементов и элементов аденокарциномы.

Этиология и патогенез НЭО влагалища во многом остаются неясными. В доклинических исследованиях показано возможное повышение риска мелкоклеточных опухолей под влиянием никотина.

Болезнь проявляется тянущей болью во влагалище, выделениями кровянистого или иного характера, в том числе и после полового акта, нарушением мочеиспускания и др. Большинство опухолей расположено в верхней трети влагалища, как правило, в области купола или на задней стенке.

Диагностика

В 14% наблюдений диагноз устанавливается случайно, в ходе профилактического осмотра.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Основными иммуногистохимическими маркерами мелкоклеточного рака влагалища служат хромогранин А, нейрон-специфическая енолаза (NSE) и цитокератин-20.

Стадирование НЭО влагалища осуществляется в соответствии с классификацией FIGO и TNM первичного рака влагалища.

Лечение

Общество гинекологов-онкологов рекомендует при лечении мелкоклеточного рака влагалища применять комплексный подход даже на начальных стадиях. Хирургический и лучевой методы выполняются соответственно стандартам лечения рака влагалища, химиотерапия проводится по схемам, разработанным для мелкоклеточного рака легкого. Возможно также химиолучевое лечение.

Нейроэндокринные опухоли вульвы

НЭО вульвы наблюдаются крайне редко. В основном выявляют опухоль Меркеля и мелкоклеточный рак, отличающиеся крайней злокачественностью и встречающиеся у женщин старше 65 лет.

Этиопатогенез неизвестен, однако в ряде публикаций отмечено возникновение рака вульвы из клеток Меркеля у пациенток, страдающих псориазом, а также на фоне других онкологических заболеваний, ожогов (повреждающих кожу на одном и том же месте несколько раз) и после операций трансплантации органов, сопровождающихся угнетением иммунитета.

Как правило, болезнь проявляется единичным эритематозным узлом диаметром 2–4 см, расположенным в толще и/или на коже промежности. При этом к моменту установления диагноза, за редким исключением, у больных выявляют гематогенные и лимфогенные метастазы. Считается, что локализация рака из клеток Меркеля в области вульвы отличается еще более неблагоприятным течением заболевания, чем при ином расположении опухоли. У больных с отдаленными метастазами летальный исход наступает в течение нескольких недель.

Диагностика

Рак вульвы из клеток Меркеля требует комплексной диагностики на предмет наличия отдаленных метастазов на момент постановки диагноза. Для верификации опухоли используют световую и электронную микроскопию, иммуногистохимическое исследование.

Учитывая крайне редкую частоту встречаемости рака вульвы из клеток Меркеля, отсутствуют стандарты хирургического, химиотерапевтического и лучевого лечения данной категории больных.

Лечение

Наиболее оправдано первичное хирургическое лечение в объеме широкого иссечения опухоли, отступая не менее 3 см от уровня здоровых тканей, по показаниям удаляют метастатически измененные регионарные лимфатические

узлы с последующей лучевой или химиолучевой терапией. Заметное улучшение выживаемости больных наблюдается при использовании лучевой терапии в сочетании с хирургическим лечением или в чистом виде у ослабленных пациентов, а также химиолучевой терапии с этопозидом и карбоплатином. Данные об эффективности системной химиотерапии в основном экстраполированы с опытом лечения мелкоклеточного рака легкого. Предпочтение отдается комбинации циклофосфида, доксорубина и винкристина, частота ответа для которой составляет 75% по сравнению с 60% при комбинации карбоплатина и этопозидов.

Список литературы

1. Делекторская В.В. / В кн.: Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения; под ред. В.А. Горбуновой. М.: Кодекс, 2015. С. 3–5.
 2. Нейроэндокринные опухоли: пер. с англ. / под ред. М. Кэплина, Л. Кволса. М.: Практическая медицина, 2011. С. 11, 17–19, 23, 37, 43, 54, 88, 100.
 3. Agelli M., Clegg L.X., Becker J.C., Rollison D.E. The etiology and epidemiology of merkel cell carcinoma // *Cur Probl Cancer*. 2010. Vol. 34. P. 14–37.
 4. Bhalodia J.N., Kapur D.V., Parekh M.N. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of vagina: a rare case report // *Patholog Res Int*. 2011; 2011:306921.
 5. Chafe W. Neuroepithelial small cell carcinoma of the vagina. *Cancer*. 1989; Vol. 64. P. 1948–1951.
 6. Chen J., MacDonald O.K., Gaffney D.K. Incidence, mortality, and prognostic factors of small cell carcinoma of the cervix // *Obstet Gynecol*. 2008. Vol. 111. P. 1.
 7. Gardner GJ1, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document // *Gynecol Oncol*. 2011, Jul. Vol. 122. N. 1. P. 190–198. Doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.011.
 8. Joseph R.E., Enghardt M.H., Doering D.L. et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the vagina // *Cancer*. 1992. Vol. 70. P. 784–789.
 9. Jonska-Gmyrek J., Bobkiewicz P., Gmyrek L. et al. Merkel cell carcinoma of the vulva — case report and the literature review // *Ginek Pol*. 2013. Vol. 84. P. 385–389.
 10. Klöppel G., Perren A., Heitz P. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification // *Ann NY Acad Sci*. 2004. Vol. 1014. P. 13–27. Doi: 10.1196/annals. 1294.002.
 11. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms // *Endocr Relat Cancer*. 2011. Vol. 1. Suppl. 1. P. 1–16. Doi: 10.1530/ERC-11-0013.
 12. Koo Y.J., Kim D.Y., Kim K.R. et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of six cases // *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014, Sep. Vol. 53. N. 3. P. 355–359. Doi: 10.1016/j.tjog.2013.05.006.
 13. Lee J.M., Lee K.B., Nam J.H. et al. Prognostic factors in FIGO stage IB-IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: Results of a multi-center retrospective Korean study // *Ann Oncol*. 2008. Vol. 19. P. 321–326.
 14. Lee S.W., Nam J.H., Kim D.Y. et al. Unfavorable prognosis of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a retrospective matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer*. 2010. Vol. 20. P. 411–416.
- Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии
15. Matias-Guiu X., Prat J., Young R.H. et al. Human parathyroid hormone-related protein in ovarian small cell carcinoma. An Mortier L, Mirabel X, Fournier C et al. Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma // *Arch Dermatol*. 2003. Vol. 139. P. 1587–1590. immunohistochemical study. *Cancer*. 1994. 73. P. 1878–1881.
 16. Neuroendocrine Carcinoma of the Endometrium/ A Clinicopathology Study of 25 cases/ Cady E. Pocrnich, FRCPC, Preetha Ramalingam, Elizabeth D. Eusher, Anaïs Malpica // *Am J Surg Pathol*. 2016. Vol. 40. P. 577–586.
 17. Poulsen M., Rischin D., Walpole E. et al. High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study-TROG 96:07 // *J Clin Oncol*. 2003. Vol. 21. P. 4371–4376.
 18. Rouzbahman M., Clarke B. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: Select topics. *Semin Diagn Pathol*. 2013. Vol. 30. N. 224–233.
 19. Sato H., Kanai G., Kajiwaru H. et al. Small cell carcinoma of the endometrium presenting as Cushing's syndrome. 2010. Vol. 57. N. 1. P. 31–38. E pub 2009 Oct 16.
 20. Schmitt A., Blank A., Marinoni I. et al. Histopathology of NET: current concepts and new developments // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016. Vol. 30. P. 33–43.
 21. Solcia E., Klöppel G., Sobin L. et al. Histological typing of endocrine tumours. 2nd ed // World Health Organization. Berlin: Springer, 2000.
 22. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), Program 2005 Public Use Data (1973–2002). National Cancer Institute, DC-CPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. National Cancer Institute, Bethesda, MD. (Released April 2005, based on the November 2004 submission.).
 23. Swann M., Yoon J. Merkel cell carcinoma. In: *Semin Oncol*. Elsevier. 2007; 51–56.
 24. Tan E., Tan C. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *W J Clin Oncol*. 2011. Vol. 2. N. 1. P. 28.
 25. Tavassoli F., Devilee P. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003.
 26. Williams E., Sandler M. The classification of carcinoid tumours // *Lancet*. 1963. Vol. 1. P. 238–239.
 27. Yao J., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // *J Clin Oncol*. 2008, Jun 20. Vol. 26. N. 18. P. 3063–3072.
 28. Young R.H., Oliva E., Scully R.E. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases // *Am J Surg Pathol*. 1994. Vol. 18. P. 1102–1116.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Глава 23. Трофобластическая болезнь

Л.А. Мещерякова

Термин «трофобластическая болезнь», синонимы — «трофобластические опухоли», «трофобластические неоплазии», означает связанные между собой формы патологического состояния трофобласта: простой пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Код по МКБ-10

C.58. Злокачественные новообразования плаценты.

Этиология и патогенез

Наиболее частая форма трофобластической неоплазии — пузырный занос — всегда является результатом генетических нарушений беременности, при которых отсутствующее или инактивированное ядро яйцеклетки либо подвергается оплодотворению двумя сперматозоидами (с образованием 46,XX, 46,XY хромосом), либо происходит дупликация отцовского генетического материала. В результате из мезодермы зародыша развивается пузырный занос. Злокачественные трофобластические опухоли характеризуются двумя различными биологическими процессами: персистенцией в организме матери трофобластических клеток после завершения беременности (феномен, наиболее часто встречающийся после частичного или полного пузырного заноса) и трофобластической малигнизацией (инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная опухоль).

Злокачественная трансформация элементов трофобласта (цито-, синцитиотрофобласта, промежуточных клеток) может встречаться как во время беременности (нормальной и эктопической), так и после ее завершения (роды, аборт), но наиболее часто это происходит после полного пузырного заноса.

Трофобластическая неоплазия составляет 1% онкогинекологических опухолей и поражает женщин преимущественно репродуктивного возраста. Злокачественные трофобластические опухоли уникальны в биологическом поведении и клинических проявлениях, характеризуются высокой злокачественностью, быстрым отдаленным метастазированием и при этом высокой частотой излечения только с помощью химиотерапии даже при наличии отдаленных метастазов. После излечения у абсолютного большинства молодых женщин сохраняется репродуктивная функция.

Заболеваемость трофобластической неоплазией

В странах Европы трофобластическая неоплазия встречается в 0,6–1,1:1000 беременностей, в США — в 1:1200 беременностей, в странах Азии и Латинской Америки — 1:200 беременностей, в Японии — 2:1000 беременностей.

Частота возникновения различных форм трофобластической опухоли, по данным одного из самых крупных трофобластических центров (межрегиональный центр в Шеффилде, Великобритания): полный пузырный занос — 72,2%, частичный пузырный занос — 5%, хорионкарцинома — 17,5%, другие формы — 5,3%.

Клиническое стадирование злокачественной трофобластической опухоли осуществляется с помощью классификации TNM (табл. 23.1).

Таблица 23.1. Классификация трофобластических опухолей по TNM

TNM	FIGO	Локализация опухоли
Tx		Первичная опухоль не может быть оценена
To		Первичная опухоль не определяется
T1	I	Опухоль в пределах матки
T2	II	Опухоль распространяется на другие половые структуры: влагалище, яичник, широкую связку матки, фаллопиеву трубу путем метастазирования или непосредственной инвазии
M1a	III	Метастазы в легком (легких)
M1b	IV	Другие отдаленные метастазы

В соответствии с гистологической классификацией выделены следующие формы трофобластических неоплазий.

Гистологическая классификация трофобластических неоплазий (FIGO, 2003)

1. Пузырный занос (9100/0).

Полный пузырный занос (9103/0).

Частичный пузырный занос (9103/0).

2. Инвазивный пузырный занос (9100/1).

3. Метастатический пузырный занос (9100/1).

4. Хорионкарцинома (9100/3).

5. Трофобластическая опухоль плацентарного ложа (9104/1).

6. Эпителиоидная трофобластическая опухоль (9105/3).

Гистологическая форма трофобластической опухоли имеет важное прогностическое значение.

Пузырный занос наиболее часто встречается среди опухолей трофобласта (1:1000 беременностей), является результатом генетических нарушений беременности. Локализуется в матке (реже — в маточной трубе), чаще возникает у юных и пожилых беременных, в низкой социально-экономической среде. Пузырный занос не обладает инвазивным ростом, не метастазирует. Частота излечения — 100%.

Выделяют два вида пузырных заносов: полный и частичный. Наиболее частая форма — полный пузырный занос.

Полный пузырный занос чаще выявляется в сроки 11–25 нед беременности, является чаще диплоидным, содержит 46,XX хромосомный набор, обе хромосомы — отцовские. В 3–13% встречается 46,XY комбинация, все хромосомы — отцовские. Полный пузырный занос характеризуется отсутствием признаков зародышевого и эмбрионального развития. Злокачественная трансформация возникает в 20% наблюдений, при 46,XY — чаще развивается метастатическая опухоль. Первым клиническим признаком полного пузырного заноса является несоответствие размеров матки сроку беременности: матка больше срока беременности. Макроскопически визуализируются отечные хориальные ворсинки, пузырьки.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Частичный пузырный занос составляет 25–74% всех пузырных заносов. Возможно выявление в сроки от 9-й до 34-й недели беременности. Частичные пузырные заносы всегда триплоидны, с одной материнской хромосомой (чаще — 69,XXY, 69,XXX, реже — 69,XYU), имеют место фрагменты нормальной плаценты и плода. Ранее считалось, что частичные пузырные заносы не малигнизируются. В настоящее время доказана возможность злокачественной трансформации (до 5%). Клинически размеры матки меньше или соответствуют сроку, макроскопически определяются фрагменты плода, плаценты и отечные хориальные ворсины.

Основные **клинические симптомы полного пузырного заноса** обычно диагностируются перед 18-й неделей беременности:

влагалищное кровотечение (более 90%);

размеры матки больше срока беременности (50%);

двусторонние тека-лютеиновые кисты 8 см и более (20–40%).

При пузырном заносе возможно развитие различных осложнений:

неукротимая рвота беременных (20–30%);

артериальная гипертензия, преэклампсия (10–30%);

явления гипертиреоза: теплая кожа, тахикардия, тремор, увеличение щитовидной железы (2–7%);

разрыв овариальных кист, кровотечение, инфекционные осложнения;

трофобластическая эмболизация встречается у 2–3% пациенток с острыми дыхательными расстройствами (кашель, тахипноэ, цианоз) при размерах матки 20 нед и более; чаще развивается спустя 4 ч от эвакуации пузырного заноса;

диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Диагностика пузырного заноса основана на следующих критериях:

оценка клинических симптомов во время беременности;

УЗИ органов малого таза;

определение сывороточного уровня β -ХГЧ (при нормальной беременности пик ХГ — в 9–10 нед, не выше 150 тыс. мМЕ/мл, с последующим снижением и стабилизацией уровня).

Тактика врача при пузырном заносе:

вакуум-эвакуация пузырного заноса с контрольным острым кюретажем;

гистологическое исследование удаленных тканей;

пациенткам с резус-отрицательной кровью и частичным пузырным заносом необходимо ввести анти-резус иммуноглобулин;

в последующем — тщательный мониторинг в течение 1 года.

Мониторинг после удаления пузырного заноса:

еженедельное исследование сывороточного уровня β -ХГЧ до получения трех последовательных отрицательных результатов, затем ежемесячно — до 6 мес, далее 1 раз в 2 мес — следующие 6 мес; ультразвуковая КТ органов малого таза — через 2 нед после эвакуации пузырного заноса, далее — ежемесячно до нормализации уровня ХГ; рентгенограмма легких — после эвакуации пузырного заноса, повторно — при повышении уровня ХГЧ; обязательное ведение пациенткой менограммы не менее 3 лет после пузырного заноса.

Особенности мониторинга уровня ХГ после удаления пузырного заноса. В норме уровень β -ХГЧ нормализуется через 4–8 нед после эвакуации пузырного заноса. Повышенный уровень ХГ после 8 нед может свидетельствовать о развитии злокачественной трофобластической опухоли, что требует обязательного повторного обследования больной (гинекологический осмотр, ультразвуковая КТ органов малого таза и рентгенограмма легких). **Исключение:** допустимо наблюдение до 16 нед только при динамическом снижении уровня ХГЧ.

Химиотерапия после удаления пузырного заноса при динамическом снижении уровня ХГЧ до нормальной величины **не проводится**.

Исключение составляют пациентки, у которых невозможен мониторинг после удаления пузырного заноса.

Рекомендуется химиотерапия в стандартном режиме: метотрексат, кальция фолиант (Лейковорин кальция⁴), 3 курса с последующим наблюдением.

Контрацепция и прогноз. Контрацепция рекомендуется в течение 1 года после нормализации уровня ХГЧ, предпочтительнее — оральными контрацептивами.

Нельзя назначать оральные контрацептивы пациенткам сразу после эвакуации пузырного заноса. Это может привести к серьезным ошибкам в оценке клинических проявлений злокачественной трофобластической опухоли и отсрочке постановки правильного диагноза.

Непосредственное излечение после удаления пузырного заноса — 80%, в 20% случаев возможно развитие злокачественной трофобластической опухоли.

Злокачественные трофобластические опухоли

Злокачественные трофобластические опухоли в 50% случаев развиваются после пузырного заноса (20% — полный пузырный занос, 5% — частичный пузырный занос), в 25% — после нормальной беременности и родов, в 25% — после аборта и эктопической беременности. К злокачественным трофобластическим опухолям относят инвазивный пузырный занос, хориокарциному, трофобластическую опухоль плацентарного ложа и эпителиоидную трофобластическую опухоль.

Инвазивный пузырный занос может встречаться одновременно с простым (полостным) пузырным заносом.

Морфологическое подтверждение инвазивного пузырного заноса возможно лишь в удаленной матке или метастатическом очаге (признаки инвазии ворсинок в миометрий и другие ткани). Инвазивный пузырный занос характеризуется наличием отечных ворсинок хориона, отсутствием эмбриональных сосудов и вторжением пролиферирующих элементов цито- и синцитиотрофобласта в миометрий. Опухоль обладает способностью к быстрой и глубокой инвазии в миометрий и может вызывать тяжелое интраперитонеальное кровотечение.

Клинические особенности инвазивного пузырного заноса:

опухоль обычно локальна, инвазивна и редко метастазирует (20–40%) — преимущественно во влагалище, вульву, легкие;

значительно чаще, чем при простом пузырном заносе, трансформируется в хориокарциному;

возможна спонтанная регрессия опухоли;

основной клинический маркер — β -ХГЧ;

основной метод визуализации опухоли — ультразвуковое КТ;

высокая чувствительность к химиотерапии;

прогноз: излечение — 100%.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Трофобластическая хориокарцинома представлена смешанной структурой из эпителия трофобласта с элементами цито-, синцитиотрофобласта и клеток промежуточного звена, ворсинки отсутствуют. Опухоль характеризуется быстрой и глубокой инвазией в окружающие ткани и стенки сосудов. Быстрый рост опухоли сопровождается обширными центральными некрозами с сохранением по периферии жизнеспособных клеток.

Клинические особенности трофобластической хориокарциномы:

встречается 1:20 тыс. беременностей (1:160 тыс. нормальных родов, 1:15 380 аборт, 1:5330 эктопических беременностей, 1:40 пузырных заносов);

быстрый рост первичной опухоли, глубокая инвазия в стенку матки с разрушением последней; кровотечение;

высокая частота метастазирования в отдаленные органы (легкие — 80%, влагалище — 30%, другие органы малого таза — 20%, печень, головной мозг — 10%, селезенка, желудок, почки — 5%);

первые клинические симптомы — кровотечение или обнаружение отдаленных метастазов;

высокая чувствительность к химиотерапии;

прогноз: излечение в 90% наблюдений при условии правильно и своевременно начатого лечения.

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа — редкая неворсинчатая опухоль, возникающая на плацентарной части трофобласта, преимущественно из клеток синцитиотрофобласта. Характеризуется инфильтрирующим ростом с внедрением в стенку сосудов и замещением их гладкомышечных элементов гиалиновым материалом. Часто протекает с разрушением серозной оболочки матки и массивным кровотечением. Для нее характерно незначительное повышение уровня ХГЧ, более информативным является определение плацентарного лактогена в сыворотке крови и иммуногистохимическое исследование удаленных тканей с определением плацентарного лактогена.

Клинические особенности трофобластической опухоли плацентарного ложа:

в 95% наблюдений возникает после родов;

чаще — солидная опухоль, растущая в просвет полости матки, инвазирующая миометрий и серозную оболочку матки, а также смежные органы;

невысокий уровень ХГЧ;

повышенный уровень плацентарного лактогена;

непредсказуемое клиническое течение: в 90% — либо регрессирует, либо поддается лечению, в 10% наблюдений метастазирует и слабо чувствительна к стандартной химиотерапии;

оптимальное лечение первичной опухоли — гистерэктомия; у пациенток, желающих сохранить фертильность,

возможна органосохраняющая гистеротомия с удалением опухоли в пределах здоровых тканей;

при метастатическом поражении — химиотерапия для высокого риска резистентности опухоли;

самый плохой прогноз у больных с диссеминированной трофобластической опухолью плацентарного ложа (III и IV стадии).

Эпителиоидная трофобластическая опухоль впервые описана морфологами в 1995 г., это самая редкая злокачественная трофобластическая опухоль, развивается из клеток промежуточного звена трофобласта, характеризуется отсутствием ворсин, скоплением атипичных моноклеарных трофобластических клеток и элементов синцитиотрофобласта, внешне схожих с эпителиальными клетками. При микроскопии визуализируются «острова» трофобластических клеток, которые окружены обширными некрозами и связаны между собой структурами, подобными гиалину, создавая рисунок «географической карты». Иммуногистохимическое исследование эпителиоидной трофобластической опухоли: позитивна к альфа-ингибину, цитокератину, эпидермальному фактору роста, Е-кадгерину и лишь центральная часть опухоли позитивна к плацентарному лактогену и ХГ. Опухоль характеризуется узловой формой роста с инвазией в миометрий, без фокусов некроза и кровоизлияний.

Клинические особенности эпителиоидной трофобластической опухоли:

опухоль чаще локализуется в дне матки, перешейке или слизистой цервикального канала (последняя локализация может симулировать картину рака цервикального канала); клинические проявления чаще развиваются в репродуктивном возрасте, но возможно и в более позднем возрастном периоде, спустя годы от последней беременности; возможно проявление болезни в виде отдаленных метастазов (без признаков первичного поражения матки); для дифференциального диагноза необходимо исследование сывороточного уровня ХГЧ, гистологическое и иммуногистохимическое исследование удаленных тканей с использованием маркеров; оптимальное лечение: хирургическое удаление первичной опухоли и метастазов с проведением химиотерапии для высокого риска резистентности опухоли; оптимальным режимом химиотерапии является ЕМА-ЕР (см. ниже); прогноз предсказать трудно.

Диагностика трофобластической болезни

В настоящее время диагностика злокачественной трофобластической опухоли базируется на основании ряда критериев. Среди них есть наиболее важные в построении диагноза. Первый этап в диагностике трофобластической опухоли — выявление жалоб, изучение акушерского анамнеза, оценка общего состояния больной и гинекологический осмотр.

Возраст. Наиболее часто болезнь возникает у женщин репродуктивного возраста, хотя и может проявляться у пациенток в перименопаузе.

Анамнез. В анамнезе обязательно имеет место беременность, завершенная родами, аборт (искусственным или самопроизвольным), в том числе и эктопическая. Опухоль может возникнуть и в период развивающейся беременности. Но чаще всего опухоль развивается после перенесенного пузырного заноса.

Жалобы. Большинство женщин репродуктивного возраста имеют жалобы на нарушение менструального цикла (аменорея, ациклические кровяные выделения, олигоменорея, маточные кровотечения различной интенсивности и продолжительности).

Более редкими являются жалобы на боли внизу живота, в грудной клетке, кашель, кровохарканье, головную боль, различные проявления токсикоза беременных, возможны явления тиреотоксикоза. В отдельных случаях пациентки самостоятельно обнаруживают метастазы во влагалище или опухоль в малом тазу, пальпируемую через переднюю брюшную стенку.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Данные осмотра. При гинекологическом осмотре часто можно обнаружить увеличение размеров матки, несоответствие их сроку беременности, дню после родов, размягчение шейки матки. Кроме этого, можно пальпировать опухолевые образования в стенке матки, в малом тазу, во влагалище (чаще выявляются при осмотре в зеркалах). Патогномоничным признаком развития трофобластической болезни является наличие у больнойтекалютеиновых кист, часто очень больших размеров. В связи с этим существует риск перекручивания ножки кисты либо нарушения целостности стенки кисты с развитием клинической картины «острого живота».

Внешние проявления болезни (слабость, головокружение, бледность кожных покровов, тахикардия, кашель, кровохарканье, одышка, головная боль, боли в животе) могут иметь место только при значительном распространении опухоли и длительном течении болезни. Как правило, общее состояние больной не нарушено.

Второй этап в диагностике трофобластической опухоли — инструментальные методы обследования: исследование сывороточного уровня β -ХГЧ, выполнение ультразвуковой КТ, лечебно-диагностическое выскабливание полости матки (при нарушенной беременности, наличии пузырного заноса, ациклических маточных кровотечениях) с обязательным тщательным морфологическим исследованием удаленных тканей. Другим обязательным исследованием при подозрении на развитие злокачественной трофобластической опухоли является рентгенологическое исследование легких (наиболее частое метастазирование).

Морфологическое исследование. Полученный при выскабливании полости матки материал обязательно подлежит морфологическому исследованию. У большей части больных диагноз трофобластической опухоли ставится на основании данных морфологического исследования. Диагностика пузырного заноса у морфолога не вызывает сомнений.

Морфологическая верификация хориокарциномы нередко затруднена, так как при выскабливании полости матки опухолевая ткань (чаще расположенная интрамурально в стенке матки) не всегда попадает в соскоб. Повторные выскабливания сопряжены с высоким риском разрушения опухоли либо перфорации стенки матки, инфильтрированной опухолью, и последующим профузным маточным кровотечением.

Морфологический диагноз «инвазивный пузырный занос» возможен только в удаленной матке либо метастазе опухоли.

Морфологическая диагностика эпителиоидной трофобластической опухоли нередко затруднительна из-за отсутствия опыта у морфологов, часто не располагающих данными о редких наблюдениях, описанных в литературе только в последние годы.

Таким образом, морфологическое исследование удаленных при выскабливании матки тканей имеет важную, но не ведущую роль в постановке диагноза «злокачественная трофобластическая опухоль». Роль морфологического исследования возрастает при изучении удаленных метастазов опухоли. Часто это является ключом к постановке диагноза у пациенток со стертой картиной болезни, а также у пациенток в менопаузе. Особое значение имеет морфологический диагноз у больных резистентными опухолями для выбора метода лечения.

Исследование сывороточного уровня β -субъединицы хорионического гонадотропина (ХГ). В норме ХГ образуется в синцитиотрофобластических клетках плаценты, что обуславливает высокий уровень гормона у беременных. При этом I триместр — период формирования, развития и прикрепления плаценты — характеризуется прогрессивным ростом уровня ХГ, а к концу I триместра (11–12 нед) отмечается постепенное его снижение.

Следует помнить, что любое повышение уровня ХГЧ, не связанное с развивающейся беременностью, свидетельствует о возникновении трофобластической опухоли. Исключение составляют наблюдения, связанные с развитием некоторых герминогенных опухолей яичников. Диагностическая чувствительность ХГЧ при трофобластической болезни близка к 100%.

Диагностика трофобластической опухоли во время беременности имеет определенные трудности. Одним из критериев диагноза может быть отсутствие снижения уровня ХГ в сыворотке крови после 12 нед беременности. Кроме этого, целесообразно оценить динамику роста другого гормона беременности — АФП, уровень которого в норме с 11-й недели начинает прогрессивно увеличиваться. Если уровень ХГ повышается после 11-й недели беременности, а при этом отмечается снижение уровня АФП, можно думать о возникновении трофобластической опухоли. При этом концентрация ХГ в сыворотке крови в несколько раз выше соответствующей данному сроку нормы.

Таким образом, наличие у больной репродуктивного возраста нарушений менструального цикла и беременности в анамнезе всегда требует исключения злокачественной трофобластической опухоли путем определения уровня ХГЧ в сыворотке крови.

Плато или увеличение уровня ХГ в трех последующих исследованиях в течение 14 дней свидетельствует о развитии злокачественной трофобластической опухоли.

Представляет интерес другой гормон беременности — **плацентарный лактоген**. Среди трофобластических опухолей чрезвычайно редко встречаются опухоли из элементов промежуточного трофобласта: опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль. Трофобластическая опухоль плацентарного ложа характеризуется умеренной секрецией ХГ даже при распространенном процессе и значительной экспрессией плацентарного лактогена. Эти соотношения лежат в основе дифференциальной диагностики. Но наиболее информативным в данном случае является **иммуногистохимическое исследование** по определению плацентарного лактогена в ткани опухоли.

Ультразвуковая КТ, выполненная опытным специалистом, позволяет быстро и надежно диагностировать наличие первичной опухоли трофобласта в матке, предположить характер опухоли трофобласта (простой пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хориокарцинома), выявить наличие метастазов опухоли в малом тазу, брюшной полости и забрюшинном пространстве. Современная ультразвуковая КТ, выполненная трансвагинальным высокочастотным датчиком, позволяет выявить первичную опухоль матки с минимальным диаметром 0,4 см.

Таким образом, ультразвуковая КТ и определение опухолевого маркера (ХГ) позволяют в ранние сроки после завершения беременности или удаления пузырного заноса диагностировать злокачественную трофобластическую опухоль матки, что исключает необходимость повторных диагностических выскабливаний, снижает риск связанных с этим осложнений и риск метастазирования.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Рентгенологическое исследование легких является неотъемлемой частью первичного обследования пациенток с трофобластической болезнью (FIGO, 2002).

Метастазирование опухолей трофобласта в легкие встречается наиболее часто (до 80%). Метастазы в легких могут определяться в виде солитарных очагов, очаговых теней либо множественных очагов до тотального поражения легочной ткани.

При этом у части больных первичная опухоль матки может не выявляться.

Иногда метастазы в легких при обычном рентгенологическом исследовании не обнаруживаются, особенно небольшие очаги, расположенные около диафрагмы, субплеврально, близко к средостению. Выполнение рентгеновской КТ вносит полную ясность в определение количества, размеров и локализации легочных метастазов.

Рентгеновская КТ — традиционный метод диагностики злокачественных опухолей. Высокая информативность метода отмечена при диагностике легочных метастазов, метастазов трофобластической опухоли в паренхиматозных органах, средостении и забрюшинном пространстве.

Высокоинформативной является рентгеновская компьютерная диагностика метастазов трофобластической опухоли в головном мозге, что является прогностически значимым при планировании лечения, оценке эффекта и дальнейшем наблюдении. В соответствии с консенсусом, принятым клиницистами трофобластических центров, выполнение рентгеновской КТ головного мозга является обязательным у всех больных с высоким риском резистентности трофобластической опухоли, с метастатическим поражением легких и другими отдаленными метастазами.

MPT является высокоинформативным методом в диагностике церебральных метастазов. Диагностическая ценность MPT значительно превосходит рентгеновскую КТ, особенно при выполнении с контрастированием. Метод целесообразно применять в сложных клинических случаях, при необходимости выполнения нейрохирургических вмешательств по удалению резистентных метастазов хориокарциномы в головном мозге.

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ), позволяет в отдельных наблюдениях обнаружить опухолевые очаги, не диагностированные стандартными методами исследования. Это важно особенно при резистентности и рецидивах опухоли, а также при планировании хирургического удаления резистентных очагов. В 2000 г. ВОЗ и FIGO приняты современные критерии диагноза «трофобластические неоплазии» (злокачественная трофобластическая опухоль).

Критерии диагноза «трофобластическая неоплазия» (рекомендации ВОЗ и FIGO, 2000):

плато или увеличение уровня β -ХГ в сыворотке крови после удаления пузырного заноса в трех последовательных исследованиях в течение 2 нед (1-й, 7-й, 14-й дни исследования);

повышенный уровень ХГ через 6 мес и более после удаления пузырного заноса;

гистологическая верификация опухоли (хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль).

Самым ранним признаком развития злокачественной трофобластической опухоли является увеличение сывороточного уровня β -ХГ при динамическом контроле. Всем женщинам с различными нарушениями менструального цикла и беременностью в анамнезе следует определять сывороточный уровень ХГ. Молодым пациенткам с выявленными метастазами неясной этиологии обязательно следует определять уровень ХГ.

Таким образом, динамическое исследование сывороточного уровня ХГ у женщин с различными нарушениями менструального цикла и беременностью в анамнезе является скринингом, позволяя в ранние сроки выявить развитие злокачественной трофобластической опухоли.

План первичного обследования больных с трофобластической опухолью:

определение сывороточного уровня ХГ;

гинекологический осмотр;

ультразвуковая КТ органов малого таза;

рентгенологическое исследование легких;

при метастатическом поражении легких;

рентгеновская КТ головного мозга с контрастированием;

ультразвуковая КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

при метастатическом поражении головного мозга;

MPT головного мозга с контрастированием;

высокий уровень ХГ и отсутствие визуализируемой опухоли;

рентгеновская КТ легких.

Последняя классификация трофобластических новообразований отражает распространение опухоли (стадирование) и главные факторы прогноза, с учетом которых планируется лечение (табл. 23.2).

Таблица 23.2. Классификация трофобластических новообразований FIGO, 2003 (объединенная классификация FIGO и ВОЗ, 2000)

Стадия	Локализация новообразования			
I	Болезнь ограничена маткой			
II	Распространение новообразования за пределы матки, но ограничено половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище)			
III	Метастазы в легких с или без поражения половых органов			
IV	Все другие метастазы			
	Количество баллов			
	0	1	2	4
Возраст, лет	Не больше 40 лет	Больше 40 лет		
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	
Интервал*, мес	Менее 4	4–6	7–12	Более 12
Уровень ХГ, МЕ/л	Менее 10 ^{3**}	10 ³ –10 ⁴	10 ⁴ –10 ⁵	Более 10 ⁵
Наибольшая опухоль, включая опухоль матки, см	Менее 3	3–5	Более 5	
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почка	Желудочно-кишечный тракт	Печень, головной мозг
Количество метастазов		1–4	5–8	Более 8
Предыдущая химиотерапия	–	–	1 препарат	Два или более цитостатиков

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

* Интервал между окончанием предыдущей беременности и началом химиотерапии.

** Низкий уровень ХГ может быть при трофобластической опухоли на месте плаценты.

При сумме 6 баллов и менее — низкий риск развития резистентности опухоли; 7 и более баллов — высокий.

Прогноз при трофобластических опухолях у абсолютного большинства больных определяется выбором начальной химиотерапии (первой линии), которая в настоящее время является стандартной и принята всеми трофобластическими центрами мира.

Планирование лечения больных с злокачественной трофобластической опухолью

Основным методом лечения больных с злокачественной трофобластической опухолью в настоящее время является противоопухолевая лекарственная терапия. Адекватная химиотерапия позволяет достичь полного выздоровления абсолютного большинства больных без применения дополнительных методов лечения. Успех химиотерапии определяется соблюдением ряда важных условий.

Лечение больных с трофобластической опухолью следует проводить в специализированной клинике, располагающей всеми современными возможностями диагностики, а главное — опытом успешного лечения таких больных.

Лечение всегда начинается с помощью стандартной химиотерапии первой линии, режим которой определяется группой риска возникновения резистентности опухоли по шкале FIGO, 2000.

Пациенткам, получавшим ранее нестандартные режимы химиотерапии, после оценки группы риска следует обязательно начать стандартную химиотерапию.

Кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу химиотерапии, которую необходимо проводить одновременно с интенсивной гемостатической терапией; неконтролируемое маточное кровотечение возможно купировать путем селективной эмболизации маточной артерии.

В табл. 23.3 представлены стандарты химиотерапии первой линии для больных с злокачественными трофобластическими опухолями.

Таблица 23.3. Стандарты химиотерапии первой линии для больных с злокачественной трофобластической опухолью

Низкий риск	Высокий риск
MtxFA Метотрексат 50 мг внутримышечно в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й дни. Кальция фолиант 6 мг внутримышечно во 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни, через 30 ч от введения метотрексата. Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии.	EMA-CO Этопозид 100 мг/м ² внутривенно капельно в 1-й, 2-й дни. Дактиномицин 500 мкг внутривенно в 1-й, 2-й дни. Метотрексат 100 мг/м ² внутривенно струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м ² , в 1-й день. Кальция фолиант 15 мг внутримышечно через 24 ч от введения метотрексата, затем — каждые 12 ч, всего 4 дозы. Циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 8-й день. Винкристин 1 мг/м ² внутривенно струйно в 8-й день. Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии (от 1-го дня химиотерапии)

Контроль эффективности и продолжительность химиотерапии:

эффективное лечение соответствует динамическому прогрессивному еженедельному снижению сывороточного уровня ХГ;

лечение проводится до нормализации уровня ХГ с последующими тремя курсами профилактической химиотерапии в аналогичном режиме либо до появления признаков **резистентности опухоли.**

Резистентность трофобластических опухолей — лекарственная устойчивость опухоли к **стандартной химиотерапии первой линии.** Частота возникновения резистентности трофобластической опухоли — 11–24%, частота излечения больных при резистентности составляет не более 50–75%. Развитие резистентности трофобластической опухоли к стандартной химиотерапии первой линии значительно ухудшает прогноз, особенно у больных с высоким риском резистентности.

Наиболее частые причины возникновения резистентности трофобластических опухолей:

- неадекватная химиотерапия первой линии;
- несоблюдение режима стандартной химиотерапии (уменьшение дозы препаратов, увеличение интервалов между курсами, сокращение продолжительности химиотерапии);
- необоснованная смена режимов химиотерапии;

отказ от проведения профилактических курсов химиотерапии;
редко — биологические особенности опухоли.
Ранние критерии резистентности злокачественной трофобластической опухоли:
увеличение уровня ХГ во время или по окончании химиотерапии (до 6 мес), зафиксированное при трех последовательных исследованиях в течение 10 дней;
плато или снижение уровня ХГ менее 10%, зафиксированное при трех последовательных исследованиях в течение 10 дней.

Тактика врача при выявлении резистентности опухоли. Дальнейшее обследование и лечение больных с резистентной трофобластической опухолью должны проводиться **только в специализированной клинике**, имеющей **положительный опыт лечения** таких больных, так как **прогноз у них определяется эффективностью химиотерапии второй линии**.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии
Химиотерапия второй линии в настоящее время стандартизирована, режимы представлены в табл. 23.4.

Таблица 23.4. Стандартная химиотерапия злокачественной трофобластической опухоли второй линии

Низкий риск резистентности	Высокий риск резистентности
Дактиномицин 500 мкг внутривенно струйно в 1–5-й дни (с противорвотной терапией). Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии*	ЕМА-ЕР** Этопозид 100 мг/м ² внутривенно капельно в 1-й, 2-й, 8-й дни. Дактиномицин 500 мкг внутривенно в 1-й, 2-й дни. Метотрексат 100 мг/м ² внутривенно струйно, с последующей 12-часовой инфузией в дозе 1000 мг/м ² , в 1-й день. Кальция фолиант 30 мг внутримышечно через 24 ч от введения метотрексата, затем — каждые 12 ч — 7 доз. Цисплатин 60–100 мг/м ² , в 8-й день** Повторение курсов с 15-го дня от 1-го дня химиотерапии*
	ТР/ТЕ* 1-й день Дексаметазон 20 мг внутримышечно или внутрь за 12 и 6 ч до назначения паклитаксела. Димедрол 50 мг внутривенно струйно медленно за 30 мин до введения паклитаксела. Циметидин 50 мг внутривенно струйно медленно за 30 мин до паклитаксела. Паклитаксел 135 мг/м ² внутривенно капельно в 400 мл физраствора в течение 3 ч. Маннитол 10% 500 мл (50 г) внутривенно в течение 1 ч. Цисплатин 60 мг/м ² внутривенно капельно в 800 мл физраствора в течение 3 ч. Постгидратация — 1200 мл физраствора, 20 ммоль KCl, 1 г MgSO ₄ в течение 2 ч 15-й день Дексаметазон 20 мг внутримышечно или внутрь за 12 и 6 ч до паклитаксела. Димедрол 50 мг внутривенно струйно медленно за 30 мин до паклитаксела. Циметидин 50 мг внутривенно струйно медленно за 30 мин до паклитаксела. Паклитаксел 135 мг/м ² внутривенно капельно в 400 мл физраствора в течение 3 ч. Этопозид 150 мг/м ² в 800 мл физраствора. Повторение курсов с 29-го дня от 1-го дня химиотерапии

* Лечение проводится до нормализации уровня ХГ, затем — дополнительно — 3 консолидирующих курса в аналогичном режиме.

** Лечение в 1–2-й дни проводится с обязательной гидратацией до 2 л, трансфузией раствора гидрокарбоната натрия и противорвотной терапией.

Хирургическое лечение

Высокая эффективность современных стандартных режимов химиотерапии позволяет достичь полного излечения больных с злокачественной трофобластической опухолью только с помощью лекарственной терапии. В настоящее время лишь незначительная часть больных нуждается в дополнительном хирургическом лечении.

Показания к хирургическому лечению:

- кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни больной;
- перфорация опухолью стенки матки;
- резистентность первичной опухоли (при неэффективности **стандартной химиотерапии** первой и второй линии и отсутствии отдаленных метастазов);
- резистентность солитарных метастазов опухоли (при отсутствии первичной опухоли и метастазов в других органах и наличии условий для одномоментного удаления всех резистентных очагов и возможности проведения химиотерапии после операции).

Оптимальный объем операции:

- органосохраняющая гистеротомия с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у больных репродуктивного возраста;
- резекция пораженного органа с резистентным метастазом в пределах здоровых тканей (возможно, эндоскопическим путем).

Особенности лечения больных с метастазами трофобластических опухолей в головном мозге. Пациентки с церебральными метастазами потенциально излечимы как с помощью одной химиотерапии, так и путем комбинированного лечения (химиотерапия + облучение).

Лечение больных с церебральными метастазами должно проводиться только в условиях специализированной онкологической клиники, располагающей всеми современными диагностическими возможностями (рентгеновская КТ, МРТ) и, главное, — опытом успешного лечения таких больных.

Лучевая терапия при трофобластических опухолях. Основное показание — метастазы опухоли в головном мозге. Оптимально — дистанционная гамма-терапия на весь головной мозг РОД 2 Гр, СОД 30–40 Гр.

Рецидивы болезни. Частота выявления рецидивов трофобластических опухолей варьирует от 3 до 8% (у больных с высоким риском резистентности — до 20%). Все рецидивы диагностируются в сроки от 6 до 36 мес (наиболее часто — от 6 до 18 мес). Частота излечения больных с рецидивами составляет 75%.

Фертильность пациенток, подвергшихся химиотерапии по поводу трофобластических опухолей.

Абсолютное большинство исследователей считают: возможность деторождения сохраняется у молодых пациенток, число аномальных беременностей при этом не выше, чем в популяции. Данные последних лет свидетельствуют: безопасным сроком (в отношении аномалий развития) для наступления беременности и вынашивания здорового ребенка является 12 мес от окончания последнего курса химиотерапии. Не выявлено также зависимости между проведенной химиотерапией и последующим бесплодием.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

В качестве иллюстрации современных возможностей лечения больных с злокачественной трофобластической опухолью представляем опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

С 1996 г. в гинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ первичное обследование, лечение и мониторинг всех больных с трофобластическими опухолями стандартизированы и проводятся в соответствии с современными принципами.

С 1996 по 2017 г. в гинекологическом отделении и амбулаторно в поликлинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ проведено обследование и лечение 470 больным со злокачественными трофобластическими опухолями.

Возраст больных варьировал от 14 до 57 лет, составляя в среднем 30 лет.

Длительность анамнеза болезни варьировала от 1 до 30 мес, а в нескольких наблюдениях составляла 4, 7, 10, 12, 14, 15 и 16 лет.

Обращению в НМИЦ им. Н.Н. Блохина и постановке правильного диагноза у 68 (15%) больных предшествовали различные хирургические вмешательства. В 89 (19%) наблюдениях до направления в НМИЦ им. Н.Н. Блохина пациенткам проводилась нестандартная и неэффективная химиотерапия в других лечебных учреждениях (табл. 23.5–23.7).

Таблица 23.5. Распределение больных с злокачественной трофобластической опухолью по стадиям (FIGO, 2003) (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, 1996–2017)

Стадия FIGO	I	II	III	IV
Низкий риск резистентности, n=332 (71%)	269 (81%)	11 (3,3%)	52 (15,7%)	—
Высокий риск резистентности, n=138 (29%)	29 (21%)	8 (5,8%)	65 (47,1%)	36 (26,1%)
Всего, n=470	298 (63%)	19 (4%)	117 (25%)	36 (8%)

Таблица 23.6. Результаты морфологического исследования, n=470

Пузырный занос	188 (40%)
Инвазивный пузырный занос	11 (2,3%)
Хориокарцинома	66 (14%)
Эпителиоидная опухоль	15 (3,2%)
Опухоль плацентарного ложа	15 (3,2%)
Без верификации	175 (37,3%)

Таблица 23.7. Результаты лечения больных с злокачественной трофобластической опухолью (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, 1996–2017)

Излечено	Всего	Роды
	458 (97,5%)	142 (31%)
I стадия	298 (100%)	99 (33%)
II стадия	19 (100%)	6 (32%)
III стадия	113 (97%)	31 (26%)*
IV стадия	28 (78%)	6 (18%)**

* У одной пациентки двое родов после органосохраняющей гистеротомии с иссечением резистентной опухоли.

** 6 родов у 5 больных с церебральными метастазами.

Таким образом, современные возможности правильной диагностики злокачественной трофобластической опухоли, лечение больных в высокоспециализированных центрах, обладающих положительным опытом лечения данной опухоли, позволяют достичь результатов мирового уровня.

Список литературы

1. Григорова Т.М. Трофобластическая болезнь. М. : Медицина, 1985. С. 100–107.
2. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П. Трофобластические опухоли: возможности хирургического лечения // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2003. № 4. С. 36–42.
3. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Кузнецов В.В., Чекалова М.А. и др. Лечение больных злокачественными трофобластическими опухолями // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Т. V. С. 210.
4. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Чекалова М.А., Карсладзе А.И. и др. Трофобластическая болезнь: ошибки в диагностике и прогноз // Акуш. и гин. 2004. № 4. С. 50–55.
5. Мещерякова Л.А. Злокачественные трофобластические опухоли: современная диагностика, лечение и прогноз : дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005.
6. Мещерякова Л.А., Чекалова М.А. Эпителиоидная трофобластическая опухоль-редкая опухоль человека, ассоциированная с беременностью // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2006. № 6. С. 16–17.
7. Мещерякова Л.А. Беременность и трофобластическая болезнь // Акушерство : национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 930–941.
8. Мещерякова Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни // Практик. онкология. 2008. Т. 9, № 3. С. 160–170.
9. Мещерякова Л.А., Алгоритм диагностики злокачественных трофобластических опухолей // Практик. онкология. 2008. Т. 9, № 3. С. 186.
10. Мещерякова Л.А. Алгоритм лечения больных злокачественными трофобластическими опухолями // Практик. онкология. 2008. Т. 9, № 3. С. 187.
11. Новикова Л.А., Григорова Т.М. Хорионэпителиома матки. М. : Медицина, 1968.
12. Савинова В.Ф. Диагностика и лечение хорионэпителиомы матки : дис. ... д-ра мед. наук. М., 1971. 343 с.
13. Таранов А.Г. Диагностические тест-системы. М., 2002. С. 115–117.

14. Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика злокачественных опухолей тела матки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998. С. 18–31.
15. Ayala Yañez R., Briones Landa C., Anaya Coeto H., Leroy López L. [Diagnosis of molar pregnancy by hysteroscopy] // *Ginecol. Obstet. Mex.* 2012. Vol. 80, N 8. P. 540–544. [Article in Spanish]
16. Allen S.D., Lim A.K., Seckl M.J., Blunt D.M. et al. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia // *Clin. Radiol.* 2006. Vol. 61, N 4. P. 301–313.
17. Alazzam M., Tidy J., Osborne R., Coleman R. et al. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 12. CD008891.
18. Alifrangis C., Wilkinson M.J., Stefanou D.C. et al. Role of thoracotomy and metastatectomy in gestational trophoblastic neoplasia: a single center experience // *J. Reprod. Med.* 2012. Vol. 57, N 7–8. P. 350–358.
19. Alifrangis C., Agarwal R., Short D., Fisher R.A. et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31, N 2. P. 280–286.
20. Allison K.H., Love J.E., Garcia R.L. Epithelioid trophoblastic tumor: review of a rare neoplasm of the chorionic-type intermediate trophoblast // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006. Vol. 130, N 12. P. 1875–1877.
21. Araujo Júnior E., Sun S.Y., Campanharo F.F. et al. Diagnosis of ovarian metastasis from gestational trophoblastic neoplasia by 3D power Doppler ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: case report // *Case Rep. Oncol.* 2012. Vol. 5, N 2. P. 359–366.
22. Baergen R.N., Rutgers J.L., Young R.H., Osann K. et al. Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 100, N 3. P. 511–520.
23. Bagshawe K.D. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia // *Cancer.* 1976. Vol. 38. P. 1373–1385.
24. Bagshawe K.D. Treatment of trophoblastic tumors // *Ann. Acad. Med.* 1976. Vol. 5. P. 273.
25. Bagshawe K.D. Treatment of high-risk choriocarcinoma // *J. Reprod. Med.* 1984. Vol. 29. P. 813–820.
26. Bagshawe K.D. Trophoblastic tumors: diagnostic methods, epidemiology, clinical features and management // *Gynecol. Oncol.* 1995. P. 1027–1043.
27. Baptista A.M., Belfort P. Comparison of methotrexate, actinomycin D, and etoposide for treating low-risk gestational trophoblastic neoplasia // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2012. Vol. 119, N 1. P. 35–38.
28. Bates M., Everard J., Wall L. et al. Is there a relationship between treatment for infertility and gestational trophoblastic disease? // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19, N 2. P. 365–367.
29. Behnamfar F., Mousavi A., Rezapourian P., Zamani A.E. Placental site trophoblastic tumor, report of a case with unusual presentation // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013. Vol. 40, N 4. P. 505–513.
30. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Chorionic tumours // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. P. 1740–1748.
31. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Gestational trophoblastic neoplasia // *Cancer Med.* 1997. Vol. 4, N II. P. 2327–2336.
32. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Recent advances in gestational trophoblastic disease // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 10. P. 61.
33. Betel C., Atri M., Arenson A.M., Khalifa M. et al. Sonographic diagnosis of gestational trophoblastic disease and comparison with retained products of conception // *Ultrasound Med.* 2006. Vol. 25, N 8. P. 985–993.
34. Bidzinski M., Lemieszczuk B., Drabik M. The assessment of value of transvaginal ultrasound for monitoring of gestational trophoblastic diseases treatment // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1997. Vol. 18, N 6. P. 541–543.
35. Bolis G., Bonazzi C., Landoni F. et al. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT) // *Gynecol. Oncol.* 1988. Vol. 31. P. 439–444.
36. Bower M., Newlands E.S., Holden L. et al. EMA-CO – for high-risk trophoblastic tumor: results from a cohort of 272 patients // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15, N 7. P. 2636–2643.
37. Cagayan M.S., Lu-Lasala L.R. Management of gestational trophoblastic neoplasia with metastasis to the central nervous system: a 12-year review at the Philippine General Hospital // *J. Reprod. Med.* 2006. Vol. 51, N 10. P. 785–792.
38. Chang T.C., Yen T.C., Li Y.T., Wu Y.C. et al. The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in gestational trophoblastic tumours: a pilot study // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2006. Vol. 33, N 2. P. 156–163.
39. DeBaz B.P., Lewis T.J. Imaging of gestational trophoblastic disease // *Semin. Oncol.* 1995. Vol. 22, N 2. P. 134–137.
40. Deng S., Yang X.Y. Diagnosis and therapeutics of placental site trophoblastic tumor // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2002. Vol. 24, N 4. P. 418–421.
41. Dhillon T., Palmieri C., Sebire N.J., Lindsay I. et al. Value of whole body 18FDG-PET to identify the active site of gestational trophoblastic neoplasia // *J. Reprod. Med.* 2006. Vol. 51, N 11. P. 879–887.
- Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии
42. Evans A.C. Jr, Soper J.T., Clarke-Pearson D.L. et al. Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system // *Gynecol. Oncol.* 1995. Vol. 59, N 2. P. 226–230.
43. Fisher P.M., Hancock B.W. Gestational trophoblastic diseases and their treatment // *J. Oncol. Med.* 1997. Vol. 23. P. 1–16.
44. Fowler D.J., Lindsay I., Seckl M.J., Sebire N.J. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 27, N 1. P. 56–60.
45. Freedman R.S., Tortolero-Luna G., Pandey D.K. et al. Gestational trophoblastic disease // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 1996. Vol. 23, N 2. P. 545–571.
46. Fu J., Fang F., Xie L., Chen H. et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 10. CD007289.
47. Fülöp V., Szigetvári I., Szepesi J. et al. Clinical epidemiology and management of gestational trophoblastic neoplasia in Hungary in the past 34 years // *J. Reprod. Med.* 2012. Vol. 57, N 7–8. P. 310–318.
48. Ghaemmaghami F., Modares M., Arab M. et al. EMA-EP regimen, as firstline multiple agent chemotherapy in high-risk GTT patients (stage II–IV) // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2004. Vol. 14, N 2. P. 360–365.
49. Goldstein D.P., Berkowitz R.S. Current management of complete and partial molar pregnancies // *J. Reprod. Med.* 1994. Vol. 39. P. 139.
50. Gul T., Yilmazturk A., Erden A.C. A review of trophoblastic diseases at the medical school of Dicle university // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1997. Vol. 74, N 1. P. 37–40.
51. Hasanzadeh M., Sharifi N., Esmaili H. et al. Immunohistochemical expression of the proliferative marker Ki67 in hydatidiform moles and its diagnostic value in the progression to gestational trophoblastic neoplasia // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013. Vol. 39, N 2. P. 572–577.
52. Hyman D.M., Bakios L., Gualtiere G. et al. Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment, and outcome // *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 129, N 1. P. 58–62.
53. Khan F., Everard J., Ahmed S. et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate: efficacy, acute and long-term effects // *Br. J. Cancer.* 2003. Vol. 89, N 12. P. 2197–2201.
54. Kim S.J. Placental site trophoblastic tumour // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2003. Vol. 17, N 6. P. 969–984.
55. Kingdon S.J., Coleman R.E., Ellis L., Hancock B.W. Deaths from gestational trophoblastic neoplasia: any lessons to be learned? // *J. Reprod. Med.* 2012. Vol. 57, N 7–8. P. 293–296.

56. Kohorn E.I., McCarthy S.M., Taylor K.J.W. Nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia: role of ultrasonography and magnetic resonance imaging // *J. Reprod. Med. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 43, N 1. P. 14–20.
57. Kuo K.T., Chen M.J., Lin M.C. Epithelioid trophoblastic tumor of the broad ligament: a case report and review of the literature // *Am. J. Surg. Pathol.* 2004. Vol. 28, N 3. P. 405–409.
58. Kurman R.J. et al. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 6th ed. New York : Springer, 2011.
59. Lai C.H., Yen T.C., Chang T.C. Positron emission tomography imaging for gynecologic malignancy // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 19, N 1. P. 37–41.
60. Le-Ming Shih, Kurman R.J. Epithelioid trophoblastic tumor // *Am. J. Surg. Pathol.* 1998. Vol. 23, N 11. P. 1393–1403.
61. Lurain J.R. Gestational trophoblastic tumors // *Semin. Surg. Oncol.* 1990. Vol. 6. P. 347–353.
62. Lurain J.R., Nejad B., John I. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia // *Gynecol. Oncol.* 2005. Vol. 97, N 2. P. 618–623.
63. Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C., John I. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia // *J. Reprod. Med.* 2006. Vol. 51, N 10. P. 773–776.
64. Lybol C., Centen D.W., Thomas C.M., ten Kate-Booij M.J. et al. Fatal cases of gestational trophoblastic neoplasia over four decades in the Netherlands: a retrospective cohort study // *BJOG.* 2012. Vol. 119, N 12. P. 1465–1472.
65. Lybol C., Thomas C.M., Blanken E.A. et al. Comparing cisplatin-based combination chemotherapy with EMA/CO chemotherapy for the treatment of high risk gestational trophoblastic neoplasia // *Eur. J. Cancer.* 2013. Vol. 49, N 4. P. 860–867.
66. Lybol C., Westerdijk K., Sweep F.C. et al. Human chorionic gonadotropin (hCG) regression normograms for patients with high-risk gestational trophoblastic neoplasia treated with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) chemotherapy // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23, N 11. P. 2903–2906.
67. Liu Y.H., Ma H.X., Ji B., Cao D.B. Spontaneous hemoperitoneum from hepatic metastatic trophoblastic tumor // *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18, N 31. P. 4237–4240.
68. Mapelli P., Mangili G., Picchio M. et al. Role of (18)F-FDG PET in the management of gestational trophoblastic neoplasia // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013. Vol. 40, N 4. P. 505–513.
69. Matsui H., Iitsuka Y., Suzuka K. et al. Early pregnancy outcomes after chemotherapy for gestational trophoblastic tumor // *J. Reprod. Med.* 2004. Vol. 49, N 7. P. 531–534.
70. Meshcheryakova L.A., Kozachenko V.P., Meshcheryakov A.A. Chemotherapy in resistant gestational trophoblastic tumor (GTT) // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2003. Vol. 13, suppl. 1. P. 102.
71. Meshcheryakova L.A., Kozachenko V.P., Meshcheryakov A.A. et al. Gestational trophoblastic tumors: eight years experience of Moscow Trophoblastic center // *IGCS 10th Biennial Meeting*. Edinburgh, October 3–7, 2004. P. 141.
72. McGrath S., Harding V., Lim A.K. et al. Embolization of uterine arteriovenous malformations in patients with gestational trophoblastic tumors: a review of patients at Charing Cross Hospital, 2000–2009 // *J. Reprod. Med.* 2012. Vol. 57, N 7–8. P. 319–324.
- Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии
73. McNeish I.A., Strickland S. et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992–2000 // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20, N 7. P. 1838–1844.
74. Mochizuki M. Trophoblast: its functional regulation and pathophysiological profiles // *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1992. Vol. 44, N 8. P. 918–928.
75. Moutte A., Doret M., Hajri T. et al. Placental site and epithelioid trophoblastic tumours: diagnostic pitfalls // *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 128, N 3. P. 568–572.
76. Neubauer N.L., Latif N., Kalakota K. et al. Brain metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: an update // *J. Reprod. Med.* 2012. Vol. 57, N 7–8. P. 288–292.
77. Newlands F.S., Bagshawe K.D., Begent R.H.J. et al. Results with EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumors // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1991. Vol. 98. P. 550–557.
78. Newlands E.S., Bower M., Holden L. et al. Management of resistant gestational trophoblastic tumors // *J. Reprod. Med. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 43, N 2. P. 111–118.
79. Newlands E.S. Clinical management of trophoblastic disease in the United Kingdom // *Curr. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 5, N 1. P. 19–24.
80. Ngan H.Y. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2004. Vol. 14, N 2. P. 202–205.
81. Nikolic B., Lukic R. Choriocarcinoma – post disease ultrasonographic findings // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2004. Vol. 14, N 4. P. 677–679.
82. Ohira S., Yamazaki T., Hatano H., Harada O. et al. Epithelioid trophoblastic tumor metastatic to the vagina: an immunohistochemical and ultrastructural study // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2000. Vol. 19, N 4. P. 381–386.
83. Pires L.V., Uberti E.M., Fajardo Mdo C. et al. Role of hysterectomy in the management of patients with gestational trophoblastic neoplasia: importance of receiving treatment in reference centers // *J. Reprod. Med.* 2012. Vol. 57, N 7–8. P. 359–368.
84. Plascencia J.L., Gonzalez F.T., Vargas A.N. et al. Persistent trophoblastic tumour. Fifteen cases report at Instituto Nacional de Perinatologia // *Ginecol. Obstet. Mex.* 1995. Vol. 63. P. 417–421.
85. Powles T., Savage P.M., Stebbing J., Short D. et al. A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia // *Br J Cancer.* 2007. Vol. 96, N 5. P. 732–737.
86. Redline R.W., Abdul-Karim F. Pathology of gestational trophoblastic disease // *Semin. Oncol.* 1995. Vol. 22, N 2. P. 95–106.
87. Rhoton V.A., Wagner J.M., Rutgers J.L., Baergen R.N. et al. Placental site trophoblastic tumor: human placental lactogen and pregnancy-associated major basic protein as immunohistologic markers // *Hum. Pathol.* 1998. Vol. 29, N 3. P. 280–288.
88. Sablinska B., Kietlinska Z., Zielinski J. Chemotherapy combined with surgery in the treatment of gestational trophoblastic disease (GTD) // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1993. Vol. 14, suppl. P. 146–151.
89. Schechter N.R., Mychalczak B., Jones W. et al. Prognosis of patients treated with whole-brain radiation therapy for metastatic gestational trophoblastic disease // *Gynecol. Oncol.* 1998. Vol. 68, N 2. P. 183–192.
90. Shen X., Xiang Y., Guo L. et al. Fertility-preserving treatment in young patients with placental site trophoblastic tumors // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2012. Vol. 22, N 5. P. 869–874.
91. Scott E.M., Smith A.L., Desouki M.M., Olawaiye A.B. Epithelioid trophoblastic tumor: a case report and review of the literature // *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 2012. Article ID 862472.
92. Semple P.L., Denny L., Coughlan M. et al. The role neurosurgery in the treatment of cerebral metastases from choriocarcinoma: a report of two cases // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2004. Vol. 14. P. 157–161.
93. Sergeant F., Verspyck E., Lemoine J.P., Marpeau L. Place of surgery in the management of gestational trophoblastic tumors // *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2006. Vol. 34, N 7–8. P. 670.
94. Shih I.M., Kurman R.J. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2001. Vol. 20, N 1. P. 31–47.

95. Shimizu T., Yaegashi N. [Gestational trophoblastic tumors and recent clinical information] // Gan To Kagaku Ryoho. 2002. Vol. 29, N 8. P. 1363–1370. [Article in Japanese]
96. Sironi S., Picchio M., Mangili G. et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a useful indicator of metastatic gestational trophoblastic tumor: preliminary results in three patients // Gynecol. Oncol. 2003. Vol. 91, N 1. P. 226–230.
97. Smith S.C., Sheridan E., Dorreen M.S., Hancock B.W. Gestational Trophoblastic disease (GTD), rare but curable at low cost, contemporary experience of the Shuffled Supraregional Screening and Treatment Center (Meeting abstract) // Br. J. Cancer. 1993. Vol. 67, suppl. XX. P. 30.
98. Song S.Q., Zhang G.N. [Therapeutic evaluation of cisplatin, etoposide, and bleomycin chemotherapy regimen in high-risk gestational trophoblastic neoplasia] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2012. Vol. 47, N 8. P. 571–576. [Article in Chinese]
99. Soper J.T. Gestational trophoblastic disease // Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 108, N 1. P. 176–187.
100. Soper J.T., Spillman M., Sampson J.H., Kirkpatrick J.P. et al. High-risk gestational trophoblastic neoplasia with brain metastases: Individualized multidisciplinary therapy in the management of four patients // Gynecol. Oncol. 2007. Vol. 104, N 3. P. 691–694.
101. Srisomboon J., Suprasert P., Phongnarisorn C., Charoenkwan K. et al. Treatment results of methotrexate and folinic acid as primary chemotherapy for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia // J. Med. Assoc. Thai. 2005. Vol. 88, N 7. P. 886–890.
102. Sugarman S.M., Kavanagh J.J. Gestational trophoblastic tumors // Medical Oncology: a comprehensive review. 1993. P. 245–254.
- Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии
103. Sung W.J., Shin H.C., Kim M.K., Kim M.J. Epithelioid trophoblastic tumor: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases // Korean J. Pathol. 2013. Vol. 47, N 1. P. 67–73.
104. Szulman A.E., Surti U. The clinicopathologic profile of the partial hydatidiform mole // Obstet. Gynecol. 1982. Vol. 59. P. 597–602.
105. Tomoda Y., Ishizuka T., Goto S., Furuhashi Y. Trophoblastic disease // Curr. Top. Pathol. 1992. Vol. 85. P. 121–123.
106. Tsukamoto N., Iwasaka T., Kashimura Y. et al. Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more // Gynecol. Oncol. 1985. Vol. 20, N 1. P. 53–61.
107. Tyrey L. Human chorionic gonadotropin: properties and assay methods // Semin. Oncol. 1995. Vol. 22, N 2. P. 121–129.
108. Vencken P.M., Ewing P.C., Zweemer R.P. Epithelioid trophoblastic tumour: a case report and review of the literature // J. Clin. Pathol. 2006. Vol. 59, N 12. P. 1307–1308.
109. Wang Y.X., Zhang X., Guan Y.L., Jang A.Y. et al. Assessment of staging and prognostic scoring system for malignant trophoblastic neoplasia // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2005. Vol. 40, N 2. P. 87–90.
110. Wolf N.G., Lage J.M. Genetic analysis of gestational trophoblastic disease: a review // Semin. Oncol. 1995. Vol. 22, N 2. P. 113–118.
111. Xiang Y., Wan X.R., Sun Z.J., Yang X.Y. Etoposide, methotrexate, kengshengmycin/etoposide, cisplatin chemotherapy for chemorefractory gestational trophoblastic tumour // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2005. Vol. 40, N 2. P. 79–82.
112. Xiuyu Y. The conservative surgery as an alternative in the management of gestational trophoblastic neoplasm // Int. J. Gynecol. Cancer. 2002. Vol. 12, N 5. P. 660.
113. Yang J.J., Xiang Y., Yang X.Y., Wan X.R. et al. Evaluation of emergency craniotomy for the treatment of patients with intracranial metastases of choriocarcinoma // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2005. Vol. 40, N 5. P. 335–338.
114. Yang J.J., Xiang Y., Yang X.Y., Wan X.R. Emergency craniotomy in patients with intracranial metastatic gestational trophoblastic tumor // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2005. Vol. 89, N 1. P. 35–38.
115. Zhang Y., Xiang Y., Ren T., Wan X.R. et al. Study on the indication of surgical resection of pulmonary metastasis of malignant trophoblastic tumor // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2005. Vol. 40, N 2. P. 83–86.
116. Zhou Y., Lu H., Yu C., Tian Q. et al. Sonographic characteristics of placental site trophoblastic tumor // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 41. P. 679–684.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Глава 24. Первично-множественные злокачественные опухоли

Ю.Г. Паянниди, С.Я. Максимов, К.И. Жордания

Код по МКБ-10

C97. Злокачественные новообразования самостоятельных (первичных) множественных локализаций.

За последнее десятилетие изучение феномена первичной множественности опухолей приобретает все большую актуальность и значимость в онкологии. И это связано в первую очередь с повсеместным увеличением числа больных с данной патологией.

При определении признаков первичной множественности опухолей отечественные онкологи длительное время руководствовались критериями, предложенными Warren и Gates (1932) и уточненными Н.Н. Петровым (1947), согласно которым каждая из опухолей должна иметь ясную картину злокачественности, располагаться отдельно от другой и не являться метастазом.

Под первичной множественностью опухолей в настоящее время понимают независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные (молочные железы, легкие и другие), а также мультицентрически один орган.

На сегодняшний день нет единой международной классификации первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН).

В структуре полинеоплазии преобладает сочетание двух опухолей. Случаи тройной локализации встречаются в 5–8% наблюдений. Наличие у одного больного четырех, пяти, шести и более опухолей является редким и представляется казуистикой.

Важный момент в классификации множественных опухолей — время их возникновения. Классически ПМЗН по времени возникновения разделяются на синхронные (возникшие одновременно) и метакхронные (возникшие через определенные промежутки времени). Сочетанный тип возникновения (синхронно-метакхронный и метакхронно-синхронный) может встречаться при тройной и более комбинациях опухолей.

Вопрос временной границы между синхронностью и метакхронностью длительное время оставался открытым. В настоящее время

большинство авторов считают наиболее достоверным и приемлемым, но и достаточно условным интервалом возникновения второй метакхронной опухоли срок более 6 мес от установления диагноза первой. При этом, в сущности, определить точные границы не представляется возможным. Это связано прежде всего с тем, что при одновременном начале развития нескольких опухолей одна из них, обладая более интенсивным темпом роста, проявляет себя клинически быстрее и диагностируется раньше. Поэтому целесообразнее указывать не на сроки возникновения множественных опухолей, а на сроки их выявления.

Эпидемиология

За последнее десятилетие в мире показатель роста заболеваемости ПМЗН возрос почти в 10 раз, а частота их достигла 13%. В России в последние годы также отмечен рост числа больных ПМЗН. Если в 2015 г. их насчитывалось 39 195 (26,8 на 100 тыс. населения), то в 2017 г. уже 50 100 (34,2 на 100 тыс. населения), а прирост абсолютного числа заболевших составил 28%.

Считается, что чаще всего ПМЗН болеют женщины, и при этом у них в основном поражаются гормонозависимые органы репродуктивной системы (яичники, молочная железа и эндометрий). Предполагают, что подобный эффект эстрогенов связан с их стимулирующим действием на процессы клеточной пролиферации в упомянутых органах. Более того, риск развития новообразований могут увеличивать некоторые полиморфизмы вариантов генов, продукты которых участвуют в синтезе андрогенов и эстрогенов. Это объясняет неуклонный рост заболеваемости опухолями органов женской репродуктивной системы, отмечаемой на сегодняшний день у населения большинства развитых стран.

Частота ПМЗН органов женского генитального тракта колеблется от 0,8 до 12,6% всех случаев заболевания раком данных локализаций. Такая вариабельность может быть обусловлена рядом причин и в первую очередь связана с диагностическими ошибками, когда вторая опухоль может быть расценена как метастаз первой.

Этиология и патогенез

Риск развития более одного рака может быть связан с урбанизацией и старением населения, ухудшением общей экологической ситуации, техногенными катастрофами, внедрением в клиническую практику более совершенных методов диагностики и лечения онкологических заболеваний.

В настоящее время достаточно остро стоит вопрос о лучевых повреждениях смежных органов. Риск развития онкологических заболеваний отмечен при многократном применении рентгенологических исследований у больных, превышении допустимых нагрузок у радиологов.

Постоянно возрастающее значение проблемы множественных радиоиндуцированных опухолей объясняется прежде всего увеличением контингента длительно живущих больных, что, безусловно, повышает общую кумулятивную вероятность возникновения второй опухоли. Большой период, исчисляющийся уже десятилетиями, широкого применения лучевой терапии вполне достаточен для реализации потенциального канцерогенного эффекта облучения. Главным образом это относится к больным, для которых лучевая терапия является эффективным самостоятельным методом лечения либо составной частью комбинированного воздействия (например, при лечении заболеваний тела или шейки матки). Особого внимания заслуживает изучение лучевых повреждений органов при наличии в них хронических заболеваний, предопухолевых состояний, доброкачественных новообразований на момент облучения.

Третий по частоте синдром полинеоплазии — вирусозависимый, составляет около 9% всех первично-множественных опухолей. В возникновении плоскоклеточных новообразований шейки матки, влагалища и вульвы ведущая роль принадлежит экзогенным факторам, передающимся половым путем (инфицирование ВПЧ).

Причиной развития второй опухоли может также служить химиотерапевтическое воздействие, так как химиотерапевтические препараты, используемые для лечения опухолевых заболеваний, сами по себе могут быть канцерогенами.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Подтверждается значение и иммунодепрессии в развитии полинеоплазии. Существует связь ПМЗН с эндемическими заболеваниями, т.е. если факторы, вызывающие иммунодепрессию и появление первой опухоли, не были устранены, то они, по-видимому, являются причиной развития и последующих новообразований.

По имеющимся наблюдениям, ПМЗН могут быть одним из проявлений различных наследственных синдромов, которые развиваются в большинстве случаев из-за наличия мутаций в генах-супрессорах опухоли. И поэтому риск развития полинеоплазии выше для лиц из наследственно отягощенных семей.

В зависимости от того, на каком клеточном уровне произошла причинная мутация — в гамете или соматической клетке, опухоли любой локализации могут быть наследственными, т.е. унаследованными, и ненаследственными, т.е. спорадическими. Для лиц, унаследовавших ген предрасположенности к раку органов женской репродуктивной системы, вероятность развития этих опухолей к 40–55 годам жизни достигает 85%. Общепопуляционный же риск развития рака органов женской репродуктивной системы, накопленный к 90 годам жизни, достигает 6%.

В настоящее время идентифицировано по крайней мере 8 моногенных синдромов, проявляющихся семейной предрасположенностью к возникновению рака органов женской репродуктивной системы. Три из них являются органоспецифическими и проявляются развитием рака одной и той же локализации. К ним относится семейный рак яичников, семейный рак эндометрия, семейный рак молочной железы.

Пять синдромов являются вариантами семейного ракового синдрома и проявляются системной предрасположенностью к возникновению рака яичников, молочной железы, эндометрия и некоторых других локализаций.

К ним относятся:

- синдром семейного рака молочной железы/яичников;
- синдром семейного рака молочной железы/яичников/эндометрия;
- синдром семейного рака молочной железы/эндометрия/яичников/толстой кишки (синдром Линча-2);
- синдром семейного рака молочной железы/эндометрия/органов желудочно-кишечного тракта/легкого;
- синдром семейного рака эндометрия/органов желудочно-кишечного тракта.

Весьма вероятно существование и других наследственных синдромов рака органов женской репродуктивной системы.

Так, например, в последние годы неоднократно были описаны сходные наблюдения семейного накопления рака шейки матки (эндцервикса), брюшины и яичников. Предполагается, что существует самостоятельный наследственный синдром семейного рака брюшины/яичников/шейки матки.

Считается, что в семьях больных плоскоклеточным раком шейки матки в 15% наблюдений отмечается накопление плоскоклеточного рака других локализаций. При этом установлена корреляция семейного накопления злокачественных новообразований шейки матки с высоким риском возникновения плоскоклеточного рака. Эти ассоциации очевидны для всех родственников первой степени родства (мать, сестра, дочь). Такие результаты можно объяснить генетической предрасположенностью и иммунным статусом хозяина-вирусоносителя в патогенезе плоскоклеточного рака шейки матки, что, вероятно, еще связано и с воздействием одинаковых факторов внешней среды.

Мысль о значении генетических факторов в развитии злокачественных опухолей возникает, когда риск заболевания среди родственников больных превышает популяционный. Среди родственников первой степени родства, больных полинеоплазией, более чем одна первичная опухоль выявляется в 0,8% наблюдений, что значительно превышает популяционную частоту ПМЗН (0,008%). Таким образом, необходимо отметить, что ПМЗН можно считать наследственно обусловленными, так как вероятность случайного накопления аналогичных поражений в семьях при такой низкой популяционной частоте чрезвычайно мала.

Самой частой разновидностью семейных опухолевых заболеваний является наследственный рак молочной железы. Его вклад в общую встречаемость рака молочной железы составляет примерно 5–10%. «Классические» разновидности

наследственного рака молочной железы ассоциированы также с высоким риском развития рака яичников, поэтому в медицинской литературе обычно используется термин «синдром рака молочной железы/рака яичников» (breast-ovarian cancer syndrome). Доля наследственного рака молочной железы/рака яичников в общей заболеваемости новообразованиями яичников еще более заметна. Считается, что как минимум 10–15% случаев рака яичников можно объяснить присутствием генетического фактора.

Диагностика

Наиболее объективную информацию для формирования групп повышенного риска развития злокачественных новообразований, в том числе ПМЗН, дает ДНК-диагностика. Известно, что наследственный синдром рака молочной железы/рака яичников стал предметом интенсивных исследований в начале 1990-х годов прошлого столетия. Так, в 1994 г. был открыт первый ген, ассоциированный с данным заболеванием, — BRCA1, а годом позже — второй ген, BRCA2.

Различные типы неоплазии, совместно встречающиеся у женщин, стали основанием для изучения ассоциации частоты и спектра герминальных мутаций генов BRCA1/2 и CHEK2, развития первичной множественности с поражением яичников, молочной железы и сравнения этих данных с таковыми, полученными у больных единственным аналогичным раком (рак яичников и молочной железы).

Установлено, что частота мутаций в генах BRCA1 значительно выше (54,55%) в группе больных ПМЗН с поражением яичника, чем в группе больных солитарным раком яичников (10,13%). При этом при полинеоплазии у носительниц мутаций генов BRCA1 рак яичников, помимо рака молочной железы, сочетается с меланомой, раком толстой кишки, раком щитовидной железы.

У больных солитарным раком молочной железы частота мутаций BRCA1 (популяционная) составляет 5,1%, а частота мутации BRCA2 — 0,5%. У больных ПМЗН обеих молочных желез частота мутаций в генах BRCA1/2 может достигать 100%.

Риск развития новообразований значительно повышается и при врожденных дефектах системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair): MLH1, MLH3, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2, функция которых заключается главным образом в исправлении ошибок репликации ДНК и неточности репарации двунитевых разрывов.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Опираясь на данные мировой литературы, следует отметить, что мутации хотя бы одного из генов системы репарации: MSH2, MLH1, MSH3 или PMS2 вызывают синдром Линча. Главной чертой этого синдрома является развитие в молодом возрасте опухолей толстой кишки (так называемый наследственный неполипозный колоректальный рак) и/или злокачественных опухолей эндометрия и яичников. При этом риск развития рака толстой кишки у женщин увеличивается до 85%, рака эндометрия — до 30%, а рака яичников — до 10%.

Синдром наследственного неполипозного колоректального рака в семьях может проявляться как ПМЗН толстой кишки и органов репродуктивной системы, так и в виде солитарных опухолей таких же локализаций. Можно предположить, что возникновение большинства опухолей ПМЗН при синдроме наследственного неполипозного колоректального рака связано с наличием мутаций в генах MSH2, MLH1, MSH6. Поэтому изучение спектра мутаций для каждой из наблюдаемых клинических форм проявления этого синдрома приведет к выявлению более точных корреляций между установленными мутациями и отдельными фенотипами проявления заболевания, а также будет способствовать разработке новых скрининговых программ. Установлено, что рак эндометрия чаще встречается в семьях при наличии мутаций в генах MLH1 и MSH6, чем при мутации MLH2. По некоторым данным, у носителей мутаций гена MSH6 риск возникновения рака эндометрия достигает 71%. Отсюда следует, что первично-множественный рак толстой кишки и рак эндометрия у больного, а также накопление у родственников в отдельных семьях солитарных злокачественных опухолей толстой кишки и тела матки может стать основанием для проведения ДНК-диагностики мутаций в генах MSH6 и MLH1. Кроме того, наследственные формы солитарного рака имеют повышенный риск развития второй первичной опухоли.

Таким образом, взаимосвязь и взаимообусловленность совместного проявления первых и вторых первичных опухолей при полинеоплазии свидетельствуют о генетической общности совместного наследования таких форм опухолей, как рак молочной железы, толстой кишки, яичников и эндометрия, что предполагает сходный генетический механизм канцерогенеза. Последние данные представляют для клиницистов особый интерес, поскольку если у больного ПМЗН одна из первичных опухолей соответствует указанным выше локализациям, можно ожидать появления в отдельно взятых семьях аналогичных солитарных опухолей у родственников. И наоборот, при накоплении злокачественных опухолей однотипных локализаций у родственников высока вероятность проявления в семьях первично-множественного поражения.

Своевременное выявление генетических нарушений позволяет разрабатывать наиболее эффективную стратегию для лечения уже протекающего заболевания и проводить профилактику других злокачественных новообразований, что особенно актуально не только для заболевших пациентов, но и для их практически здоровых родственников, у которых еще не возникла опухолевая патология.

Определение опухолевых маркеров. Одним из направлений в доклинической диагностике злокачественных опухолей, ставшим за последние годы рутинным, является определение так называемых опухолевых маркеров в сыворотке крови больных. Использование опухолевых маркеров в диагностике онкологических заболеваний основано на том, что злокачественная опухоль вырабатывает в большом количестве и выделяет в кровеносное русло определенные соответствующие ее гистологическому строению так называемые определяющие опухолевые маркеры. В общем понимании определяющими опухолевыми маркерами для рака яичников являются СА 125, HE4; для рака молочной железы — СА 15-3; для рака толстой кишки — РЭА и комплементарный ему СА 19-9. При раке желудка некоторые опухоли секретируют в больших количествах СА 19-9 и/или СА 72-4, тогда как в редких наблюдениях определяются высокие значения РЭА; при раке шейки матки определяющим опухолевым маркером является SCC. Их диагностическая чувствительность и специфичность при распространенном опухолевом процессе в большинстве случаев превышают 80–85%.

Так как каждый опухолевый маркер ассоциирован с опухолями определенного гистотипа, можно надеяться, что одновременное определение нескольких опухолевых маркеров поможет навести клинициста на мысль о возможном существовании у больной двух и более опухолевых процессов. Конечно, при **синхронных** опухолях, когда женщины зачастую обращаются за помощью в далеко запущенных стадиях (прежде всего при раке яичников), использование онкомаркеров в комплексе с другими методами исследования поможет лишь уточнить диагноз и выбрать соответствующую тактику лечения. Но при **метахронном** типе первично-множественных опухолей активное использование серии различных маркеров может стать основой для раннего выявления второй опухоли.

Так, при первично-множественном синхронном раке молочной железы и раке яичников отмечается повышение уровня СА 15-3 (20–25%) и СА 125 (85–90%), при этом средний уровень маркера СА 125 составляет 1250–1500 ЕД/мл. При раке молочной железы с метастазами в яичниках уровень СА 15-3 превышает норму в 75% наблюдений, а уровень СА 125 — в 65,6% наблюдений, при этом средний уровень СА 125 составляет около 300,0 ЕД/мл.

Также имеются данные по РЭА и СА 125 для синхронных опухолей желудочно-кишечного тракта и яичников. При наличии опухолей в толстой кишке и в яичниках отмечается одновременное повышение уровней РЭА и СА 125

практически в 90–95% наблюдений, в то время как при раке желудка высокая концентрация РЭА наблюдается крайне редко. Это подтверждает имеющиеся в мировой литературе сведения о том, что РЭА обладает недостаточной чувствительностью в отношении рака желудка, и большинство опухолей этого органа при использовании данного маркера останутся невыявленными.

Таким образом, комплексное использование серии опухолевых маркеров повысит эффективность выявления первично-множественных опухолей, будет способствовать снижению частоты недиагностированных новообразований при **синхронном** типе их развития и раннему выявлению второй и последующих опухолей при **метакхронном**. Для этого пациенток, лечившихся по поводу гормонозависимых злокачественных опухолей репродуктивной системы, а также толстой кишки, следует ориентировать на длительное, возможно, пожизненное регулярное определение комплекса онкомаркеров (1 раз в 3–4 мес). Повышение уровней хотя бы одного или нескольких из них должно стать основанием для проведения тщательного обследования больной на предмет возможного обнаружения второй опухоли.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

При анализе методов диагностики ПМЗН учитывают те дополнительные исследования, которые позволяют выявлять вторую злокачественную опухоль, поскольку первичная множественность определяется наличием второго и последующих новообразований. Так как количество больных с тремя и более новообразованиями значительно меньше, чем с двумя опухолями, считается, что наибольшее значение в диагностике первичной множественности имеют методы выявления второй злокачественной опухоли, с которой и ведется счет первично-множественных опухолей.

Вместе с тем окончательный диагноз ПМЗН может быть поставлен только на основании гистологического исследования выявленных опухолей. Следует признать, что на сегодняшний день не существует четких морфологических критериев для выделения первичной множественности опухолевых поражений. Более того, отсутствует общепринятое определение, какие новообразования можно считать первично-множественными. Обращаясь к некоторым частным вопросам гистологической диагностики ПМЗН, необходимо отметить, что гистологические критерии этого диагноза условно можно разделить на абсолютно достоверные, относительно достоверные и сомнительные. К абсолютно достоверным относят диагнозы ПМЗН, развившихся из тканей различных зародышевых листков (например, эктодермы и мезодермы, эктодермы и энтодермы и энтодермы). К относительно достоверным относятся диагнозы ПМЗН, гистогенетически принадлежащих к одному и тому же зародышевому листку, но имеющих различное гистологическое строение (например, плоскоклеточный рак легкого и аденокарцинома тела матки). Сомнительными считают диагнозы первично-множественных новообразований, имеющих однотипное гистологическое строение, куда, в частности, следует отнести синхронные эндометриодные аденокарциномы тела матки и яичников.

Поэтому нередко даже после морфологического исследования второй опухоли природа последней остается неопределенной. Прежде всего проблемы связаны с дифференциальной диагностикой второй опухоли от рецидива, прорастания или метастаза из первичного новообразования. Чаще всего подобные трудности наблюдаются при выявлении вторых опухолей в яичниках, т.е. в органах, наиболее часто поражаемых метастазами других злокачественных опухолей. В связи с этим на сегодняшний день в большинстве клиник мира применяют комплексный подход, который включает целый ряд клинических, лабораторных, инструментальных, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования.

При дифференциальной диагностике синхронных и метакхронных злокачественных муцинозных опухолей толстой кишки и яичников целесообразно применение иммуногистохимического исследования с использованием как минимум цитокератина 7 и цитокератина 20. Метод основан на биологических особенностях опухолевого роста, к которым относится сохранение экспрессии функционирующих генов в условиях злокачественной трансформации клетки, что проявляется в сходстве фенотипа опухолевых клеток и их нормальных аналогов. Цитокератины — основные маркеры эпителиальных клеток. Способность экспрессировать определенный спектр цитокератинов, характерный для данной ткани, сохраняется и у исходящей из нее опухоли. Муцинозная аденокарцинома яичников экспрессирует цитокератины простого эпителия (в том числе преимущественно цитокератин 7), а колоректальный рак — специфический набор цитокератинов, характерных для кишечного эпителия (преимущественно цитокератин 20). Проведенные в мире подобные исследования показали, что при наличии синхронных или метакхронных злокачественных муцинозных опухолей толстой кишки и яичников чаще всего следует думать о метастатическом поражении последних из первичного очага органов колоректального тракта.

Однако некоторые опухоли (например, эндометриодный рак яичников и тела матки) имеют идентичный иммунофенотип, поэтому в данных случаях иммуногистохимический метод не может быть использован как вспомогательный для дифференциальной диагностики. В настоящее время для дифференциальной диагностики первично-множественных опухолей яичников и тела матки морфологи используют критерии, предложенные в 1999 г. Ulbright and Roth, а также критерии Scully (2002). К таким критериям, подтверждающим первично-множественный процесс, относят:

- наличие в яичниках мультицентрических множественных микроочагов пролиферации и опухолевого роста;
- одностороннее поражение яичника;
- локализацию опухоли в пределах эндометрия или неглубокую инвазию в миометрий (менее 1/3);
- отсутствие лимфоваскулярной инвазии;
- отсутствие вовлечения в процесс маточных труб;
- присутствие в обоих органах таких морфологических изменений, которые могли бы послужить фоном для развития злокачественной опухоли.

С первого взгляда становится ясно, что вышеперечисленные морфологические признаки не очень убедительны и не позволяют однозначно поставить правильный диагноз, поэтому поиск новых диагностических маркеров с использованием молекулярно-генетического анализа точечных мутаций в генах (CDKN2A, ARID1A, MLH1, ARID5B, FGFR2, CHD4), ассоциированных со злокачественными новообразованиями эндометрия и яичников, представляется важным направлением в изучении этой проблемы.

Клиническая картина

Клиническая картина при ПМЗН зависит от сочетания различных форм опухолей, которые диагностируются у одной больной. При этом стоит отметить, что не всегда каждая опухоль проявляет характерные для нее клинические симптомы. В одних случаях полностью отсутствуют или четко очерчены клинические признаки обеих опухолей, в других одна опухоль сопровождается выраженными симптомами, а вторая — слабовыраженными либо ее проявление скрывается за «масками» иных патологических состояний, возможно даже неопухолевой природы. Поэтому для более полного понимания общепатологических закономерностей проявления ПМЗН необходимо изучить не только семейные, но и клинические ассоциации различных форм опухолей.

При полинеоплазии органов репродуктивной системы в 55% наблюдений опухоли метакхронные, в 38% — синхронные, а в 7% — сочетанные. У большинства пациенток (85–90%) диагностируется по две злокачественные

опухоли, три новообразования встречаются значительно реже (10%), а по четыре или пять опухолей — в единичных наблюдениях.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Частота встречаемости ПМЗН с поражением яичника составляет около 8% всех случаев заболевания этого органа. При этом злокачественные новообразования яичников преимущественно сочетаются с опухолями молочной железы (38,16%), тела матки (30%) и толстой кишки (12,06%). При метакронных ПМЗН в 80% наблюдений рак яичников выявлялся второй опухолью.

Частота встречаемости ПМЗН с поражением шейки матки составляет 5,02% всех случаев заболевания этого органа. У подавляющего числа больных (92,03%) выявляется по две опухоли. Злокачественные новообразования шейки матки чаще всего сочетаются с опухолями молочной железы (21,48%), толстой кишки (18,79%), тела матки (16,78%) и яичников (12,75%).

Частота встречаемости ПМЗН с поражением тела матки составляет 5,6% всех случаев заболевания этого органа. При этом рак тела матки чаще всего сочетается с карциномой яичников (33,33%), раком толстой кишки (20,29%), раком молочной железы (18,99%) и раком шейки матки (10,55%).

Таким образом, было установлено, что в большинстве наблюдений при полинеоплазии у женщин отмечается совместное проявление таких форм опухолей, как злокачественные новообразования яичников, тела матки, молочной железы и толстой кишки. Подобная тенденция поражения аналогичных органов установлена и при анализе локализации злокачественных опухолей среди родственников в этих семьях.

Особый интерес представляет группа больных раком тела или шейки матки, у которых после проведенной лучевой терапии (как самостоятельного метода, так и в комбинации с хирургическим лечением) в 80–85% наблюдений вторая метакронная опухоль возникает в толстой кишке. Интересно, что в большинстве наблюдений (80–90%) рак толстой кишки выявляется через 8 лет или позже после проведенного лечения первого заболевания. Этот факт требует от клиницистов приступить к разработке новых подходов к диспансерному наблюдению за онкологическими больными, получившими лучевое лечение. Следует пересмотреть алгоритм мониторинга этой группы пациенток с включением диагностических методик, позволяющих выявлять заболевание толстой кишки.

Расчеты кумулятивного относительного риска возникновения вторых радиоиндуцированных опухолей в различные периоды наблюдения, как и при анализе гормонозависимой полинеоплазии, проводились в результате деления наблюдаемого риска на показатель ожидаемой вероятности в популяции.

Для радиоиндуцированного рака влагалища, прямой кишки и матки кумулятивный относительный риск на 6-м году после облучения составил соответственно 37,5; 11,7 и 12,6; на 10-м году — соответственно 93,4; 48,1; 44,8; на 20-м году — 102,5; 188,2 и 72,6; на 30-м году — 203,6; 104,2 и 116,8. В первые 10–15 лет риск возникновения радиоиндуцированных опухолей больше у больных молодого возраста (рис. 24.1).

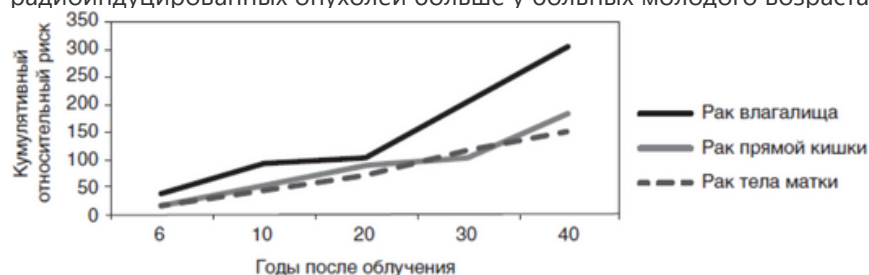


Рис. 24.1. Риск радиоиндуцированной полинеоплазии

Лечение

Лечение ПМЗН женских половых органов не отличается от лечения солитарных опухолей аналогичных локализаций. Необходимо отметить, что пятилетняя выживаемость больных со злокачественными новообразованиями яичников и шейки матки при полинеоплазии мало отличается от выживаемости больных с солитарными опухолями этих органов. Пятилетняя выживаемость больных со злокачественными новообразованиями тела матки при полинеоплазии составляет 53,6%, в то время как пятилетняя выживаемость больных раком тела матки, не связанным с множественным процессом, — 82,6%. Вероятно, при первичной множественности опухолей выживаемость больных раком тела матки очень часто определяется более агрессивным сопутствующим опухолевым заболеванием (раком яичников или толстой кишки).

Пятилетняя выживаемость больных раком яичников при полинеоплазии составляет $42,3 \pm 3,8\%$. В случаях BRCA1-ассоциированного рака яичников пятилетняя выживаемость при первичной множественности новообразований достоверно выше и составляет $73,68 \pm 5,2\%$. Пятилетняя выживаемость BRCA1-ассоциированного рака яичников, не связанного с множественным процессом, — $58,9 \pm 6,3\%$.

Десятилетняя выживаемость значительно выше у больных солитарным раком молочной железы, чем при ПМЗН рака молочной железы/рака яичников (49 и 41% соответственно). Десятилетняя выживаемость статистически достоверно лучше в группе больных наследственным BRCA1-ассоциированным раком молочной железы (72%).

Одним из перспективных направлений по улучшению качества жизни и повышению выживаемости больных ПМЗН является формирование канцер-регистра «групп риска» по развитию первично-множественных опухолей и разработка тактики мониторинга этого контингента больных с использованием комплексных подходов в их ранней диагностике.

Список литературы

1. Акуленко Л.В. Клиническая лекция: о наследственном раке органов женской репродуктивной системы // Онкогинекология. 2012. № 1. С. 22–32.
2. Акуленко Л.В. О наследственном раке молочной железы, яичников и эндометрия (клиническая лекция) // Проблемы репродукции. 2004. № 6. С. 20–27.
3. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. 2010. Т. 11. № 4. С. 258–266.
4. Казубская Т.П. Генетические основы этиологической гетерогенности злокачественных новообразований: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 235 с.
5. Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Нефедов М.Д. и др. Клинико-генетический анализ первично-множественных злокачественных новообразований // Российский онкологический журнал. 2007. № 2. С. 4–9.
6. Максимов С.Я., Бахидзе Е.В. Выявление солитарных и первично-множественных опухолей женской репродуктивной системы на основе селективного скрининга. Новая медицинская технология. СПб., 2008. 23 с.
7. Максимов С.Я. Первично-множественные опухоли органов репродуктивной системы // Практическая онкология. 2009. Т. 10. № 2. С. 117–123.
8. Максимов С.Я., Гершфельд Э.Д., Хаджимба А.С. Метакронные полинеоплазии после сочетанной лучевой терапии рака шейки матки // Российский онкологический журнал. 2010. № 6. С. 4–9.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

9. Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю., Жордания К.И. и др. Первично-множественные злокачественные новообразования половых органов у женщин: пути профилактики // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. № 1. С. 51–54.
10. Паяниди Ю.Г., Шелепова В.М., Чхиквадзе Н.В. и др. Роль онкомаркеров в диагностике первично-множественных злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2012. № 1. С. 92–96.
11. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Паукер В. и др. Полинеоплазия органов репродуктивной системы и толстой кишки у женщин // Онкогинекология. 2016. № 1. С. 12–17.
12. Петров Н.Н. Первичная множественность опухолей / В кн.: Руководство по общей онкологии. Л., 1961. С. 48–51.
13. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018. 234 с.
14. Федорова О.Е., Любченко Л.Н., Казубская Т.П., Амосенко Ф., Паяниди Ю.Г. Использование биочипов при изучении распространенных мутаций в генах BRSA1/2 и CHEK2 у больных органоспецифическим раком яичников и первично-множественными злокачественными новообразованиями с поражением яичников // Молекулярная биология. 2007. Т. 41. № 1. С. 37–42.
15. Antoniou A., Pharoah P., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies // Am J Hum Genet. 2003. Vol. 72. P. 1117–1130.
16. Geary J., Sasieni P., Houlston R. et al. Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) // Fam Cancer. 2008. Vol. 7. P. 163–172.
17. Lippman S.M., Hawk E.T. Cancer prevention: from 1727 to milestones of the past 100 years // Cancer Res. 2009, Jul 1. Vol. 69. N. 1. P. 5269–5284.
18. Rossel M., Schuffenecker I., Schlumberger M. et al. Detection of a germline mutation at codon 918 of the RET proto-oncogene in French MEN 2B families // Hum Genet. Vol. 95. P. 403–406.
19. Warren S., Gates O. Multiple primary malignant tumours // Am A Cancer. 1932. Vol. 16. P. 1358–1413.
20. Wooster R., Stratton M. Breast cancer susceptibility: a complex disease unravels // Trends Genet. — 1995, Jan. Vol. 11. N. 1. P. 3–5.
21. Zelmanowicz Ade M., Schiffman M., Herrero R. et al. Family history as a co-factor for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: results from two studies conducted in Costa Rica and the United States // Int J Cancer. 2005, Sep 10. Vol. 116. N. 4. P. 599–605.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Глава 25. Рак и беременность

Е.А. Ульрих, А.Ф. Урманчеева

Злокачественные опухоли гениталий в сочетании с беременностью

Злокачественные опухоли являются второй причиной смерти среди женщин репродуктивного возраста и в 0,02–0,1% случаев сочетаются с беременностью. Во время беременности и/или на протяжении 12 мес после родов наиболее часто встречаемыми онкологическими заболеваниями являются лимфомы, меланомы, рак шейки матки и рак молочной железы (табл. 25.1). Рак молочной железы в сочетании с беременностью диагностируется в 1 случае на 3000 беременностей. **Гинекологический рак** в сочетании с беременностью выявляется с частотой 1 случай на 1000 беременностей. Среди злокачественных гинекологических опухолей, ассоциированных с беременностью, первое место занимает рак шейки матки, второе — рак яичника. Рак вульвы, рак эндометрия, саркомы матки выявляются крайне редко во время беременности и описываются как казуистические случаи.

Таблица 25.1. Частота встречаемости онкологических заболеваний во время беременности

Онкологическое заболевание	Частота (на число беременностей)
Лимфома	1:1000–6000
Злокачественная меланома	1:1000–10 000
Рак шейки матки	1:2000–10 000
Рак молочной железы	1:3000–10 000
Рак яичников	1:10 000–100 000
Рак кишечника	1:13 000
Лейкоз	1:75 000–100 000

В будущем данное сочетание — злокачественная опухоль и беременность — может выявляться чаще в связи с откладыванием деторождения на более поздний возраст. Так, средний возраст первых родов в цивилизованных странах, по данным Организации экономического сотрудничества и развития, в 2013 г. приблизился к 30 годам, в отличие от 20–25 лет в 1970-х годах. Средний возраст матерей при рождении первого ребенка в Италии — 30,6 лет, в Испании — 30,4 лет, в Греции — 29,9 лет. В РФ в 2014 г. средний возраст матери при рождении ребенка приходился на 28,1 лет, а в 2012 г. самый высокий показатель рождаемости был у женщин в возрасте 25–29 лет.

Ни одна ситуация в практической медицине не является столь сложной и эмоциональной, как выявление у беременной злокачественной опухоли. Диагноз рака ставит перед трудным выбором женщину, ее семью и медицинский персонал.

С момента установления диагноза злокачественной опухоли выбор метода лечения определяется стадией заболевания, сроком беременности и решением женщины в отношении сохранения беременности. До настоящего времени не существует единого мнения относительно лечения злокачественных опухолей во время беременности. Клинические исследования до 1980-х годов свидетельствовали об ухудшении прогноза онкологического заболевания в сочетании с беременностью. Объяснение этому факту находили в значительном изменении гормонального статуса во время беременности, что отражается на иммунном состоянии материнского организма. Другим объяснением может быть длительность симптомов заболевания и его поздняя диагностика, нередко на стадиях метастатического поражения. В работах 1990–2000-х годов при сопоставлении пятилетней выживаемости онкологических больных на ранних стадиях заболевания в сочетании с беременностью не было выявлено различий с небеременными пациентками. Злокачественные опухоли, выявленные в III триместре беременности или после родов, чаще всего имеют большее распространение процесса вследствие поздней диагностики.

Рак шейки матки и беременность

Рак шейки матки занимает первое место среди гинекологических опухолей, ассоциированных с беременностью, и выявляется, по данным различных авторов, от 1 до 13 случаев на 10 тыс. беременностей, включая послеродовой период, и 1 на 1000–2500 родов.

Для преинвазивного рака (CIN) распространенность выше и колеблется от 13 до 27 на 10 тыс. беременностей. Обращает на себя внимание высокая доля заболеваемости раком шейки матки среди молодых россиянок. В возрастной группе 25–34-летних рак шейки матки занимает лидирующие позиции, составляя 22,5% в структуре онкологической заболеваемости.

Преинвазивный рак шейки матки у беременных

К преинвазивным формам рака шейки матки относятся дисплазии или CIN II 3-й степени. Под аббревиатурой CIN I подразумевается легкая степень дисплазии, CIN II — умеренная, CIN III — тяжелая степень дисплазии и карцинома in situ. Трансформация в инвазивный рак является, как правило, многолетним, последовательным процессом, вероятность же обратного развития для CIN I — 57%, CIN II — 43%, CIN III — 32%.

Существует несколько классификаций дисплазий шейки матки, относительное соответствие между ними представлено в табл. 25.2.

Таблица 25.2. Корреляция между различными классификациями преинвазивного рака шейки матки

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Дисплазия	CIN	Классификация Бетезда, ВОЗ, 2014 г.
Слабая	CIN I	ASC-US* LSIL
Умеренная	CIN II	HSIL
Тяжелая	CIN III	HSIL
Карцинома in situ	CIN III	HSIL

* ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) — (атипичные клетки плоского эпителия неопределенного значения), необходимо дообследование.

Наиболее частой клинической ситуацией является преинвазивный рак шейки матки на фоне беременности. Эффективность цитологического скрининга рака шейки матки доказана многочисленными исследованиями и признана экспертами ВОЗ как обязательная процедура в профилактике рака шейки матки. Самой большой проблемой цитологического скрининга является его организация — трудности с наибольшим охватом населения. К сожалению, многие женщины остаются вне цитологического скрининга из-за непосещения врача-гинеколога для профилактических онкологических осмотров. Поэтому одной из форм цитологического скрининга (оппортунистического) можно рассматривать обследование женщин, обращающихся к врачу-гинекологу по различным причинам, в том числе и молодых женщин по поводу беременности. При постановке на учет по поводу беременности у всех женщин проводится цитологическое исследование шейки матки, благодаря чему они оказываются в группе скрининга по диагностике патологических состояний шейки матки. В случае обнаружения CIN шейки матки акушер-гинеколог направляет пациентку на консультацию к онкогинекологу. Цитологический метод исследования является необходимым, адекватным и достаточным способом диагностики дисплазии шейки матки во время беременности.

При сопоставлении результатов цитологического исследования во время беременности и гистологического исследования конуса после прерывания беременности установлена высокая информативность традиционного цитологического исследования во время беременности: чувствительность цитологического метода исследования в выявлении CIN составила 95,0%, прогностическая ценность положительного результата — 95,0%, а диагностическая точность метода составила 90,5%, аналогичные показатели демонстрирует цитологический метод исследования и после родов (табл. 25.3).

Таблица 25.3. Показатели информативности цитологического метода исследования шейки матки во время беременности и после родов, n=101

Показатели метода исследования	Цитологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином)		
	во время беременности (n=21)	после родов (n=80)	всего (n=101)
Истинные	19	75	94
— положительные	19	75	94
— отрицательные	0	0	
Ложные	2	5	7
— положительные	1	4	5
— отрицательные	1	1	2
Чувствительность, %	95,0	98,7	97,9
Специфичность, %	—	—	
Прогностическая ценность положительного результата, %	95,0	94,9	95,0
Диагностическая точность, %	90,5	93,8	92,2

Таким образом, в течение беременности верификация диагноза и мониторинг заболевания могут проводиться с помощью цитологического исследования эпителия шейки матки. Только в случаях подозрения на инвазивный процесс показано гистологическое исследование биоптата опухоли. В среднем динамический цитологический контроль женщинам, желающим сохранить беременность, следует осуществлять 1 раз в триместр.

Вид родоразрешения не влияет на биологическое поведение CIN. Так, по данным зарубежных исследований, регресс CIN после выполнения кесарева сечения составил 40%, после влагалищных родов — 60–70% (табл. 25.4).

Таблица 25.4. Динамика цервикальной интраэпителиальной неоплазии в зависимости от метода родоразрешения

Авторы	Регресс, %		Персистенция, %		Прогрессирование, %	
	влагалищные роды	кесарево сечение	влагалищные роды	кесарево сечение	влагалищные роды	кесарево сечение
Ahdoot D. et al., 1998 n=138	60	0	НД		НД	
Yost N.P. et al., 1999 n=153	70	79	28	20	НД	
Ackermann S. et al., 2006 n=83	33,9	31,6	НД		НД	
Ueda Y. et al., 2009 n=57	69	25	НД		НД	
Paraskevaidis E. et al., 2002 n=91	48	26	52	74	0	
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, n=110	34	28	51	69	15	3

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Примечание: НД — нет данных.

Повторный осмотр рекомендуется через 2 мес после родоразрешения. Электроконизация шейки матки с выскабливанием цервикального канала в послеродовом периоде рекомендуется женщинам с диагнозом CIN II–III

(HSIL) шейки матки через 2–3 мес после родов.

Особенностью выполнения конизации шейки матки через 2 мес в послеродовом периоде является повышенная кровоточивость тканей, что требует наложения гемостатических швов.

Прогрессирование CIN в инвазивный рак шейки матки было зарегистрировано после влагалищных родов у 1/110 (0,9%) женщины с первичным диагнозом CIN III в сочетании с беременностью.

Таким образом, предиктивным фактором неблагоприятного прогноза заболевания является тяжесть цервикального интраэпителиального поражения, выявленного цитологическим методом во время беременности.

Инвазивный рак шейки матки во время беременности

Симптомы и клиническая картина инвазивного рака шейки матки при беременности не имеют существенных отличий от опухолей у небеременных женщин.

Для уточнения степени распространения опухолевого процесса в клинической онкологии широко используются методы лучевой и эндоскопической диагностики.

При обследовании больных, решивших сохранить беременность или еще окончательно не принявших решение, исключаются диагностические методы с высокой лучевой нагрузкой (пиелография, КТ). Предпочтение отдается ультразвуковой диагностике, реже — МРТ. В настоящее время консенсусом Американской коллегии радиологов в 2013 г. указано, что имеющиеся опубликованные сведения убедительно не продемонстрировали какие-либо вредные влияния МРТ на развивающийся плод.

Визуализация рака шейки матки во время беременности при МРТ имеет некоторые отличия. У небеременных опухоли шейки матки обычно характеризуются гиперинтенсивностью по сравнению с миометрием. Однако во время беременности сама шейка матки может быть гиперинтенсивной, делая опухоль либо изо-, либо слегка гипоинтенсивной.

В отношении введения контраста при МРТ рекомендации следующие: решение об использовании контраста во время беременности должно быть крайне взвешенным, поскольку контраст (гадолиний) проникает через плаценту, циркулирует у плода, экскретируется его почками и попадает в околоплодные воды. В такой ситуации особенно тщательно должны быть взвешены риски и польза от исследования.

В настоящее время «золотым стандартом» определения метастазов в регионарных лимфатических узлах у больных с клинической I и II стадией рака шейки матки с целью выбора лечебной тактики является эндоскопическая биопсия подвздошных лимфатических узлов (ESGO, 2009; 2018; ESMO, 2013). Частота выявления лимфогенных метастазов при раке шейки матки T1–2 в сочетании с беременностью достаточна велика. Учитывая, что прогноз заболевания у больных раком шейки матки I стадии в сочетании с беременностью не хуже, чем результаты лечения небеременных больных, а также не отмечено ухудшения при пролонгировании беременности до родоразрешения, возможно, у пациентки возникнет желание отсрочить лечение на послеродовой период.

Метаанализ, включивший 76 беременных с инвазивным раком шейки матки T1b1Nx, продемонстрировал летальность 5% в течение 37 нед наблюдения при откладывании родоразрешения в среднем на 16 нед. Однако после внедрения лапароскопического стадирования с 2005 г. ни одного случая рецидива не зарегистрировано при опухолях без метастазов в лимфатических узлах с дальнейшим пролонгированием беременности (табл. 25.5).

Таблица 25.5. Опыт выполнения лимфаденэктомии во время беременности

Авторы	Количество пациентов, n	Стадия	Срок гестации во время лимфаденэктомии	Метастатические лимфатические узлы	Незапланированное прерывание беременности	Исход для пациентки	Период наблюдения, мес
Stan, 2005	1	IB2	16	0	0	Ремиссия	48
Alouini, 2008	8	IB1–IIIA	12–32	3	1*	3 умерли***, 5 в ремиссии	8–103 (64+–39)
Vareelino G.F., 2014	32	IA–IIA	17,5	4**	0	Ремиссия	42,5
Sioutas, 2011	2	IB1, IA2	13, 12	0	0	Ремиссия	30, 27
Ferraioli, 2012	2	IA2	7, 13	0	0	Ремиссия	120, 240
Carillon, 2011	1	IB1	13	0	0	Ремиссия	12
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2014; 2018	2	IIA1, IB1	15–16	0	0	Ремиссия	47, продолжающаяся беременность

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

* После трахелэктомии; ** Всем четырем пациенткам беременность прервана и выполнено радикальное лечение; ***

Все три пациентки с выявленными метастатическими лимфатическими узлами.

Имеющиеся международные рекомендации (ESGO, ESMO) признают лимфаденэктомию во время беременности как стандартную диагностическую манипуляцию, поскольку в зависимости от наличия/отсутствия изменений в лимфатических узлах выбирается различная тактика лечения пациентки. Однако в рекомендациях ESMO отсутствуют пояснительные комментарии по поводу путей прерывания беременности и стандартов лечения.

В отличие от рекомендаций ESMO, Европейским обществом гинекологов-онкологов (ESGO) в планировании лечения учитывается срок гестации в рамках 22 нед беременности, опираясь на критерии жизнеспособности плода.

Рекомендации ESGO (2013)

В случае выявления опухоли в сроке до 22–25 нед беременности IA2–IB1 менее 2 см

Рекомендуется лимфаденэктомия во время беременности:

при выявлении метастатически измененных лимфатических узлов радикальная гистерэктомия с плодом либо лучевая терапия без предварительного прерывания беременности в I, II триместрах, либо сначала гистерэктомия для прерывания беременности (малое кесарево сечение) с целью предупреждения развития акушерских осложнений на фоне лучевой терапии;

при отсутствии метастазов в лимфатических узлах пролонгирование беременности.

В случае выявления опухоли в сроке до 22–25 нед беременности IB1 более 2 см

Рекомендуется лимфаденэктомия во время беременности:

при выявлении метастатически измененных лимфатических узлов радикальная гистерэктомия с плодом либо лучевая терапия без предварительного прерывания беременности в I, II триместрах;

при отсутствии метастазов в лимфатических узлах пролонгирование беременности с проведением химиотерапии (цисплатин — 75 мг/м² 1 раз в 3 нед, либо карбоплатин ± паклитаксел 1 раз в 3 нед, либо еженедельно) во время

беременности.

В случае выявления опухоли в сроке более 22–25 нед беременности

Рекомендуется тщательный мониторинг с/без неоадъювантной химиотерапии. Если по данным УЗИ, МРТ диагностируется прогрессирование заболевания, рекомендована индукция ранних преждевременных родов и стандартное лечение.

Трахелэктомия во время беременности рассматривалась как вариант лечения ESGO до 2009 г. Эта операция предполагает органосохраняющее лечение, включающее лимфаденэктомию и удаление шейки матки с параметральной клетчаткой и влагиалищной манжеткой, формированием маточно-вагиноцеллюлярного анастомоза. Опыт выполнения трахелэктомии вне беременности достаточен, этот вариант лечения был предложен еще в 1986 г. французским хирургом D. Dargent. Однако случаи выполнения трахелэктомии во время беременности единичны и нередко осложнены преждевременным прерыванием беременности. Поэтому международными экспертами на сегодняшний день трахелэктомия во время беременности активно не предлагается.

Другим вариантом ведения беременности с IB1–IB2 является неоадъювантная химиотерапия во время беременности. В настоящее время опубликованы результаты лечения 50 пациенток с IB1–IB2 стадиями заболевания, получавших неоадъювантную химиотерапию во время беременности. Средний возраст пациенток составил 32,4 года, средние сроки установления диагноза — 19,2 нед гестации. Химиотерапия прекращалась к 33 нед беременности. В результате лечения в 6,25% случаев наблюдался полный ответ, в 62,5% — частичный, в 28,1% — стабилизация и лишь в 3,1% — прогрессирование заболевания. Во всех наблюдениях использовалась платиносодержащая химиотерапия в монорежиме либо в комбинации с паклитаксолом, винкристином, 5-фторурацилом, циклофосфамидом или блеомицином. Интервал между введениями химиопрепаратов в среднем составлял 3 нед. Общая выживаемость больных составила 79% (34/43) при среднем сроке наблюдения 24 мес. Все новорожденные в неврологическом и физическом развитии были здоровы.

Базируясь на вышеуказанном опыте, в настоящее время рекомендуются платиносодержащие схемы химиотерапии в качестве неоадъювантного лечения рака шейки матки во время беременности (цисплатин 75 мг/м² в сочетании с паклитаксолом 175 мг/м²). Альтернативой цисплатину служит карбоплатин (AUC 5–6), преимуществом которого является меньшая токсичность. Цель химиотерапии — возможность стабилизации опухолевого процесса и предупреждение его диссеминации. В I триместре беременности химиотерапия противопоказана ввиду тератогенного воздействия, риска внутриутробной гибели плода, спонтанного аборта. Последний курс химиотерапии целесообразно завершать за 3 нед до предполагаемой даты родоразрешения для предотвращения токсических осложнений химиотерапии во время родов и снижения побочных воздействий на новорожденного (табл. 25.6).

Таблица 25.6. Риск осложнений беременности в зависимости от химиопрепарата при введении во II и III триместрах беременности

Высокий риск — «использовать запрещается»	Средний риск — «использовать с осторожностью»	Низкий риск — «использование допускается»
Метотрексат Бевацизумаб Тамоксифен Золедроновая кислота Идарубицин Трастузумаб	Цисплатин Карбоплатин Циклофосфамид Ритуксимаб Иматиниб Ифосфамид	Винбластин Винкристин Доксорубицин Эпирубицин Паклитаксел Доцетаксел

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

На основании мирового и российского опыта ведения больных раком шейки матки во время беременности RSGO предложены детализированные практические рекомендации при раке шейки матки в сочетании с беременностью, опираясь на критерии рождения, принятые в РФ (табл. 25.7).

Таблица 25.7. Практические рекомендации общества гинекологов-онкологов России. Лечение инвазивного рака шейки матки во время беременности

Рак шейки матки IA2, IB1 <2 см	
I триместр: 0–13/14 нед	1. При нежелании сохранить беременность: радикальная гистерэктомия с плодом и тазовой лимфаденэктомией, при метастатических лимфатических узлах — адъювантная химиолучевая терапия. 2. При отказе от прерывания беременности: мониторинг до II триместра беременности (п. 4)
II, III триместры	
до 22 нед	3. Радикальная гистерэктомия с плодом и тазовой лимфаденэктомией. Адъювантная химиолучевая терапия при метастатических лимфатических узлах. 4. При отказе от прерывания беременности, невозможности исключить наличие метастазов в лимфатических узлах (УЗИ, МРТ) — тазовая лимфаденэктомия* с интраоперационным решением: — лимфатические узлы без метастазов — пролонгирование беременности до 32–35 нед (п. 5); — лимфатические узлы с метастазами — радикальная гистерэктомия с плодом, адъювантная химиолучевая терапия
Более 22 нед	5. Пролонгирование беременности до 32–35 нед. Кесарево сечение с одномоментной радикальной гистерэктомией с тазовой лимфаденэктомией. Адъювантная химиолучевая терапия при метастатических лимфатических узлах
Рак шейки матки IB1 >2 см, IB2, IIA1	
I триместр: 0–13/14 нед	6. При нежелании сохранить беременность: — радикальная гистерэктомия с плодом и тазовой лимфаденэктомией; — адъювантная химиолучевая терапия при метастатических лимфатических узлах. 7. При отказе от прерывания беременности: мониторинг до II триместра беременности (см. п. 9)
II, III триместры	
До 22 нед	8. Радикальная гистерэктомия с плодом и тазовой лимфаденэктомией. Адъювантная химиолучевая терапия при метастатических лимфатических узлах. 9. При отказе от прерывания беременности, невозможности исключить наличие метастазов в лимфатических узлах (УЗИ, МРТ) — тазовая лимфаденэктомия* с интраоперационным решением: — лимфатические узлы без метастазов — пролонгирование беременности (см. п. 10); — лимфатические узлы с метастазами — радикальная гистерэктомия с плодом, адъювантная химиолучевая терапия**

Более 22 нед	10. Пролонгирование беременности до 32–35 нед. Кесарево сечение с одномоментной радикальной гистерэктомией с тазовой лимфаденэктомией. Адьювантная химиолучевая терапия при метастатических лимфатических узлах
Рак шейки матки IIA2, IIB, III	
I триместр: 0–13/14 нед	11. Химиолучевая терапия, после спонтанного аборта (при 4000 сGy***) продолжение сочетанной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией 12. При категорическом нежелании пациентки прервать беременность: химиотерапия во время беременности со II триместра
II, III триместры	
До 22 нед	13. Малое кесарево сечение с последующей химиолучевой терапией. 14. При категорическом нежелании пациентки прервать беременность: химиотерапия во время беременности
Более 22 нед	15. Кесарево сечение в сроке 32–35 нед с субтотальной гистерэктомией с последующей химиолучевой терапией
Рак шейки матки IV	
Химиотерапия, метод прерывания беременности в зависимости от срока беременности	

* Наиболее благоприятные технические условия для выполнения лапароскопической лимфаденэктомии — 13/14 нед беременности.

** Цисплатин (75 мг/м² — 1 раз в 3 нед) либо карбоплатин (AUC 5) ± паклитаксел (175 мг/м²) 1 раз в 3 нед. Последний курс химиотерапии завершить за 3 нед до предполагаемого срока родоразрешения.

*** сGy (сГр) — сантигрей.

Таблица 25.8. Медицинские критерии рождения

Приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27.12.2011 г. № 1687н (в ред. Минздрава России от 16.01.2013 № 7н)

МЕДИЦИНСКИЕ КРИТЕРИИ РОЖДЕНИЯ

(в ред. приказа Минздрава России от 16.01.2013 № 7н)

- Моментом рождения ребенка является момент отделения плода от организма матери посредством родов.
 - Медицинскими критериями рождения являются:
 - срок беременности 22 нед и более;
 - масса тела ребенка при рождении 500 г и более (или менее 500 г при многоплодных родах);
 - длина тела ребенка при рождении 25 см и более (в случае если масса тела ребенка при рождении неизвестна);
 - срок беременности менее 22 нед или масса тела ребенка при рождении менее 500 г, или в случае если масса тела при рождении неизвестна, длина тела ребенка менее 25 см — при продолжительности жизни более 168 ч после рождения (7 сут)
 (п. 4 введен приказом Минздрава России от 16.01.2013 № 7н)
 - Живорождением** является момент отделения плода от организма матери посредством родов при сроке беременности 22 нед и более при массе тела новорожденного 500 г и более (или менее 500 г при многоплодных родах) или в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна, при длине тела новорожденного 25 см и более при наличии у новорожденного признаков живорождения (дыхание, сердцебиение, пульсация пуповины или произвольные движения мускулатуры независимо от того, перерезана пуповина и отделилась ли плацента)
- Дети**, родившиеся с массой тела:
- до 2500 г — считаются новорожденными с низкой массой при рождении;
 - до 1500 г — с очень низкой;
 - до 1000 г — с экстремально низкой

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Таким образом, сочетание рака шейки матки с беременностью является крайне сложной медицинской и этической проблемой. Диагностические и лечебные мероприятия в этих сложных клинических ситуациях выполняются для решения вопроса о возможности вынашивания беременности и необходимости проведения лечения во время беременности либо в отсроченном послеродовом периоде. Важным аспектом является мультидисциплинарный подход в выборе тактики ведения, который включает как врачей — акушеров, гинекологов и онкологов, так и саму беременную.

В случае обнаружения CIN во время беременности при нежелании женщины сохранить беременность следует рекомендовать конизацию шейки матки через 2 мес после медицинского аборта. При желании женщины сохранить беременность мониторинг заболевания проводится с помощью цитологического исследования шейки матки. Цитологическое исследование является эффективным методом диагностики и мониторинга CIN во время беременности. Чувствительность метода достигает 95,0%. Иммуноцитохимическое исследование двойного окрашивания является дополнительным методом в диагностике и прогнозе течения CIN, особенно в спорных случаях. В среднем динамический контроль женщинам, желающим сохранить беременность, следует осуществлять 1 раз в триместр. Всем женщинам, сохраняющим беременность, рекомендуется повторный осмотр с цитологическим исследованием через 2 мес после родов. Сам вид родоразрешения не влияет на «биологическое поведение» CIN, поэтому родоразрешение рекомендуется вести per vias naturales. Риск передачи ВПЧ-инфекции от матери ребенку минимален.

При сохраняющейся CIN через 2 мес после родов рекомендуется незамедлительная электроконизация шейки матки. Особенностью электроконизации шейки матки в первые 2 мес после родов является повышенная кровоточивость тканей, что может потребовать наложения гемостатических швов. Поэтому при регистрируемом регрессе CIN после родов возможно отсрочить конизацию в течение нескольких последующих месяцев, но в дальнейшем выполнение ее обязательно ввиду риска рецидива CIN.

Диагностика инвазивного рака шейки матки во время беременности аналогична таковой вне беременности, за исключением методов с высокой лучевой нагрузкой (КТ, ПЭТ-КТ), при этом допустимо использование, помимо ультразвукографического метода, МРТ после I триместра беременности. В планировании лечения важным является оценка распространенности опухолевого процесса, включая состояние регионарных лимфатических узлов. Дальнейшая лечебная тактика основана на стадии заболевания, сроках гестации и желании пациентки сохранить беременность. Европейским и российским обществами гинекологов-онкологов предлагаются алгоритмы ведения рака шейки матки, ассоциированного с беременностью, которые приведены в данной главе.

Фертильность после лечения рака шейки матки

Возможность сохранения фертильности у пациенток с раком шейки матки рассматривалась ранее только для больных с малигнизированными внутриэпителиальными изменениями после сберегательных вмешательств в объеме конизации шейки матки. Однако в конце 1990-х годов тенденции к расширению показаний к органосохраняющим операциям в онкологии и успехи репродуктивной медицины позволяют сегодня некоторым больным инвазивным

раком шейки матки рассчитывать на возможность иметь детей после лечения. Во-первых, это касается больных микроинвазивным раком шейки матки IA1, у которых лечение может быть ограничено широкой конизацией шейки матки, и при отсутствии рецидива беременность допускается через 2–3 года после лечения. Во-вторых, некоторые клиники начали выполнять радикальные влагалищные и абдоминальные трахелэктомии с тазовой лимфаденэктомией при раке шейки матки IA2 и IB1 стадий (в России с 2005 г.). Первые в мире сообщения об успешных родоразрешениях доношенных беременных после данных операций датированы 1991 г.

Даже после перенесенной радикальной гистерэктомии в комбинации с лучевой и химиотерапией, но с оставлением и транспозицией яичников у больных раком шейки матки T1b2N0M0 есть шанс стать матерью. В данных ситуациях рассматривается вариант экстракорпорального оплодотворения — имплантация суррогатной матери оплодотворенной яйцеклетки пациентки. В настоящее время в качестве перспективного метода сохранения фертильности онкологическим больным рассматривается криоконсервация яичниковой ткани и ооцитов до начала специализированного лечения.

Опухоли яичника и беременность

Ввиду широкого внедрения пренатальной ультразвуковой диагностики опухолевые образования в придатках матки определяются в 1–2% всех беременностей. В большинстве случаев это бессимптомные образования. Ранее бессимптомные опухолевые образования яичников выявлялись только во время кесарева сечения или после родов. Многие кисты небольших размеров (до 5 см) являются функциональными (фолликулярные кисты, кисты желтого тела), регрессируют спонтанно в I, II триместрах и не представляют опасности для беременности. Те опухолевые массы придатков матки, которые не регрессируют во время беременности, имеют в большинстве случаев доброкачественный характер. Несмотря на доброкачественность процесса, в некоторых случаях (перекрут, разрыв кисты, кровоизлияние) может возникнуть угроза прерывания беременности.

Частота злокачественных опухолей яичника, ассоциированных с беременностью, колеблется, по различным источникам, от 1 на 10 тыс. до 1 на 50 тыс. беременностей. У молодых пациенток чаще это герминогенные опухоли, в более старшем возрасте — эпителиальные злокачественные опухоли, преимущественно низкой степени злокачественности.

Поэтому все выявляемые образования в придатках матки требуют тщательной дифференциальной диагностики и мониторинга для своевременного хирургического вмешательства.

Диагностика

Как уже было указано выше, первым и наиболее информативным методом диагностики является влагалищное УЗИ на ранних сроках беременности. УЗИ позволяет оценить архитектуру кистозного образования яичника, провести дифференциальную диагностику между доброкачественным и злокачественным процессами. Метод безопасен, так как не несет в себе ионизирующей радиации, и может быть использован многократно во время беременности.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Магнитно-резонансная томография как дополнительный неионизирующий метод в диагностике опухолей может быть использована только со II, III триместра беременности из-за опасений тератогенного эффекта магнитных полей на ранних сроках беременности.

Рентгенография и КТ должны быть исключены из обследования беременной как методы, несущие ионизирующую радиацию.

Использование опухолевых маркеров во время беременности является дилеммой, так как уровни многих из них в процессе физиологической беременности значительно колеблются.

Серологический уровень СА 125, опухолевого маркера рака яичника, в I триместре беременности достигает пика к 10-й неделе — до 1250 МЕ/мл, далее происходит снижение до 35 МЕ/мл, вплоть до родов. Во время родов отмечается транзиторное повышение показателей с последующим понижением до нормальных значений. Следовательно, уровень СА 125 в I триместре беременности не является информативным в отношении малигнизированного процесса, но может быть учтен при высоких показателях во II и III триместрах.

Лактатдегидрогеназа — опухолевый маркер дисгерминомы — редко повышается во время беременности, только в случаях преэклампсии.

АФП и ХГ — опухолевые маркеры других герминогенных опухолей — не могут быть использованы в диагностике опухолей во время беременности, так как их уровни крайне вариабельны. Диагностическая ценность опухолевых тестов представлена в табл. 25.9.

Таблица 25.9. Диагностическая ценность опухолевых маркеров во время беременности

Диагностический тест	I триместр	II триместр	III триместр
УЗИ	+	+	+
MPT	Не рекомендуется	+	+
Рентген, КТ	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется
СА 125	↑ до 1250 МЕ/мл	↓ до 35 МЕ/мл	↓ до 35 МЕ/мл
Лактатдегидрогеназа	+	+	+
АФТ	Крайне вариабельны	Крайне вариабельны	Крайне вариабельны
ХГ	Крайне вариабельны	Крайне вариабельны	Крайне вариабельны

Лечебная тактика при доброкачественных образованиях яичника

Лечебная тактика при выявленных опухолевых образованиях в яичниках остается консервативной, учитывая, что часть из них является опухолевидными образованиями (фолликулярные кисты и кисты желтого тела), которые регрессируют во II триместре беременности. Доброкачественные эпителиальные кисты (серозные, муцинозные и эндометриальные), как и неэпителиальные (дермоидные кисты) небольших размеров (5–6 см), асимптомные, также не требуют активных хирургических вмешательств.

Хирургическое лечение показано в случаях осложнений в виде перекрута кисты, разрыва капсулы, кровоизлияний, что чаще происходит в течение первых 16 нед, когда растущая матка выходит за пределы таза, или в родах, когда матка быстро инволютизируется. В таких клинических ситуациях показано срочное хирургическое вмешательство из лапаротомного разреза. В настоящее время обсуждается вопрос о лапароскопическом доступе во II триместре беременности. Описаны благоприятные исходы беременностей после лапароскопических операций. Оптимальным периодом для выполнения плановых операций на яичнике во время беременности при быстром росте кисты или подозрении на злокачественный процесс является II триместр (16 нед), так как к этому времени регрессируют возможные функциональные кисты, а в случае удаления яичника плацента с 12-й недели выполняет гормональную функцию желтого тела. Если доброкачественное опухолевое образование выявляется в III триместре беременности, то операция откладывается после влагалищных родов или выполняется кесарево сечение с удалением кисты.

Злокачественные опухоли яичника

Среди беременных с опухолевыми образованиями в яичниках частота злокачественных опухолей колеблется от 2 до 6%. Злокачественные опухоли яичника во время беременности преимущественно протекают бессимптомно или вызывают симптомы, схожие с течением беременности, в виде увеличения живота, болей в животе, тошноты, рвоты. Диагноз обычно устанавливается в I или II триместре беременности при пренатальной УЗИ. Большинство больных

имеет раннюю стадию заболевания. Доминируют герминогенные и эпителиальные опухоли. В табл. 25.10 представлены данные о гистологических вариантах злокачественных опухолей, выявленных во время беременности.

Таблица 25.10. Частота злокачественных опухолей яичника, диагностированных во время беременности

Автор	Эпителиальные, %	Герминогенные, %	Стромальные, %	Другие, %
Novak, 1975	35 (24/69)	33 (23/69)	20 (14/69)	9,1 (2/22)
Dgani, 1989	65 (15/23)	17 (4/23)	13 (3/23)	5 (1/23)
Copeland, 1996	37,5	45	10	7,5
Zanotti, 2000	33–40	30–33	17–20	12–13
Бахидзе, 2004	33,3 (4/12)	58,3 (7/12)	8,3 (1/12)	0 (0/12)
Zhao, 2006	50 (11/22)	40,9 (9/22)	9,1 (2/22)	0 (0/22)

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Лечебная тактика

Хирургическое лечение при выявлении злокачественной опухоли яичника у беременной должно быть таким же, как у небеременных. Незамедлительная операция показана независимо от срока беременности. Так как опухоль диагностируется преимущественно на ранних сроках беременности, возможно выполнение органосохраняющей операции в объеме одностороннего удаления пораженного яичника с тщательным хирургическим стадированием (для эпителиальной опухоли — с резекцией большого сальника, для герминогенной опухоли — с ревизией забрюшинных лимфатических узлов) и с сохранением беременности. Если женщина не желает сохранять беременность, то до абдоминальной операции выполняется медицинский аборт.

При диссеминированном опухолевом процессе лечение также начинается с операции в объеме максимальной циторедукции с удалением матки с плодом. После циторедуктивных операций по поводу диссеминированного опухолевого процесса больным раком яичника назначается стандартная химиотерапия первой линии — 6 циклов производными платины с/без таксанов; больным неэпителиальными опухолями — 4 цикла цисплатином в комбинации с эпозидом и блеомицином.

Назначение адъювантной химиотерапии при ранних стадиях злокачественных опухолей яичника с высоким риском рецидива после органосохраняющих операций у беременных остается дилеммой. Правда, в настоящее время появились публикации об успешном химиотерапевтическом лечении злокачественных опухолей яичника во время беременности с включением препаратов платины и таксанов, не вызвавших осложнений в развитии плода.

Прогноз злокачественных опухолей яичника, выявленных у беременных, такой же, как у небеременных женщин, и зависит от стадии заболевания.

Фертильность после лечения злокачественных опухолей яичника

Выполнение органосохраняющей операции по поводу злокачественной опухоли яичника локализованной стадии оставляет молодой женщине шанс сохранить фертильность. Частота спонтанных беременностей после такого рода лечения колеблется от 30 до 60%. Восстановление фертильности остальным женщинам возможно в настоящее время с помощью современных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение). Однако необходимая в этих случаях стимуляция оставшегося яичника может теоретически провоцировать рецидив злокачественного процесса, что зафиксировано в некоторых клинических случаях пограничных опухолей. Криоконсервация неизмененного яичника также дискуссионна у больных раком яичника, так как не исключается occultный рак в неизмененном яичнике. Другой вариант восстановления фертильности возможен при удаленных обоих яичниках, но при сохраненной матке, когда используется донорская яйцеклетка.

Другие гинекологические опухоли в сочетании с беременностью

Рак вульвы

Рак вульвы поражает преимущественно женщин пожилого и старческого возраста. К концу 1990-х годов было опубликовано только 19 случаев рака вульвы в сочетании с беременностью. Выполнение операции в виде широкого иссечения опухоли откладывается на II триместр беременности, если пациентка хочет сохранить беременность. Из 19 больных девяти операция была выполнена во время беременности. Ни у одной из них в дальнейшем не развился рецидив.

Рак эндометрия

Рак эндометрия также редко сочетается с беременностью. Хотя это наиболее частая злокачественная гинекологическая опухоль, только 10% диагностируется у женщин моложе 40 лет. Одним из факторов риска рака эндометрия является бесплодие, вызванное ановуляцией. Казалось бы, выявление рака эндометрия у беременной исключается. Однако в литературе описано 27 случаев минимального рака эндометрия, ассоциированного с беременностью и преимущественно диагностированного после родов, в Российской Федерации зарегистрировано 4 таких случая (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, МНИОИ им. П.А. Герцена).

Более актуальным в проблеме рака эндометрия у молодых пациенток является успешное консервативное гормональное лечение с последующим восстановлением фертильности (Бохман Я.В., 1989; Новикова Е.Г., 2009).

Технологии сохранения фертильности

Понятие онкофертильности включает несколько составляющих в разные периоды лечения онкологического заболевания.

1. **До начала лечения** злокачественного заболевания — решение вопроса сохранения потенциала фертильности.

2. **В процессе лечения** злокачественного заболевания — органосохраняющее лечение (при гинекологических опухолях), протекция функции яичников (на фоне химиотерапии/лучевой терапии).

3. **После лечения** злокачественного заболевания — реализация запланированной беременности.

4. Злокачественное заболевание, выявленное **на фоне беременности**, — выбор тактики лечения пациентки, оказавшейся перед дилеммой сохранения/прерывания беременности.

Каждая молодая пациентка перед началом лечения злокачественного заболевания должна быть проконсультирована на предмет сохранения фертильности.

В зависимости от характера опухоли, оставшегося времени до начала лечения специалист становится перед выбором технологии сохранения фертильности.

Классифицировать технологии сохранения фертильности можно на:

превентивные:

подавление функции яичников на фоне химиотерапии (с целью сохранения овариального резерва);

органосохраняющие операции;

консервативное лечение;

консервирующие:

криоконсервация эмбриона;

криоконсервация ооцита;

криоконсервация ткани яичника.

Превентивные технологии сохранения фертильности: подавление функции яичников на фоне химиотерапии

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

К превентивным технологиям сохранения фертильности относится протекция яичников на фоне химиотерапии. Системная лекарственная терапия обладает токсичным действием на ткань яичников. Агенты, используемые в схемах химиотерапии, отличаются по степени токсичности негативного воздействия на овариальную ткань, так как выделяют препараты с высоким, промежуточным и низким риском (табл. 25.11).

Таблица 25.11. Токсичные для яичников медикаментозные агенты (Wallace et al., 2005)

Высокий риск	Промежуточный риск	Низкий риск
Циклофосфамид	Цисплатин	Винкристин
Ифосфамид	Карбоплатин	Метотрексат
Мелфалан	Доксорубин	Дактиномицин
Прокарбазин		Блеомицин
		Меркаптопурин
		Винбластин

Негативное воздействие системной химиотерапии усугубляется с возрастом пациенток, так, было продемонстрировано, что риск аменореи в 2 раза выше в группе пациенток старше 30 лет, в отличие от более молодой группы (табл. 25.12).

Таблица 25.12. Риск аменореи в связи с химиотерапией в зависимости от возраста (Goodwin et al., 1999; Burstein H.J. et al. 2000; Nabholz et al., 2002; Parulekar et al., 2005; Fornier et al., 2005; Petrek et al., 2006)

Алкилирующие агенты	Возраст <30 лет, %	Возраст 30–40 лет, %	Возраст >40 лет, %
Доксорубин	Нет данных	13	57–63
Циклофосфамид 4 курса			
Циклофосфамид Метотрексат Фторурацил 6 курсов	19	31–38	76–96
Циклофосфамид Доксорубин Фторурацил 6 курсов	23–47		80–89

С целью протекции функции яичников используются препараты, подавляющие функцию яичников (агонисты ГнРГ). Возможные механизмы протекции агонистов ГнРГ:

- 1) ановуляция;
- 2) снижение кровотока в яичниках;
- 3) снижение роста фолликулов.

Ряд публикаций демонстрирует защитные свойства агонистов ГнРГ.

В рандомизированном исследовании PROMISE (Del Mastro, 2011) среди рецептор-позитивных больных раком молочной железы I, II, III стадий моложе 45 лет, находящихся в пременопаузе и получавших адъювантную химиотерапию с/без агонистов ГнРГ, был продемонстрирован протективный эффект агонистов ГнРГ для ткани яичника. Так, ранняя менопауза зарегистрирована в 25,9% случаев в группе пациенток, получавших химиотерапию без агонистов ГнРГ, в отличие от 8,9% в группе больных, использовавших агонисты ГнРГ на фоне химиотерапии ($p < 0,001$).

Исследование POEMS (Moore H.C. et al., 2015) среди рецептор-негативных больных раком молочной железы I, II, IIIA стадий моложе 50 лет в пременопаузе, получавших неадъювантную химиотерапию с/без агонистов ГнРГ, также подтвердило эффективность агонистов ГнРГ в протекции функции яичников (табл. 25.13).

Таблица 25.13. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона: положительное влияние на восстановление функции яичников после химиотерапии (POEMS, Moore H.C. et al., 2015)

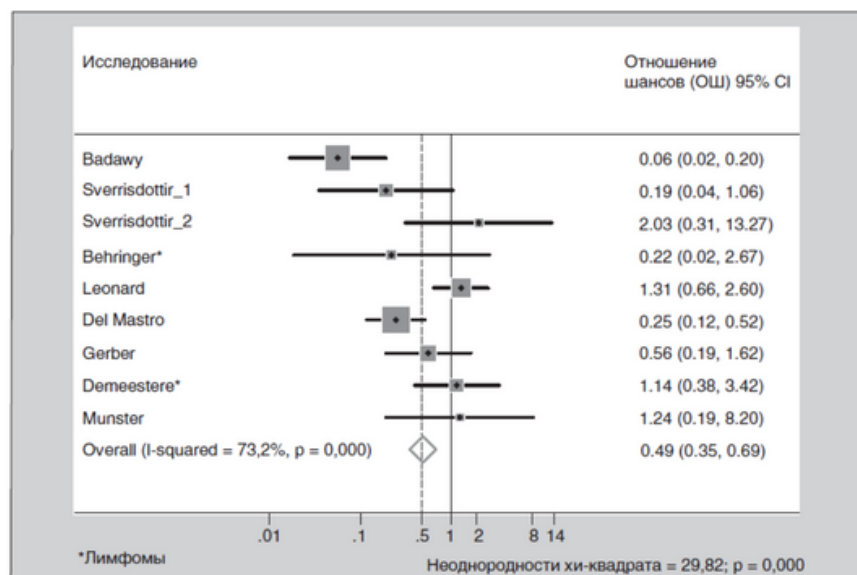
Показатель	Химиотерапия	Химиотерапия + агонисты ГнРГ	p
Дисфункция яичников через 1 год	28/75 (37%)	18/78 (23%)	0,25
Дисфункция яичников через 2 года	22/67 (33%)	9/63 (14%)	0,03
Недостаточность яичников через 2 года	15/69 (22%)	5/66 (8%)	0,04

Важным подтверждением эффективности агонистов ГнРГ явились данные о количестве беременностей в основной группе и группе сравнения: у пациенток, использовавших агонисты ГнРГ во время химиотерапии, впоследствии беременности регистрировались достоверно чаще (табл. 25.14).

Таблица 25.14. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона: положительное влияние на восстановление функции яичников после химиотерапии по исходам беременностей (POEMS, Moore H.C. et al., 2015)

Показатель	Химиотерапия, всего 113, n (%)	Химиотерапия + гозерелин, всего 105, n (%)	p
Пытались забеременеть	18 (16)	25 (24)	0,12
Забеременели	12 (11)	22 (21)	0,03
Роды/ продолжающаяся беременность	10 (9)	19 (18)	0,04

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии



Учитывая эти данные, консенсусным решением в St. Gallen в 2015 г. большинством экспертов было решено, что использование агонистов ГнРГ во время химиотерапии является эффективным способом протекции функции яичников.

Превентивные технологии сохранения фертильности: органосохраняющие операции

Радикальными методами лечения опухолей репродуктивных органов являются хирургический в комбинации или без химиотерапии и лучевая терапия.

Однако в ряде случаев у молодых пациенток возможны исключения.

Трахелэктомия (при раке шейки матки).

Консервативная гормонотерапия (при раке эндометрия).

Сохранение/транспозиция яичников (при раке шейки матки, раке тела матки, некоторых злокачественных опухолях яичников).

Трахелэктомия — удаление шейки матки с параметральной клетчаткой и частью влагалища и тазовая лимфаденэктомия. Выполняется преимущественно при опухолях до 2 см IB1 стадии. Выполнение данного рода операции при опухолях больших размеров после неоадьювантной химиотерапии сопряжено с большим числом рецидивов, поэтому пациентка должна быть информирована о пользе и рисках данного вида вмешательства. В мировой и отечественной практике накоплен достаточный опыт выполнения данного рода операций с положительными исходами по результатам состоявшихся беременностей и родов. Первые сообщения об успешных родоразрешениях при доношенных беременностях после таких операций описаны еще в 1990-х годах (Martin X.J., Golfier F., 1991; Dargent D. et al., 1994; 2000; 2001; Rodriguez M. et al., 2001; Beiner E., Covens A., 2007). К настоящему времени зарегистрировано более 200 родившихся детей. Даже после перенесенной радикальной гистерэктомии в комбинации с лучевой и химиотерапией, но с оставлением яичников у больной раком шейки матки T1b2N1M0 есть шанс стать матерью. В этих ситуациях рассматривается вариант экстракорпорального оплодотворения — имплантация суррогатной матери оплодотворенной яйцеклетки пациентки. Такого рода клиническое наблюдение с рождением двойни приводят Giacalone и соавт. (2001) у больной раком шейки матки T1B2N1M0, 29 лет, через 2 года после радикальной гистерэктомии с подвздошной лимфаденэктомией и правосторонней транспозицией яичника. В настоящее время как перспективный метод сохранения фертильности у онкологических больных рассматривается криоконсервация яичниковой ткани и ооцитов до начала специального лечения.

Консервативная гормонотерапия при раке эндометрия. Радикальным методом лечения рака тела матки является хирургический. Исключения могут составить молодые пациентки с атипичной гиперплазией эндометрия/высокодифференцированным раком эндометрия IA стадии, заинтересованные в сохранении фертильности (табл. 25.15).

Таблица 25.15. Результаты консервативной гормонотерапии (метаанализ, Gallos I.D. et al., 2015)

Показатель	n	Излечение, %	Рецидивы, %	Роды, %
Рак эндометрия	408	76,2	40,6	28
Атипичная гиперплазия эндометрия	151	85,6	26	26,3

Стандартные схемы лечения рака тела матки у молодых пациенток

Медروксипрогестерон (400–600 мг/день) или медроксипрогестерона ацетат (МА) (160–320 мг/сут).

Может рассматриваться лечение внутриматочной левоноргестрел-содержащей системой с или без ГнРГ.

Эффективность гормонотерапии — около 75%, рецидивы составляют 30–40%.

При неэффективности лечения должна быть предложена стандартная операция с гистерэктомией.

При эффективном лечении (оценка через 6 мес) пациенткам, не планирующим еще беременность, предлагается поддерживающая терапия в течение следующих 6 мес.

Больные, достигшие полного ответа после 6 мес, направляются в клиники вспомогательных репродуктивных технологий.

Сохранение/транспозиция яичников (при раке шейки матки, раке тела матки, некоторых злокачественных опухолях яичников) выполняется:

при неэпителиальных опухолях;

при пограничных опухолях;

при раке яичника IA.

Таблица 25.16. Риск рецидивирования при органосохраняющем лечении рака яичника (Moltaris T. et al., 2006)

Стадия рака яичников/степень дифференцировки	Относительный риск (RR, %)
IA / Grade 1	5 (11/207)
IA / Grade 2	20 (9/45)
IA / Grade 3	45 (8/18)
IC / Grade 1	8 (8/100)
IC / Grade 2	29 (4/14)

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Органосохраняющее лечение при вышеперечисленных вариантах опухолей яичника выполняется при условии полного хирургического стадирования. Выбраны вышеуказанные варианты заболеваний яичника, поскольку остальные (даже IAG3) характеризуются высоким уровнем рецидивирования (45%) (табл. 25.16). Транспозиция яичников выполняется при раке шейки матки с целью исключения попадания их в зону облучения. **Консервирующие технологии: криоконсервация ооцита/эмбриона, ткани яичника**

В использовании криоконсервирующих технологий есть свои «за» и «против».

«За»:

хорошие результаты в репродукции;
малоинвазивный метод.

«Против»:

откладывание химиотерапии (на 14–35 дней);
высокие уровни эстрогенов (3–7 дней).

В соответствии с приказом Минздрава России от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» вспомогательные репродуктивные технологии при онкологических заболеваниях включены в группу противопоказаний для вспомогательных репродуктивных технологий. Однако в примечании указано, что решение об использовании вспомогательных репродуктивных технологий может быть принято **на основании заключения врача-онколога**. Данное примечание позволяет использовать вспомогательные репродуктивные технологии у больных при наличии в анамнезе злокачественных новообразований.

Наиболее перспективным для дальнейшей беременности является криоконсервация эмбриона, далее следует криоконсервация ооцита и, наконец, к экспериментальным методикам относится криоконсервация ткани яичника. Опасны ли гиперстимуляция и вспомогательные репродуктивные технологии перед началом лечения рака молочной железы? Публикация А. Azim и соавт. (2013) на материале 79 больных рецептор-положительным раком молочной железы демонстрирует отсутствие снижения выживаемости больных после гиперстимуляции яичников (рис. 25.1, 25.2).



Рис. 25.1. Схема гиперстимуляции яичников до начала лечения по поводу рака молочной железы. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон. ХГЧ — хорионический гонадотропин человека

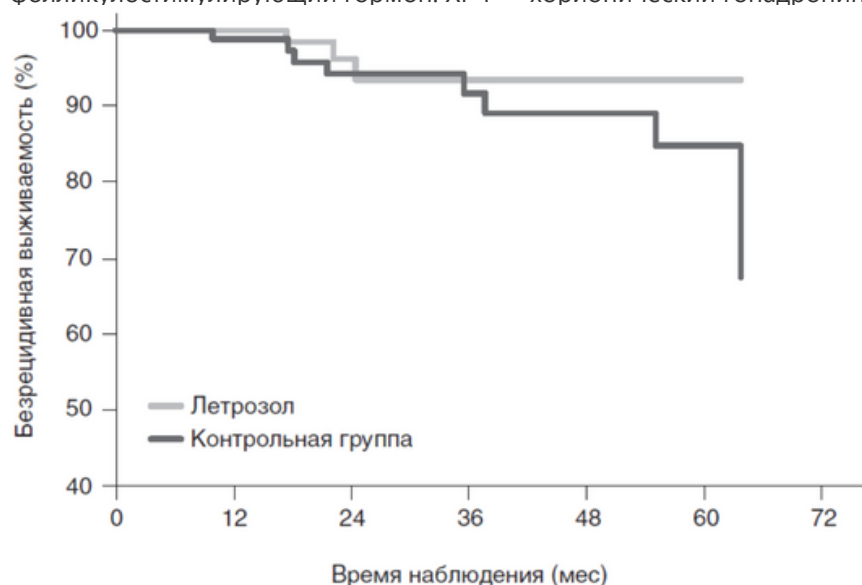


Рис. 25.2. Безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы после гиперстимуляции яичников

Криоконсервация ткани яичника складывается из трех основных этапов:

- 1) лапароскопическая операция (забор кортикального слоя яичника перед химиотерапией);
- 2) подготовка срезов кортикального слоя яичников, заморозка, хранение;
- 3) лапароскопическая операция (возвращение ткани яичника после разморозки).

Список литературы

1. Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф., Декстер Л.И. Рак шейки матки и беременность / В кн.: Злокачественные опухоли и беременность / под ред. Н.П. Напалкова, Я.В. Бохмана, Р.И. Вагнера. Л., 1981. С. 91–105.
2. Новикова Е.Г., Ронина Е.А., Чулкова О.В. и др. Концепция органосохранного лечения в онкогинекологии // Практическая онкология. 2009. Т. 10. № 2. С. 86–92.
3. Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А. Опухоли женских половых органов и беременность. СПб.: изд-во Н-Л, 2011. 40 с.
4. Ульрих Е.А., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф. и др. Персонализация в лечении рака шейки матки во время беременности // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61. № 3. С. 486–493.
5. Ackermann S., Gehrsitz C., Mehlhorn G., Beckmann M. Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy // Acta Obstet Gynecol Scand. 2006. Vol. 85. N. 9. P. 1134–1137.
6. Alouini S., Rida K., Mathevet P. Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy // Gynecol Oncol. 2008, Mar. Vol. 108. N. 3. P. 472–427. Doi: 10.1016/j.ygyno.2007.12.006. Epub 2008, Jan 16.

7. Carillon M.A., Emmanuelli V, Castelain B. Management of pregnant women with advanced cervical cancer: About five cases observed in Lille from 2002 till 2009. Evaluation of practices referring to the new French recommendations of 2008 // J Gynecol Obstet Biol Reprod. Paris, 2011, Oct. Vol. 40. N. 6. P. 514–521. Doi: 10.1016/j.jgyn.2011.06.015. Epub 2011, Jul 31.
8. Ahdoot D., Van Nostrand K.M., Nguyen N.J., Tewari D.S. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period // Am J Obstet Gynecol. 1998, Jun. Vol. 178. N. 6. P. 1116–1120.
9. Урманчеева А.Ф. Гинекологический рак в сочетании с беременностью // Практическая онкология. 2009. Т. 10. № 4. С. 184–197.
10. Ульрих Е.А., Семиглазова Т.Ю., Урманчеева А.Ф., Семиглазов В.Ф. Опухоли репродуктивных органов в сочетании с беременностью: практические рекомендации. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. 54 с.
11. Kanal A. Barkovich J., Bell Ch., Borgstede J.P. ACR Guidance Document on MR Safe Practices: 2013.
12. Урманчеева А.Ф. Рак шейки матки и беременность // Практическая онкология. 2002. Т. 3. № 3. С. 183–193.
13. Amant F., Halaska M.J., Fumagalli M. et al. ESGO task force 'Cancer in Pregnancy'. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting // Int J Gynecol Cancer. 2014, Mar. Vol. 24. N. 3. P. 394–403. Doi: 10.1097/IGC.
14. Peccatori F.A., Azim H.A.Jr, R. Orecchia, H.J. Cancer, Pregnancy and Fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines, 2013.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Глава 26. Ошибки в онкогинекологии

С.В. Анпилов, О.И. Трушина, С.О. Никогосян, А.С. Шевчук

Ошибки диагностики и лечения рака шейки матки

Неуклонный рост заболеваемости раком шейки матки на протяжении последних 10 лет (прирост 20,35%) с тенденцией к омоложению болезни, высокий удельный вес запущенных стадий (40%) и летальности на первом году с момента установления диагноза (18%) свидетельствуют о поздней диагностике цервикального рака, что недопустимо в отношении новообразований «визуальных» локализаций. Все эти жизни можно было бы сохранить, так как заболевание имеет надежно распознаваемую преклиническую фазу, длительный период развития, наличие в повседневной практике здравоохранения методов первичного выявления и уточняющей диагностики, возможностей для дальнейшей верификации диагноза и эффективных лечебных подходов и, наконец, существования скрининг-теста. Выявление заболевания в преклинической фазе дает возможность излечить больных «сберегательными» методами, сократить сроки их лечения, снизить случаи инвалидизации и смертности.

Именно врачебные ошибки и другие недостатки в организации медицинского обслуживания населения не приводят к реальным положительным результатам диагностики и не оправдывают ожидания, связанные со снижением заболеваемости цервикальным раком.

Рак шейки матки — заболевание, излечение и предупреждение которого полностью зависят от внедрения существующих методов первичного выявления и уточняющей диагностики фоновых процессов, CIN и начального рака в повседневную практику здравоохранения. Каждый случай рака шейки матки следует считать упущенной возможностью диагностики заболевания на ранних стадиях развития, одной из причин которой являются ошибки, допускаемые на каждом из этапов обследования.

Особенностями клинической картины начальных опухолевых процессов в шейке матки являются отсутствие специфических визуально и пальпаторно выявляемых изменений и клинически бессимптомное течение у 57,7% больных. В связи с этим важным звеном предупреждения предрака и преинвазивного рака является квалифицированный подход к использованию в полном объеме стандартных и общедоступных методов исследования шейки матки.

Однако отсутствие тенденции к снижению заболеваемости раком шейки матки на протяжении последних двух десятилетий свидетельствует, несмотря на наличие в практическом здравоохранении эффективных и хорошо себя зарекомендовавших методов ранней диагностики этой патологии, о потере онкологических больных. Этому контингенту пациентов можно было бы оказать своевременную лечебную помощь и сделать рак шейки матки теоретически предотвращаемой опухолью, что является реальной вторичной профилактикой цервикального рака.

Методические ошибки в организации мероприятий по снижению заболеваемости раком шейки матки

Отсутствие преемственности между врачом-гинекологом, проводившим профосмотр, и цитологом, который должен информировать коллег о нерепрезентативных клинических образцах. Считается, что женщина прошла профосмотр, если у нее был взят мазок, в действительности же у 1/3 из них мазки непригодны для цитологической оценки состояния плоского эпителия. В то же время четко налаженная обратная связь между диагностической цитологической службой и участковыми гинекологами позволила бы избежать такого положения, когда часть женского населения остается фактически не обследованной.

Отсутствие прямой связи между акушером-гинекологом и врачом-онкологом, что ведет к потере времени и развитию инвазивных форм рака шейки матки.

Лечение онкологической патологии гинекологом, что ведет к лечебно-диагностическим ошибкам.

Тактические и клинические ошибки при обследовании шейки матки

Ошибки в диагностике рака шейки матки чаще всего возникают при обследовании женщин в медицинских учреждениях общей лечебной сети: женских консультациях, медико-санитарных частях, стационарах различного профиля при осмотрах гинекологом, во время профосмотров. Однако много ошибок допускают врачи и при обследовании женщин в специализированных онкологических учреждениях: онкологических кабинетах, диспансерах, стационарах. Тактические и клинические упущения в диагностике рака шейки матки в подавляющем большинстве случаев имеют субъективный характер и заключаются в следующем.

Не проводится активный расспрос женщин, необходимый для выявления начальных форм рака шейки матки, несмотря на то что анамнестические данные и жалобы непатогномоничны для CIN и преинвазивного рака шейки матки. Следует выяснить, имеются ли известные факторы, предрасполагающие к заболеванию: перенесенные в прошлом заболевания шейки матки, виды их лечения; злокачественные опухоли другой локализации; отягощенная наследственность в отношении онкологических заболеваний; раннее начало половой жизни (до 18 лет); ранние роды (до 20 лет); травмы в родах; частая смена половых партнеров.

Отсутствие онкологической настороженности, когда не придерживаются правила: в первую очередь исключить рак шейки матки и только после этого начинать лечение других заболеваний.

Проведение осмотра шейки матки невооруженным глазом, что делает невозможным дифференциацию начальных этапов опухолевой трансформации от других заболеваний. Это определяет основное положение современной диагностической доктрины раннего распознавания рака шейки матки — широкое использование комплексного инструментального обследования (клинического, цитологического, гистологического и эндоскопического) не в качестве дополнительного метода, а первично необходимого для исключения или установления злокачественного процесса.

Неадекватная клиническая оценка патологических процессов на шейке матки, расцениваемых как вполне доброкачественные, сходные с признаками фоновых заболеваний, которые оказываются нередко при более

углубленном обследовании CIN, пре- и микроинвазивным раком. Такие случаи составляют 20–30% при обращении женщин к гинекологу.

Осмотр гинекологом шейки матки только в зеркалах без забора цитологических мазков, что является нарушением одного из главных условий профилактических гинекологических осмотров.

Незамечание ранних форм рака шейки матки, имеющих слабовыраженные симптомы болезни, выявить которые можно только при тщательном обследовании, тем более если сама женщина не фиксирует на них внимание.

Пассивное поведение врача, не стремящегося наряду с ранней диагностикой рака шейки матки максимально выявить малозаметные субъективные признаки и подвергнуть их цитологическому или по необходимости гистологическому исследованию.

Длительное консервативное лечение «эрозий» без эффекта, что должно заставить задуматься о природе заболевания и необходимости проведения комплексного обследования.

Нередкое трактование кровянистых выделений различной интенсивности в репродуктивном и климактерическом периодах как нарушение менструального цикла, что приводит к диагностическим ошибкам и потере времени.

Ненастороженность в отношении белей, появление которых не является патогномоничным для цервикального рака, однако их характер, увеличение количества и вид (слизисто-гнойные, грязноватые, сукровичные), нередко и наличие запаха указывают на необходимость тщательного обследования.

Пренебрежение такими проявлениями скрыто протекающей распространенной эндофитной формы рака, как отек нижних конечностей и непостоянные боли.

Неполноценное обследование шейки матки у больных, поступающих в гинекологические стационары по поводу различных доброкачественных опухолей матки и придатков, когда после неадекватного объема хирургического вмешательства опухолевые процессы в цервикальном эпителии продолжают прогрессировать. У 1–2% больных, оперированных по поводу миомы, в дальнейшем развивается рак культи шейки, причем у каждой третьей больной его выявляют в течение 1-го года после операции. С учетом длительного латентного периода, необходимого для перехода преинвазивного рака в инвазивный, измеряемый годами, можно полагать, что к моменту выполнения надвлагалищной ампутации матки у больных уже существовал рак шейки матки.

Осмотр переходной зоны плоского и цилиндрического эпителия, где наиболее часто локализуется патологический очаг у женщин старше 56 лет, только методом кольпоскопии, что недопустимо, так как в этом возрасте «стык» эпителиев располагается в нижней трети канала шейки матки и недоступен для осмотра. Следует подчеркнуть, что наиболее высока информативность кольпоскопии границы двух эпителиев при обследовании женщин молодого возраста, особенно до 35 лет, а затем она постепенно снижается, особенно значительно у женщин в постменопаузе, что связано с анатомическими особенностями шейки матки. В таких случаях цервикоскопия позволяет исследовать переходную зону и канал шейки матки, недоступные для осмотра кольпоскопом.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Ошибки при первичной диагностике патологических процессов в шейке матки

Инвазивный рак шейки матки редко возникает «с места в карьер» на фоне неизмененного эпителия — ему закономерно предшествуют CIN и преинвазивный рак. Чрезвычайно важен факт существования латентного периода (длительность которого, правда, весьма вариабельна), необходимого для прогрессирования предопухолевых изменений в инвазивные. Это обеспечивает возможность активной профилактики заболевания путем выявления предрака и начального рака шейки матки при массовых цитологических обследованиях. Поэтому не клинические, а морфологические (цитологические, гистологические) и эндоскопические критерии являются наиболее существенными в системе диагностических и профилактических мер. При комплексном учете этих результатов обследования ошибки можно свести к минимуму.

Ошибки при цитологическом исследовании шейки матки

Считается, что до 30% случаев рака шейки матки развивается у женщин, которые регулярно проходили цитологический скрининг. Ложноотрицательные результаты могут быть следствием несоблюдения ряда общеизвестных условий, что ведет к диагностическим ошибкам.

Неправильный забор цитологического материала:

одномоментное кольпоскопическое и цитологическое исследование;

взятие цитологического соскоба только с поверхности эктоцервикса, тогда как «переходная» зона и цервикальный канал остаются необследованными;

отсутствие эндоцервикальных клеток в мазке;

использование для цитологического исследования эктоцервикса ваты, губок вместо шпателя Эйра, цервикального канала — инструментов длиной менее 2,0–2,5 см, что не позволяет получить материал из 2/3 цервикального канала.

Взятие цервикальных мазков ранее 48 ч после полового контакта, использования смазок, 3% раствора уксусной кислоты или Люголя, тампонов или спермицидов, вагинального исследования или спринцевания, а также во время менструации, в период лечения от другой генитальной инфекции.

Пропуск повреждений малых размеров, не определяемых при кольпоскопии и не вошедших в зону взятия мазков.

Установлено, что небольшой объем HSIL в 12% случаев присутствует в LSIL.

Цервикальные инфекции (в зависимости от тяжести и вида инфекции клеточные элементы воспаления могут частично покрывать эпителиоциты или вызывать клеточные изменения, сходные с умеренной дисплазией).

Точность цитологического теста вариабельна и зависит от многих факторов, снижающих диагностическую ценность цитологического исследования:

патологические клетки не попадают в соскоб;

неправильно забирается материал шпателем;

шпатель не захватывает зону поражения;

патологические клетки с поверхности шпателя не попадают на предметное стекло;

ошибочно интерпретируются врачом-цитологом клетки с признаками злокачественности (рис. 26.1).

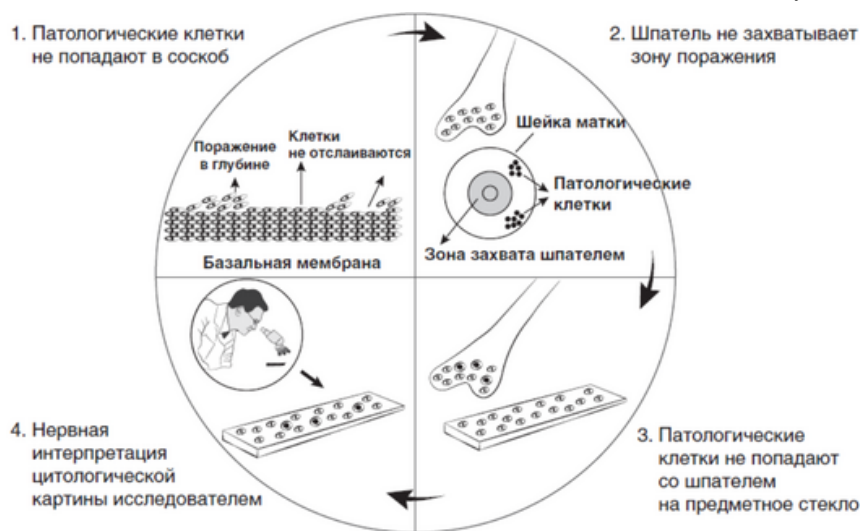


Рис. 26.1. Ошибки на различных этапах цитологического исследования

Все большее применение в клинической практике находит жидкостная цитология, обеспечивающая достаточную точность результатов скрининга и высокую производительность. Для этого метода также актуален вопрос правильного забора образца клеток из шейки матки и соблюдения всех правил транспортировки полученного материала в лабораторию для обработки и анализа.

Подтверждение этиологической роли ВПЧ в развитии рака шейки матки и более высокая чувствительность тестирования этого вирусного генома для выявления CIN высокой степени (CIN II+) по сравнению с цитологическим исследованием привели к оптимизации традиционного скрининга рака шейки матки. ВОЗ в конце 2014 г. опубликовало рекомендации по скринингу и лечению рака шейки матки, в которых эксперты предлагают метод диагностики ВПЧ как дополнение к цитологическому исследованию. Отсутствие идентификации и типирования ДНК ВПЧ в сочетании с цитологическим исследованием считается диагностической ошибкой у женщин старше 30 лет с ASC-US (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения).

Ошибки на этапе уточняющей диагностики патологических процессов в шейке матки

До настоящего времени ведутся споры о методике получения материала для гистологического исследования, так как, учитывая морфологические особенности ранних форм рака шейки матки, необходимо получение образца эпителиального пласта, в котором есть подлежащая ткань. Это обусловлено тем, что определить глубину опухолевого поражения можно лишь на фоне неизмененных тканей. Адекватным методом получения материала для гистологического исследования следует считать биопсию, выполненную скальпелем или электрохирургическим методом. Применение такого способа биопсии с минимальной травматизацией тканей облегчает гистологическую интерпретацию пограничных состояний и начальной степени инвазии.

При выполнении биопсии шейки матки необходимо избегать следующих ошибок.

Использование конхотома. Полученный таким образом кусочек ткани, как правило, очень небольших размеров и сильно деформирован, что затрудняет гистологическую оценку патологического процесса. Развивающаяся же после такого вмешательства воспалительная реакция окружающих тканей снижает информативность повторной, уже технически правильно выполненной биопсии (рис. 26.2).

Воспалительные изменения шейки матки, влагляища и вульвы.

Отсутствие кольпоскопического контроля, что с учетом мультицентричного характера поражения и одновременного присутствия CIN различных степеней снижает точность диагностики предраковых состояний шейки матки на 25%.

Получение гистологического материала с участков, в которых изменения выражены в меньшей степени.

Выполнение биопсии шейки матки, не сопровождающейся цервикоскопией и выскабливанием цервикального канала при выявлении в цитологических мазках изменений плоского и цилиндрического эпителия высокой степени злокачественности.

Отказ от проведения гистологического исследования соскоба из эндоцервикса до выполнения лечебных манипуляций на шейке.

Проведение повторных биопсий в сложных случаях морфологической диагностики CIN и начальных стадиях опухолевого процесса ранее 1–2 мес после неудачной первой, так как за этот период времени не стихает сопутствующая воспалительная и регенераторная реакция в окружающих тканях.

Выполнение каждого последующего диагностического вмешательства на шейке матки по объему меньше, чем предыдущее.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии



Рис. 26.2. Ошибки при выполнении биопсии шейки матки

Если на основании результатов гистологического исследования биоптата не удастся решить поставленные задачи, то больной следует провести конизацию (ампутацию) шейки матки, позволяющую удалить всю влагалищную порцию шейки матки и большую часть ее канала (рис. 26.3). На этом этапе обследования следует избегать следующих диагностических ошибок.

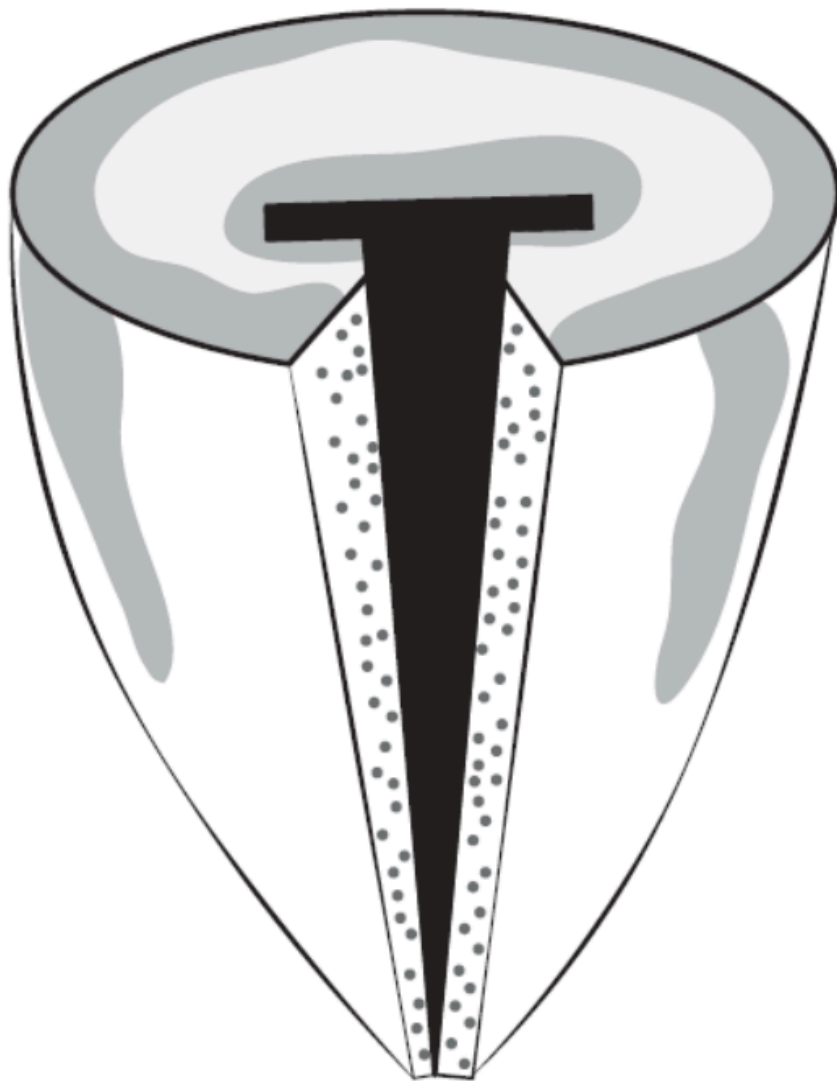


Рис. 26.3. Удаленный конус шейки матки

Удаление менее 2/3 протяженности цервикального канала. Формирование конуса данного объема рассматривается как заключительный этап диагностики и, возможно, лечебное мероприятие.

Отсутствие линии резекции и соответственно морфологической верификации при электрохирургических вмешательствах по типу петлевой электроэксцизии на шейке матки (LEEP — loop electrosurgical excision procedure, LLETZ — large loop excision of Transformation zone), что достигается иссечением стенок цервикального канала, расцениваемого как «второй» конус, но меньшего объема. Невыполнение такого объема затрудняет постановку правильного диагноза, и создаются сложности в выработке правильной диагностической и лечебной тактики. Невыполнение диагностического выскабливания оставшейся части канала шейки матки, что может обусловить неправильный выбор объема лечебного вмешательства и последующий продолженный рост опухоли или развитие существовавшей ранее carcinoma in situ в культе шейки матки.

Термическое повреждение тканей, что приводит к деформации и слущиванию эпителия, затрудняющих гистологическую верификацию патологических процессов в цервикальных тканях.

Таким образом, ошибки в диагностике рака шейки матки, допускаемые врачами лечебной сети на различных этапах обследования, и другие недостатки в организации медицинского обслуживания не позволяют выявить заболевание на ранних стадиях развития и провести адекватное лечение, что снизит случаи инвалидизации и смертности и соответственно приведет к экономическому эффекту.

Ошибки при хирургическом лечении предрака, начального и инвазивного рака шейки матки

Основными методами лечения предрака и начального рака шейки матки является органосохраняющий, инвазивного рака шейки матки — хирургический, комбинированный, комплексный и лучевой.

Ошибки при органосохраняющем подходе к лечению предрака и начального рака шейки матки

Благоприятные отдаленные результаты щадящего лечения больных с внутриэпителиальным (carcinoma in situ) и микроинвазивным (1A1 стадии) раком шейки матки дают основание считать органосохраняющее лечение методом выбора у данной категории больных. Лечебные воздействия большего объема хотя и обеспечивают такие же результаты, приводят к потере генеративной и менструальной функций, а также сопряжены с высоким риском возникновения осложнений, связанных с хирургическим и лучевым лечением.

Преимущества и ограничения каждого из способов органосохраняющего лечения раннего рака шейки матки позволяют обеспечить адекватный подход к выбору оптимального метода удаления шейки матки в зависимости от онкологической ситуации и анатомо-функциональных ее особенностей. Выполнение подобных органосохраняющих операций допустимо лишь в специализированных учреждениях, располагающих возможностями проведения квалифицированного гистологического исследования удаленного препарата.

Современная медицина располагает большим спектром хирургических (ножевая ампутация при помощи скальпеля), физических (лазерная, радиоволновая и электроконизация) и посредством луча лазера (ФДТ) методик органосохраняющего лечения предрака, неинвазивного и микроинвазивного рака шейки матки, при выполнении

которых могут быть допущены ошибки, ведущие к ухудшению результатов лечения. Эти ошибки можно разделить на две группы: одни возникают при выборе тактики лечения, другие — при неправильном использовании того или иного метода лечения.

Длительное консервативное лечение фоновых процессов у диспансерных больных (спринцевания, инъекции лекарственных препаратов в шейку, гормонотерапия, применение тампонов, иногда с биологически активными веществами, стимулирующими пролиферативную активность эпителия), когда порой незамеченным остается рак шейки матки на начальных стадиях развития.

Выжидательная тактика ведения LSIL, которая не лишена некоторого риска при значительной тяжести кольпоскопических картин состояния цервикального эпителия, длительно существующем процессе и отсутствии возможности динамического контроля. В этот период наблюдения могут развиваться недиагностируемые поражения тяжелой степени в шейке матки.

Недооценка тяжести опухолевого процесса в шейке матки перед началом лечения при отсутствии четкого, убедительного гистологического диагноза, предопределяющего показания к органосохранному лечению в оптимально-радикальном и максимально функционально-щадящем объеме.

Проведение лечебных манипуляций на шейке матки при отсутствии морфологической верификации диагноза, что приводит к позднему выявлению опухолевого заболевания.

Выполнение органосохраняющего лечения внутриэпителиального и микроинвазивного рака влагалищной порции шейки матки у женщин преклонного возраста с сопутствующей гинекологической патологией (миома матки, выраженный наружный и внутренний эндометриоз, опухоли яичников) и в определенных клинических ситуациях (резкое укорочение шейки матки, обширное поражение сводов влагалища, морфологически доказанный факт распространения злокачественного процесса на эндоцервикс, рак по линии резекции). В таких случаях объем лечения расширяется до экстирпации матки.

Проведение лечебных манипуляций на шейке матки при отсутствии морфологической верификации диагноза, что приводит к позднему выявлению опухолевого заболевания.

Отсутствие во втором этапе органосохранного лечения противовирусной терапии у ВПЧ-позитивных женщин с предраком и начальным раком шейки матки. Комбинированный подход, включающий хирургический метод лечения и ФДТ, учитывая этиологическую роль ВПЧ в цервикальном канцерогенезе, является патогенетически обоснованным, что снижает риск ВПЧ-ассоциированных рецидивов.

Несоблюдение стандартных методологических подходов на всех этапах проведения ФДТ ввиду недооценки тяжести опухолевого процесса в шейке матки: доставка фотосенсибилизатора (внутривенно, per os, аппликационно); неоптимальный выбор времени экспозиции и доз препарата; неадекватная методика облучения.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Ошибки при комбинированном лечении инвазивного рака шейки матки

Отсутствие морфологической верификации распространенности процесса (пункция под контролем УЗИ или КТ измененных лимфатических узлов либо пришеечных инфильтратов).

Хирургическое лечение в объеме расширенной экстирпации матки с придатками и комбинированный метод, превышающие онкологическую необходимость при IA1 стадии рака шейки матки с глубиной инвазии до 3 мм. Но в клинических случаях, когда обнаруживаются микроэмболы опухолевых клеток в кровеносных или лимфатических сосудах и возрастает риск метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, данный объем операции является оправданным.

Необоснованный отказ от комбинированного лечения рака шейки матки Ib стадии (хирургический + лучевой) и транспозиции яичников у больных молодого возраста.

«Низкий» уровень транспозиции яичников при комбинированном лечении Ib стадии рака шейки матки вследствие недостаточной длины «сосудистой ножки», что ведет к ее перегибу, ротации, сильному натяжению и сдавлению (рис. 26.4). Функцию гонад сохранить не удастся ввиду их расположения практически в зоне облучения и его повреждающего воздействия.

Выполнение расширенной экстирпации матки (операция Вертгейма) в неонкологическом стационаре, поскольку необходимо не только методически правильно ее выполнить, но и четко определить показания к ней.

Отсутствие динамического контроля состояния лимфокист после хирургического лечения в объеме расширенной экстирпации матки и несвоевременное проведение лечебных мероприятий по их ликвидации (эвакуация содержимого посредством пункции и дренирования под ультразвуковым контролем), что отсрочит проведение II этапа комбинированного лечения — лучевой терапии.

Выполнение радикальной трахелэктомии у больных инвазивным раком шейки матки IA2–IB1 стадий при размерах опухоли свыше 2,5 см в наибольшем измерении, признаках метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, мелкоклеточной, нейроэндокринной гистологической форме опухоли, поражении верхнего сегмента шейного канала, признаках бесплодия, соматической отягощенности.

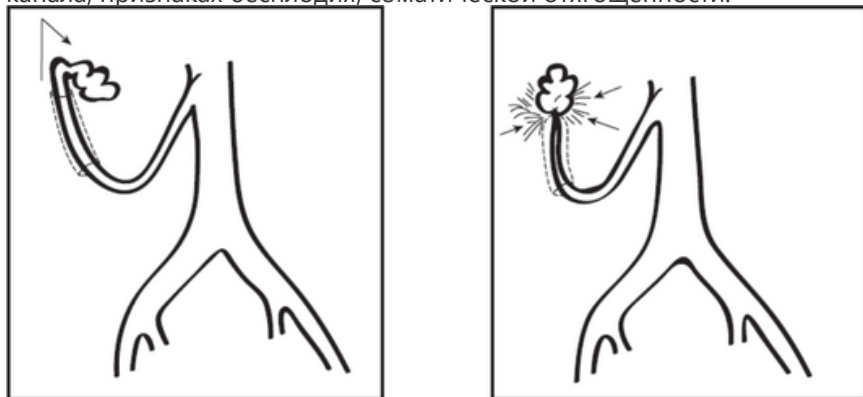


Рис. 26.4. Уровень транспозиции яичников. Перегиб и сдавление на уровне апертуры «сосудистой ножки»

Ошибки при комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки первично неоперабельных больных

На сегодняшний день общепризнанным стандартом в комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки первично неоперабельных больных является проведение на первом этапе химиолучевого лечения, на втором этапе — хирургического лечения, при наличии факторов риска (метастазы в лимфатических узлах таза, глубокая инвазия опухоли, низкая степень дифференцировки, патоморфоз I–III степени, наличие раковых эмболов в лимфатических сосудах) — лучевой терапии до индивидуально запланированных терапевтических доз. Ошибки,

допускаемые при комбинированном лечении местнораспространенного рака шейки матки, имеют следующий характер.

Невыполнение с целью профилактики развития кастрационного синдрома лапароскопической транспозиции яичников с предварительной оценкой их функционального состояния методами ультразвуковой диагностики, включающей доплерографию и доплерометрию внутрияичниковых и яичниковых артерий, и определение уровня эстрадиола, ФСГ и прогестерона.

Ошибки лучевой терапии несут субъективный лечебно-методический характер. Они связаны с нарушением разметки полей и режима облучения, адекватности доз, длительности терапии и т.д.

Несвоевременное выявление (ультразвуковое сканирование, внутривенная экскреторная урография) рубцовых изменений в малом тазу, которые вызвали сдавление мочеточников и вторичную почечную недостаточность. В случае правильного определения характера процесса больную можно было бы спасти, наложив нефростому или выполнив стентирование мочеточников.

Резюмируя изложенное, можно заключить, что лечебная тактика в отношении рака шейки матки должна быть адекватной опухолевому процессу. В случае допущения ошибок снижается радикализм лечения, что не ведет к полноценной медицинской и социальной реабилитации.

Ошибки диагностики и лечения рака эндометрия

Рак эндометрия занимает лидирующее место в структуре злокачественных новообразований женских половых органов. По данным официальной онкологической статистики, на долю I–II стадий приходится около 80%, что и обуславливает высокие показатели излечения в целом. Несмотря на это, в онкологической практике встречаются запущенные случаи болезни. Маточное кровотечение — патогномоничный симптом заболевания в постменопаузе в репродуктивном периоде маскирует неонкологическая патология. Пик заболеваемости относится к 55 годам, при этом для женщин более молодого возраста характерна низкая онкологическая настороженность среди гинекологов.

Диагностика в репродуктивном периоде

Больные детородного возраста, обращающиеся за помощью в женскую консультацию с характерными жалобами на первичное бесплодие, нарушения менструального цикла, длительно наблюдаются и лечатся у гинекологов. Частой ошибкой в диагностике рака эндометрия у молодых является отсутствие онкологической настороженности у врачей поликлинического звена. Это связано, во-первых, с тем, что у них преобладает стремление объяснить имеющиеся симптомы проявлением наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний. Во-вторых, при обследовании женщин не используют в полном объеме, а если и применяют, то недостаточно квалифицированно, стандартные и общедоступные методы исследования. Без уточнения диагноза зачастую назначается гормональное лечение. Комплексное использование УЗИ, цервикогистероскопия в сочетании с морфологической верификацией диагноза (аспирационная биопсия, соскоб из цервикального канала и полости матки) позволяют с высокой степенью достоверности установить диагноз рака тела матки.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Наиболее часто встречающийся симптом — маточное кровотечение — не является патогномоничным для неоплазии эндометрия в репродуктивном периоде, поскольку может проявляться при доброкачественных гинекологических заболеваниях (миома матки, аденомиоз, гормонально-активные опухоли яичников и т.д.). Например, сочетания клинической картины метроррагии и обнаружения миоматозных узлов в матке недостаточно для установления причинно-следственной связи между этими состояниями. Перед началом лечения гинекологической патологии, сопровождающейся метроррагиями, необходимо использовать все доступные методы морфологической оценки состояния эндометрия (аспирационная биопсия и гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием матки). В результате этого удастся избежать неправильной тактики и неадекватного объема операции. Гормонально-активные опухоли яичников также могут быть причиной нарушений менструального цикла. Тем не менее врачи, исключив патологию эндометрия, часто не проводят уточнение диагноза. Возможная патология яичников при этом остается неустановленной. Имеющиеся данные об увеличении частоты синхронного злокачественного поражения яичников и матки требуют более детального обследования обеих возможных локализаций опухолей.

Диагностика в постменопаузальном периоде

Для женщин постменопаузального периода симптом кровотечения является «классическим» и заставляет рано обращаться к гинекологу. Однако некоторая часть больных приходит к врачу с опозданием, т.е. когда уже имеются признаки распространенности опухолевого процесса, что порой связано с низким уровнем медико-просветительской работы и отсутствием профилактических осмотров населения.

В настоящее время метод получения аспиратов достаточно освоен и усовершенствован, что позволяет получать информативный морфологический материал у большинства женщин путем использования канюли Брауна или пайпель-теста. Каждая из указанных методик имеет свои преимущества и недостатки. В ряде случаев из-за невозможности введения металлической канюли в полость матки (атрезия шейечного канала, рубцовая деформация шейки матки, а также большой диаметр и форма канюли) забор материала провести не удастся. В таких случаях целесообразно осуществить забор материала посредством пайпеля, имеющего меньший диаметр наконечника и эластичную форму. Ретроспективный анализ показал, что информативность аспирационной биопсии эндометрия при распространенных формах рака достигает более 90%. При интерпретации начального рака возникают трудности, обусловленные целым рядом причин. Наиболее существенные из них:

полиморфизм клеток и ядер выражен слабо, что усложняет правильную цитологическую оценку; малое количество материала, в связи с чем целесообразно вместо шприца Брауна использовать пайпель-тест, позволяющий взять «столбик» тканей со всех стенок матки (включая область трубных углов); из-за сопутствующего злокачественному процессу гиперпластического фона окружающей слизистой оболочки возникают сложности в разграничении признаков высокодифференцированной аденокарциномы, атипичной гиперплазии, полипоза и железистой гиперплазии; сложность дифференциальной цитологической диагностики редких форм, таких как светлоклеточный, железисто-плоскоклеточный рак, хориоэпителиома, эндометриальная саркома.

Общие принципы диагностики

Информативность аспирационной биопсии при небольших объемах опухоли в полости матки, к сожалению, не превышает 36%. Повторные исследования позволяют увеличить ценность метода до 54%, что, безусловно, недостаточно для использования его в качестве скрининга. Отсутствие цитологической верификации не исключает наличия неоплазии. Следует помнить о возможных ошибках на этапе переноса полученного материала на предметное стекло, необходимости тщательного распределения мазка с умеренной степенью его толщины. Ультразвуковое сканирование позволяет визуализировать патологические изменения в эндометрии у пациенток любой возрастной категории. При подозрении на рак эндометрия особое значение придают размерам срединного маточного эхо (М-эхо), учитывая наибольшую прогностическую ценность данного критерия при патологической трансформации эндометрия. В зависимости от возраста величина нормального М-эхо различна. В репродуктивном периоде максимальное значение переднезаднего размера неизмененного М-эхо варьирует в пределах 10–16 мм, а в

постменопаузе не должно превышать 5 мм. Увеличение переднезаднего размера М-эхо свыше указанных значений необходимо рассматривать как возможное проявление гиперпластического процесса (в том числе и возможной неоплазии), что во многом определяет дальнейший диагностический поиск, выглядящий в настоящее время следующим образом:

М-эхо менее 12 мм — гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия;

М-эхо менее 4 мм — динамическое наблюдение.

Следует помнить об объективных трудностях и возможных ошибках, связанных с определением глубины инвазии опухоли в миометрий. Применение цветового доплеровского картирования позволяет визуализировать патологические очаги неоваскуляризации и с большей достоверностью по сравнению с режимом «серой шкалы» исключить или подтвердить инвазивный рост опухоли в мышечную стенку матки.

Однако слабым местом УЗИ по-прежнему остается визуализация регионарных лимфатических узлов малого таза, особенно obturatorной группы. В связи с этим для решения вопроса о вовлечении в процесс смежных органов и забрюшинных лимфатических узлов применяют КТ или МРТ.

Наиболее оптимальным методом уточняющей диагностики следует рассматривать МРТ малого таза, выполнение которой является обязательным при морфологически верифицированном диагнозе. МРТ позволяет не только выявить метастатически измененные лимфатические узлы, но и наряду с УЗИ оценить глубину инвазии опухоли.

При обнаружении подозрительного регионарного лимфатического узла необходимо предпринять попытку предоперационной морфологической диагностики — пункцию под контролем УЗИ. Данная манипуляция требует высокой квалификации ультразвукового специалиста, но существенно влияет на лечебную тактику.

Следующим этапом диагностики опухоли эндометрия является эндоскопическое исследование полости матки, позволяющее не только судить о наличии, локализации и распространенности неопластического процесса, но и проводить прицельную биопсию патологически измененного эпителия, а также оценивать качество раздельного лечебно-диагностического выскабливания.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Основным этапом получения материала для обязательного морфологического исследования является раздельное выскабливание цервикального канала и полости матки. Эффективность выскабливания во многом зависит от тщательности его выполнения. Частой ошибкой является нарушение его этапности, а также распределение полученного материала в один контейнер, из-за чего не проводится дифференцированная оценка слизистой эндометрия и цервикса. В результате этого при планировании лечения невозможно решить принципиальный вопрос: первоначально опухоль образовалась в канале шейки матки, а затем распространилась на тело матки или наоборот, либо канал шейки матки интактен.

Заключительным и решающим методом диагностики рака эндометрия является гистологическое исследование полного его соскоба, позволяющее определить характер морфоструктурных изменений. Отсутствие морфологической верификации не исключает наличия неоплазии. Информативность первичного выскабливания при начальных стадиях рака, когда отмечается ограниченное поражение, локализованное преимущественно в верхнем сегменте матки (дно, трубные углы), составляет 78%, а при распространенном опухолевом процессе достигает 100%.

Целесообразно рассмотреть ситуацию, когда при аспирационной биопсии эндометрия выявляют клетки аденокарциномы, а при дальнейшей уточняющей диагностике, включая гистероскопию, УЗИ, диагностическое выскабливание, заболевания эндометрия не подтверждают. В этом случае следует думать о возможных минимальных проявлениях онкологического процесса в матке либо о раке маточной трубы.

У больных раком эндометрия, имеющих прогностически неблагоприятные факторы (низкая степень дифференцировки, светлоклеточная форма опухоли, инвазия в миометрий более 1/2), преобладает гематогенный путь метастазирования, что требует обязательного включения в комплекс диагностических мероприятий остеосцинтиграфии, КТ органов грудной клетки. При распространенных формах заболевания метастазы нередко локализуются во влагалище (до 42%), однако значительная часть врачей при гинекологическом осмотре не уделяют должного внимания состоянию всех стенок влагалища. При своевременном выявлении заболевания сохраняется надежда на успешное лечение и благоприятный прогноз.

Хирургическое лечение рака эндометрия

Хирургический метод является ведущим в комбинированном лечении рака эндометрия. Объем операции зависит от определенных клинко-морфологических параметров первичной опухоли (локализация, глубина инвазии, морфологическая структура и степень дифференцировки опухолевых клеток) и планируется заранее на основании данных диагностического поиска. Игнорирование указанных выше факторов прогноза приводит к выбору неадекватного объема операции и ухудшению результатов лечения. Принятые стандарты операций: экстирпация матки с придатками, расширенная экстирпация матки с придатками, экстирпация матки с лимфаденэктомией. При высокой дифференцировке опухоли, локализации неоплазии в верхнем сегменте матки, ограниченном поражении и отсутствии инвазии в миометрий выполняется экстирпация матки с придатками, поскольку риск метастатического поражения тазовых лимфатических узлов не превышает 3%. Расширение операции с выполнением тазовой лимфаденэктомии излишне и не улучшает результатов лечения. Во всех остальных случаях целесообразно выполнение стадийной лимфодиссекции. Для адекватной оценки состояния тазовых лимфатических узлов необходимо удалять не только подвздошные, но и группу obturatorных лимфатических узлов из-за более частой локализации метастазов в данной области. Количество удаленных лимфатических узлов для гистологического исследования менее 6 с каждой стороны не позволяет оценивать статус регионарного метастазирования. Дискуссионным остается вопрос о проведении парааортальной лимфодиссекции, входящей в международный стандарт хирургического лечения рака эндометрия. Безусловным показанием к расширению забрюшинной лимфаденэктомии является подтверждение метастатического поражения тазовых лимфатических узлов. При обнаружении изолированно увеличенных парааортальных лимфатических узлов интраоперационно либо на этапе обследования обязательным является пункция или тотальная биопсия для морфологического исследования. Недооценка состояния регионарных лимфатических узлов может стать причиной раннего прогрессирования заболевания.

В случае синхронного либо метастатического поражения яичников объем операции необходимо дополнять субтотальной резекцией большого сальника. На этапе обследования не всегда удается выявить начальные проявления опухоли яичников, в связи с этим большое значение имеет интраоперационная диагностика. Клиника, выполняющая операции по поводу рака эндометрия, обязательно должна обеспечивать возможность проведения срочного цито- и гистологического исследований. В зависимости от полученных результатов может потребоваться расширение объема хирургического лечения, о чем следует информировать пациентку в беседе перед операцией.

Значительную часть больных раком эндометрия составляют женщины 60–65 лет с выраженными сопутствующими заболеваниями. Пожилой возраст не должен являться причиной отказа от хирургического вмешательства. При крайне высоких рисках операции, отсутствии жизнеугрожающего маточного кровотечения целесообразно провести попытку коррекции экстрагенитальной патологии (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, ожирение,

сахарный диабет и т.д.). Функционально неоперабельным больным можно предложить методы консервативного лечения, а при отсутствии инвазии целесообразно рассматривать варианты удаления опухоли путем резектоскопии. Рак тела матки может сочетаться с миомой матки. Отсутствие предоперационной морфологической оценки (аспирационная биопсия, раздельное диагностическое выскабливание) состояния эндометрия приводит к выполнению распространенного среди гинекологов, но ошибочного объема операции — надвлагалищной ампутации матки. В случае выявления злокачественной опухоли эндометрия наряду с миомой матки при плановом гистологическом исследовании объем хирургического лечения считается нерадикальным и требуется повторная операция. Прогноз онкологического заболевания в данной ситуации существенно хуже.

Для выполнения операции по поводу рака эндометрия традиционно применяется лапаротомный доступ. В последнее время в связи с имеющимися преимуществами предпочтение отдается лапароскопической хирургии.

Лапароскопическая гистерэктомия при раке эндометрия может рассматриваться в качестве «золотого стандарта». Однако необходимо учитывать ряд онкологических правил, несоблюдение которых может значительно ухудшить результаты лечения. В ходе лапароскопической операции обязательным является соблюдение принципов абластики. К ним относятся:

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

использование атравматичного наконечника маточного манипулятора;

коагуляция маточных труб в области перешейка, воронко-тазовых и круглых связок матки перед введением маточного манипулятора;

применение различных контейнеров для эвакуации органов из брюшной полости;

отказ от различных видов морцелляции.

Резектоскопия эндометрия

У больных с неинвазивным начальным раком тела матки при абсолютных противопоказаниях к полостным вмешательствам возможно применение абляции эндометрия. Существуют различные виды данного вмешательства, основными из них являются коагуляция, вапоризация и резекция.

Недостатками абляции в режимах коагуляции и вапоризации являются отсутствие возможности взятия материала для гистологического исследования и недостаточная глубина деструкции эндо- и миометрия, составляющая 2–4 мм, в то время как глубина некроза при резектоскопии варьирует в пределах 5–10 мм. В связи с этим методы коагуляции и вапоризации неприменимы в онкологической практике, в отличие от резекционной технологии. На основании исследования удаленных фрагментов эндометрия в ходе резектоскопии морфолог может оценить глубину инвазии и другие гистологические характеристики опухоли, что позволяет характеризовать степень радикальности вмешательства.

Лучевая терапия рака эндометрия

В качестве основного метода адьювантного лечения рака эндометрия рассматривается лучевая терапия. Неудачи лучевого лечения зависят от:

недостаточной оснащенности радиологических отделений;

неполного обследования больных;

неточности в предлучевой топометрической подготовке;

ошибок в дозиметрическом планировании;

неоптимального режима фракционирования дозы;

величины СОД.

После определения показаний лучевого лечения следующим этапом является решение тактических вопросов:

выбор объема облучения;

источник излучения (аппарат, характер излучения и его энергия);

режим фракционирования дозы;

величина суммарной дозы;

способ подведения дозы излучения.

Ошибки при проведении предлучевой подготовки и сеансов облучения следующие.

Недостаточно строгое соблюдение положения больного при разметке и реализации сеансов облучения.

Пренебрежение средствами фиксации (использование фиксирующих устройств влияет на прогноз больше, чем размер опухоли и подведенная доза).

Отсутствие необходимой маркировки на теле больного.

Особого внимания требует топометрическая подготовка. КТ-разметка позволяет учесть гетерогенность тканей в облучаемом объеме и тем самым изменить величину очаговой дозы, рассчитанную без учета гетерогенности; уточнить локализацию и распространенность опухоли и тем самым изменить первоначальный объем облучения (7–30% случаев).

Ошибки при самостоятельной радикальной лучевой терапии чаще всего связаны с недостаточной суммарной дозой облучения в локорегионарной зоне. Для излечения больных аденогенным раком требуется доза излучения от 60 до 80 Гр.

Для обеспечения указанного уровня СОД необходимо использовать все возможные приемы:

прерывистый курс облучения;

методику облучения нескольких объемов;

сочетание статического и подвижного облучения;

сочетание дистанционного и контактного облучения;

различные режимы фракционирования дозы.

Гормонотерапия рака эндометрия

Гормонотерапия наиболее успешно применяется в качестве самостоятельного метода лечения у женщин репродуктивного возраста с начальной онкологической патологией. Проведение гормонотерапии требует соблюдения ряда условий, игнорирование которых приводит к лечебно-методическим ошибкам и ухудшает результаты лечения.

Перед началом лечения необходимо учитывать следующие факторы.

Исключение первичного бесплодия.

Оценка овариального резерва пациентки, следовательно, последующей возможности реализации репродуктивной функции.

Тщательное морфологическое исследование атипичного эндометрия с определением морфологической формы и степени дифференцировки опухоли. Требуется высокая квалификация морфолога при постановке диагноза. При неэндометриоидном или низкодифференцированном раке гормональное лечение неэффективно, а время, потраченное на проведение гормонотерапии, может отрицательно повлиять в целом на прогноз заболевания.

Надежным критерием чувствительности рака к лекарственному лечению является наличие высоких концентраций гормональных рецепторов эстрадиола (ER) и прогестерона (PR) в опухолевой ткани.

Исключение инвазивного опухолевого процесса обязательно с использованием МРТ-исследования, выполненного в крупных высококвалифицированных онкологических центрах. В определении степени инвазии возможна как гипо-, так и гипердиагностика, когда аденомиоз расценивается как инвазивный опухолевый процесс, служащий причиной отказа от самостоятельной гормонотерапии и выполнения хирургического лечения.

Исключение синхронных или метастатических опухолей яичников, также вторично измененных лимфатических узлов. При органосохраняющем лечении опухолей любой локализации необходимо строго динамическое наблюдение совместно с гинекологом-эндокринологом. Полноценность гормональной реабилитации подтверждают у таких больных восстановлением овуляторных менструальных циклов. Ведение беременности и родов обеспечивают акушеры-гинекологи в соответствии с акушерской ситуацией.

Гормонотерапия гестагенами может явиться причиной нарушений в свертывающей системе крови. Принимая во внимание длительность и массивность лечения (6–9 мес), его следует проводить под контролем протромбинового индекса и свертываемости крови.

Преобладание раннего рака в структуре заболеваемости неоплазией эндометрия является хорошим и перспективным показателем, свидетельствующим о качественной работе диагностических служб и характерной клинической симптоматике в виде маточных кровотечений преимущественно у женщин постменопаузального периода. Показатели излеченности достаточно высоки и составляют 86–98%. Значительная часть больных — женщины трудоспособного возраста, поэтому существуют предпосылки для возвращения их к привычной трудовой деятельности. Это обстоятельство имеет огромное значение в социальной и психической реабилитации женщин, прошедших радикальное лечение по поводу рака эндометрия. Попытки ограничить их трудовую деятельность являются ошибкой. После лечения в специализированном онкологическом учреждении пациентке следует разъяснить необходимость дальнейшего регулярного наблюдения у онкогинеколога по месту жительства.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Ошибки диагностики и лечения рака яичников

Распространенность рака яичников относительно невысока: среди прочих онкологических заболеваний репродуктивных органов он занимает 7-е место. Однако настораживает показатель летальности: в течение первого года с момента выявления погибают примерно 24% пациенток, пятилетняя выживаемость составляет лишь 45%.

Основная причина такой ситуации кроется в поздней диагностике заболевания. В качестве варианта решения проблемы можно назвать внедрение массового скрининга, хотя ряд исследований, проведенных к настоящему времени в мире, позволяет утверждать, что такая мера не оказывает существенного влияния на показатель летальности. Реальной альтернативой можно считать прицельное обследование женщин из группы высокого риска: женщин с семейным онкологическим анамнезом, выявленными мутациями в генах BRCA1–2 и др.

В алгоритм первичного обследования в настоящее время включены:

клинический осмотр;

УЗИ органов малого таза (при необходимости — другие методы лучевой диагностики);

определение уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови.

Несмотря на успехи инструментальных и иммунологических методов, а также известного алгоритма диагностики рака яичников, примерно в 75% случаев заболевание выявляют на поздних стадиях. Это может быть связано с биологическими свойствами злокачественных опухолей, поздним обращением пациенток за помощью, несовершенством системы профилактических осмотров и др.

На начальных этапах развития эти новообразования не вызывают каких-либо симптомов, жалобы у больной появляются значительно позже, что влечет за собой обращение женщин за медицинской помощью преимущественно на III и IV стадиях рака яичников. Именно поэтому успех в своевременной верификации диагноза зависит от онкологической настороженности и профессиональной подготовки врачей различных специальностей — акушеров-гинекологов, терапевтов, гастроэнтерологов и др. Чаще всего рак яичников возникает у пациенток в пери- и постменопаузе, а у этой категории больных, как правило, наличие соматических заболеваний и характерных для них жалоб может «замаскировать» клиническую картину опухоли.

Примерно 44,5% женщин обращаются к врачу по прошествии 3–6 мес после появления первых симптомов заболевания, несколько меньше — 32,9% в первые 1–3 мес, только 6,2% в сроке до 1 мес, а от 6 мес до 2 лет — только 16,4%.

Регулярные профосмотры проходили только 37% больных, примерно 5,3% женщин не посещали гинеколога до выявления у них рака яичников от 10 до 30 лет, особенно это относится к неработающему контингенту. Частота случайных находок рака яичников во время профилактического осмотра врачом-гинекологом или при УЗИ органов брюшной полости и отсутствии каких-либо жалоб составляет 2,6–15,0% случаев.

Ошибки, возникающие на диагностическом этапе

Диагностические ошибки могут быть обусловлены субъективными и объективными причинами.

К субъективным причинам следует отнести:

ошибки изучения анамнеза и клинического осмотра;

ошибки интерпретации ультразвуковых и КТ-признаков опухоли, при интерпретации иммунологических методов обследования;

ошибки при выполнении диагностической лапароскопии.

К объективным причинам ошибок приводят:

отсутствие современной медицинской техники для выполнения (УЗИ органов малого таза, определения уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови);

ложноположительные и ложноотрицательные результаты УЗИ и иммунологических методов исследования;

отсутствие возможности срочного интраоперационного микроскопического исследования опухоли.

Ошибки клинического осмотра и изучения анамнеза

Первым и крайне важным этапом обследования женщин с tuboовариальными образованиями является клинический осмотр, позволяющий детализировать жалобы больной, собрать анамнез, выполнить бимануальное исследование половых органов и составить правильный алгоритм обследования женщины. На этом этапе нередко врачи допускают просчеты, например игнорируют факторы риска, позволяющие на практике четко определить группу женщин для детального обследования. Кроме ранее указанной симптоматики, наличия мутации генов BRCA1 и BRCA2 и отягощенного семейного анамнеза, следует принять во внимание возраст пациентки. В группе женщин 20–29 лет заболеваемость раком яичников составляет 1,8–2,2 на 100 тыс. человек, у 30–39-летних — 3,1–5,1, в категории 40–49 лет разброс заболеваемости составляет 9–15,2, а пик наблюдают у пациенток в постменопаузе. Факторами риска также следует признать поздний возраст возникновения климактерия (старше 55 лет), редкие беременности и непродолжительный период лактации при длительном детородном периоде, эндометриоз, ожирение.

Онконастороженность должна остаться даже при отсутствии жалоб у пациентки. Так, у 22,6% больных серозной и у 4% муцинозной аденокарциномой яичников I и II стадий заболевание выявляется случайно, у 0,9–4,2% больных, оперированных по поводу доброкачественных опухолей яичников, при гистологическом исследовании

обнаруживаются признаки злокачественного новообразования, а возраст пациенток колеблется от 16 до 69 лет, причем 87% из них находятся в репродуктивном периоде (до 45 лет).

Одним из заметных упущений врачей амбулаторного звена можно считать использование только гинекологического осмотра при отсутствии общего обследования. До 50% всех видов рака яичника IV стадии сопровождается одышкой, обусловленная гидротораксом, экссудативным плевритом или наличием метастазов в легких, еще 5–7% случаев заболевания протекает на фоне увеличения лимфатических узлов в над- и подключичной области или на шее при отсутствии каких-либо иных жалоб. Эти состояния требуют назначения комплексного обследования пациентки.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Еще одной ошибкой в диагностике может быть недоучет вероятности наличия неэпителиальных форм злокачественных опухолей яичников: на долю герминогенных новообразований приходится до 20–30%, опухоли стромы и полового тяжа занимают 8% всех видов рака данной локализации. Герминогенные опухоли отличаются быстрым ростом, они, как правило, односторонние (только дисгерминома поражает оба яичника в 5–10% случаев). Чаще всего опухоль проявляется болью в животе, болевой синдром может быть невыраженным и длительным. Иногда возникают нарушения менструального цикла, первичная, вторичная аменорея, маточные кровотечения, признаки преждевременного полового созревания, ложной беременности или вирилизации.

Манифестация опухолей стромы и полового тяжа, в частности ведущих форм эстроген-продуцирующих новообразований — гранулезоклеточных опухолей яичников взрослого типа, наблюдается у женщин в возрасте от 40 до 60 лет, гранулезоклеточных опухолей ювенильного типа — у пациенток до 30 лет, чаще всего у девочек до пубертатного возраста. В 98% наблюдений опухоль односторонняя, болезнь проявляется гормональными нарушениями, болевым синдромом и увеличением объема живота. У 82% девочек возникает преждевременное половое созревание. Редко гранулезоклеточные опухоли развиваются, не продуцируя гормонов. Ошибочно ориентируясь на уровень онкомаркера СА 125, врач недооценивает процесс, тогда как уровень ингибина, АФП, ХГЧ и др. позволяет предположить неэпителиальный характер опухоли.

Проявлениями тестикулярных опухолей стромы и полового тяжа яичников (андробластомы и гинандробластомы) считают: огрубение голоса, аменорею, олигоменорею, гирсутизм, алопецию, угревую сыпь, инволюцию молочных желез, гипертрофию клитора, атрофию матки. Нарушения менструальной и репродуктивной функций отмечаются у 69,2% больных, болевой синдром — у 20,5%, бессимптомное течение — у 7,7%. Поможет в диагностике исследование уровня андрогенов в крови.

Указанные выше симптомы злокачественных эпителиальных опухолей, опухолей стромы и полового тяжа, герминогенных опухолей яичников нередко расценивают как признаки интеркуррентных соматических заболеваний, дисфункции яичников, доброкачественных или воспалительных опухолей яичников, а пациентки могут оказаться без должного внимания ввиду низкой онкологической настороженности врача общей лечебной сети. По этой же причине допускаются ошибки при планировании обследования женщины с tuboовариальным образованием.

Ошибки при выполнении ультразвукового исследования органов малого таза

УЗИ — метод диагностики рака яичников, признанный на уровне зарубежных рекомендаций. УЗИ позволяет определить размеры и характер новообразования, соотношение с соседними органами и наличие дополнительных патологических изменений в малом тазу и в брюшной полости, лимфатических узлах забрюшинного пространства. Этот метод обладает высокой разрешающей способностью и позволяет установить локализацию, размеры и характер новообразования. Информативность метода составляет 87%.

Тактические ошибки при планировании и выполнении УЗИ малого таза допускаются примерно в 27–34% наблюдениях, при этом до 53,8% дефектов представлено неправильной трактовкой структуры однокамерных и многокамерных образований и практически всегда врачи допускают ошибки в трактовке признаков выраженности сосудистой сети с низким индексом резистентности в опухоли, что служит косвенным признаком малигнизации. У 58,1% женщин ультразвуковая картина свидетельствует о возможной малигнизации образования яичника, но только в 14,3% случаев высказывается предположение о злокачественном характере опухоли яичника. Подозрения на наличие признаков злокачественного компонента по стенке или в толще капсулы опухоли яичника возникают только при динамическом наблюдении и быстром росте новообразования, что у 28–43,8% больных с tuboовариальными образованиями обуславливает необоснованную продолжительность ведения.

Ошибки в определении маркеров опухоли

В международные стандарты диагностики включено иммунологическое исследование уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови, в частности углеводного антигена СА 125. Его концентрация свыше 35 МЕ/мл свидетельствует о злокачественном характере новообразования яичников. Особую значимость тест имеет в период менопаузы, позволяя верифицировать диагноз практически в 90% случаев. Врачи первичного звена рекомендуют определение уровня маркера СА 125 в сыворотке крови лишь 7,6% больных с tuboовариальными образованиями, однако даже его повышенные значения, от 49,5 до 271,0 ЕД/мл, не всегда учитываются и верно интерпретируются.

Содержание СА 125 возрастает при эпителиальных новообразованиях яичников (при серозной цистаденокарциноме и низкодифференцированной карциноме), реже — при эндометриозной и муцинозной карциномах. Достижение размеров опухоли в диаметре менее 1 см повышает уровень онкомаркера у 55% пациенток, размер 1–5 см — у 80%, более 5 см — у 92%. Однако и при малых размерах новообразования концентрация этого маркера может достигать высоких значений, что наблюдают при возникновении асцита и метастазов. Ошибки верификации диагноза на основании показателя СА 125 могут быть также связаны с его увеличением при ряде других патологий: асците на фоне туберкулеза, хроническом длительно текущем панкреатите, колите, пневмонии, овариальных опухолях доброкачественного происхождения, эндометриозе, раке молочных желез и других органов репродуктивной системы. При выявлении солидных опухолей яичников у женщин в возрасте до 40 лет врачи первичного звена крайне редко рекомендуют определение опухолевых маркеров АФП, РЭА, лактатдегидрогеназы, ХГ, повышенная экскреция которых характерна для герминогенных опухолей яичников. Маркеры АФП и РЭА у больных со злокачественными опухолями яичников достаточно информативны при дифференциальной диагностике с объемными образованиями в печени. Для опухолей стромы полового тяжа характерно повышение концентрации ингибина, эстрадиола, тестостерона и фактора регрессии мюллеровых протоков. Редко исследуется также уровень опухолевого маркера СА 199, который специфичен для опухолей желудочно-кишечного тракта, в то же время его уровень может повышаться и при муцинозном раке яичников.

Объективные причины ошибок диагностики

Трансвагинальное УЗИ признано методом выбора в дифференциальной диагностике новообразований яичников. Чувствительность и специфичность трехмерного УЗИ составляет 93,5 и 91,5% соответственно. Однако высокая частота ложноположительных результатов этого метода исследования не позволяет рекомендовать его в качестве скринингового. При подозрении на злокачественность новообразования большого объема оптимальным методом уточняющей диагностики служит МРТ: его чувствительность и специфичность составляют 91,9 и 88,4% соответственно.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Ошибки диагностики рака яичников связаны также с **ложноположительными и ложноотрицательными результатами иммунологического метода** определения уровня СА 125. Как известно, повышенный уровень

СА 125 наблюдается более чем у 80% всех больных раком яичников. При этом чувствительность метода колеблется от 50 до 95% и зависит от стадии заболевания и гистологической структуры опухоли. Повышение уровня СА 125 в крови чаще всего наблюдают при эпителиальных новообразованиях яичников: у 90% больных серозной цист-аденокарциномой и у 82% больных низкодифференцированной карциномой. Сравнительно реже повышенная концентрация этого маркера возникает при эндометриоидной (30–60%) и муцинозной (30%) карциномах. Чувствительность теста на СА 125 при ранних стадиях рака яичников составляет всего 50%. Это означает, что в половине случаев с начальной стадией рака данной локализации уровень маркера не превышает норму и, следовательно, не может стать весомым фактором скрининга. Чувствительность теста возрастает до 96% у пациенток с более поздними стадиями заболевания (II–IV).

Концентрация СА 125 в крови выше 65 МЕ/мл считается более достоверным признаком наличия злокачественного новообразования. Однако существуют данные о чрезмерном повышении концентрации СА 125 (свыше 500 МЕ/мл) при воспалении придатков матки или выраженном специфическом колите. Наряду с этим почти у половины больных I стадией рака яичников уровень маркера не превышает 35 МЕ/мл. Таким образом, СА 125 нельзя считать абсолютно специфичным маркером рака яичников.

Одним из важнейших способов избежать ошибок в диагностике опухолей яичников следует признать необходимость четкого соблюдения алгоритма обследования пациенток, включающего следующие пункты: квалифицированный клинический осмотр (изучение анамнеза и физикальное обследование), УЗИ брюшной полости, включая малый таз и забрюшинное пространство, определение уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови, аспирационную биопсию эндометрия и микроскопическое исследование полученного материала, а у больных с первичной аменореей — изучение кариотипа. Пальпацию периферических лимфатических узлов, рентгенографию легких, маммографию, пальпацию живота следует считать обязательным этапом осмотра пациентки на приеме как у терапевта, так и у гинеколога.

Правильная трактовка жалоб женщины, физикальный и гинекологический осмотр позволяют заподозрить злокачественную опухоль яичников и провести стартовое обследование больной. Важно помнить, что женщины перименопаузального и пожилого возраста с кардиологическими, гастроэнтерологическими, пульмонологическими, нефрологическими и в особенности гинекологическими заболеваниями должны быть направлены на консультацию к онкологу.

УЗИ органов малого таза должно быть выполнено с использованием сонографических признаков доброкачественных и злокачественных новообразований яичников по шкале IOTA. К ультразвуковым признакам доброкачественных опухолей относят:

- унилокулярные кисты;
- наличие солидного компонента не более 7 мм;
- наличие акустического затемнения;
- комплексные мультилокулярные кисты размером не более 10 см;
- отсутствие кровотока в структуре кист.

Об озлокачествлении говорят:

- солидные образования неоднородного строения;
- наличие асцита;
- наличие 4 и более папиллярных структур в просвете кист;
- кисты общим размером более 10 см;
- наличие признаков кровотока в стенках и перегородках.

Для дифференциальной диагностики доброкачественной и злокачественной опухоли дополнительно может быть рассчитан **индекс риска малигнизации RMI** (risk of malignancy index; 1990). Метод имеет невысокую чувствительность — 77%, но достаточно хорошую специфичность — 90%. При расчете RMI учитывают данные УЗИ, менопаузальный статус, уровень маркера СА 125.

При подозрении на злокачественную опухоль по данным УЗИ, а также при выявлении значительных по объему новообразований, недоступных для осмотра при УЗИ, может быть использована МРТ.

Для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников сегодня стали широко применять также другой маркер — HE4, который, в отличие от СА 125, не возрастает при эндометриозе и других доброкачественных заболеваниях женской половой системы.

Чувствительность теста с HE4 в диагностике серозного рака яичников составляет 83%, специфичность — 90%.

Кроме того, для повышения диагностической точности можно использовать алгоритм определения риска рака яичников **ROMA**, для чего учитывают концентрации сразу обоих маркеров — СА 125 и HE4. Чувствительность и специфичность такой прогностической модели составляют 89 и 83% соответственно, что несколько выше, чем у теста с СА125, — 78 и 84%. Для оценки риска считают прогностический индекс по одной из двух формул — для женщин репродуктивного или постменопаузального возраста: индекс менее 11,4 и 29,9% указывает на низкий риск рака яичников, если же он превышает эти значения — на высокий.

В связи с высоким риском наличия герминогенных опухолей и опухолей стромы полового тяжа у женщин до 40 лет рекомендуются также анализы крови на лактатдегидрогеназу, ХГЧ, АФП, ингибин В.

Ошибки хирургического лечения

Тактические ошибки

До 46% хирургических вмешательств сопровождается постановкой диагноза на основании внешнего вида новообразования, причем лишь 15% наблюдений в этом случае позволяют заподозрить злокачественное происхождение опухоли; интраоперационная картина остается недооцененной почти у 41% женщин. Отсюда происходит неадекватный выбор объема операции: в среднем 36% пациенток вместо радикальной операции выполняют резекцию яичника, 52% — одностороннюю оварэктомию. Тактические ошибки диагностики злокачественных опухолей яичников при лапароскопии наблюдают у 94% больных, в связи с чем до 28–44% пациенток с тубоовариальным образованием яичников находятся под длительным наблюдением. При этом период с момента появления жалоб до установления диагноза может длиться от 10 дней до 1 года.

Большинству пациенток (96,2%) лапароскопические операции выполняют в гинекологических отделениях муниципальных клинических учреждений, где в 11,4% случаев недооцениваются данные анамнеза, не запрашиваются гистологические препараты первой операции при повторных хирургических вмешательствах, больные не консультируются с онкологом, что влечет за собой дальнейшее неадекватное лечение. Только 15,3% таких вмешательств планируется как диагностический этап в связи с подозрением на злокачественный характер опухоли яичника, чаще операцию назначают в связи с неэффективностью консервативной гормональной или противовоспалительной терапии.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

К проблемам верификации диагноза относят отсутствие забора свободной жидкости либо смыва из брюшной полости для цитологического исследования, резекции второго макроскопически неизмененного яичника, большого сальника.

Конверсии (переход к лапаротомии) выполняют крайне редко (5% наблюдений), в связи с чем абсолютному большинству пациенток необходимо выполнение повторной операции с использованием лапаротомного доступа. Неадекватный объем операции сопровождается неправильной установкой стадии заболевания и влечет за собой дефект дальнейшей лечебной тактики: в 25–30% случаев наблюдается занижение стадии рака яичников. При повторных операциях у 16% пациенток выявляют опухолевое поражение второго яичника, у 12% — метастазы в большом сальнике, у 3,6% — остаточную опухоль в резецированном яичнике.

Об адекватности оказания помощи пациенткам, страдающим раком яичников, судят и по частоте рецидивов. После хирургического вмешательства в онкологическом учреждении частота ранних рецидивов минимальна при I–IIA стадии рака яичников, бессобытийная выживаемость составляет 93%. Частота возникновения ранних рецидивов и 2-летней бессобытийной выживаемости после первичных неадекватных эндоскопических операций составила 23,3 и 66% соответственно, а после первичных абдоминальных неадекватных операций — 2,5 и 80%. Опухоль-специфическая выживаемость у больных раком яичников на 30 и 42% выше при проведении лечения в специализированных онкологических центрах соответственно по сравнению с больницами общего профиля.

Технические ошибки

Ошибки при лапароскопии

Эффективность лечения при начальном раке яичников зависит не только от правильной тактики, но и от техники выполнения лапароскопической операции. В некоторых случаях формально указывается объем хирургического вмешательства, соответствующий стандартам лечения, при этом не менее важными являются соблюдение принципов абластики при удалении опухоли и полноценность стадирования. В большинстве случаев пациентка оперируется в гинекологическом стационаре по поводу предполагаемой доброкачественной кисты яичника без срочного выполнения интраоперационного гистологического исследования удаленной опухоли. После получения результата планового морфологического исследования с диагнозом пограничного или злокачественного новообразования направляется к онкологу. Как правило, на момент обращения в специализированное учреждение первичная опухоль удалена, при этом объем выполненной операции не соответствует стандартам лечения злокачественных новообразований. Перед началом планирования дальнейшей тактики большое значение имеет консультативный пересмотр стекол и блоков гистопрепаратов удаленных тканей, анализ протокола выполненной операции, при возможности просмотр ее видеозаписей. При отсутствии этих данных по какой-либо причине следует обратиться внимание на первичные данные обследования, такие как размеры опухоли, локализация поражения. Если в протоколе первичной операции указывается на резекцию большого сальника, следует убедиться, что была удалена достаточная его часть. Оптимальным объемом при отсутствии диссеминации является субтотальная резекция большого сальника (вдоль поперечной ободочной кишки), при метастатическом поражении — его экстирпация (вдоль большой кривизны желудка с удалением/сохранением желудочно-сальниковых сосудов). В протоколе операции должны указываться все данные ревизии, и особенно важно заключение о характере циторедукции (полная, оптимальная и неоптимальная).

Отсутствие маркировки удаленного гистологического материала создает значительные трудности в стадировании заболевания и определении дальнейшей тактики. Нередко приходится сталкиваться с подобной ситуацией у молодых пациенток, не реализовавших репродуктивную функцию и заинтересованных в органосохранном лечении.

Выбор хирургического доступа имеет большое значение при опухолях яичников больших размеров. Лапароскопическое удаление овариальных неоплазий более 12 см сопряжено с высоким риском разрыва стенки кисты и попадания злокачественных клеток в свободную брюшную полость. В данном случае целесообразно выполнение лапаротомии. При первичных видеоэндоскопических операциях удаление опухоли проводится с минимальной ее травматизацией, без вскрытия кистозных полостей, в специальном контейнере (эндобэге). Фрагментация тканей допустима только после помещения опухоли в эндобэг. Следует убедиться в отсутствии контакта краев мешка с брюшной полостью и тканями передней брюшной стенки.

Выполнение радикальных лапароскопических операций при распространенном раке яичников в настоящее время является дискуссионным. В последнее время возможности видеоэндоскопической хирургии значительно возросли. При современном техническом оснащении выполнение циторедуктивных операций мультидисциплинарной бригадой хирургов допустимо и не усугубляет уже имеющийся диссеминированный процесс.

Ошибки при лапаротомии

Основной проблемой хирургического лечения является недооценка распространенности опухолевого процесса, что приводит к увеличению эксплоративных лапаротомий. Следует помнить о прямой зависимости полноты первичной циторедуктивной операции и прогноза заболевания. Ранее популярная надвлагалищная ампутация матки и резекция большого сальника не являются адекватным объемом операции при распространенном раке яичников. Удаление большого сальника должно быть приближено к его экстирпации.

Выполнение стадирующей парааортальной лимфаденэктомии целесообразно только в случае локализованного процесса. После обширных циторедуктивных операций, не приводящих к полному удалению визуально определяющейся опухоли, с резекцией либо удалением смежных органов (мочевой пузырь, толстая кишка) требуется отсрочка в начале системного лечения. Увеличенный интервал между операцией и началом химиотерапии ухудшает прогноз заболевания и эффективность лечения в целом.

Ошибки при химиотерапии

Основными проблемами в ходе системного лечения рака яичников являются несоблюдение сроков, интервалов введения и неадекватный (как правило, заниженный) расчет дозы химиопрепаратов.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Использование в качестве первой линии химиотерапии препаратов платины (цисплатин, карбоплатин) требует тщательного контроля и оценки нефротоксичности. Необратимые изменения экскреторно-выделительной функции почек создают в дальнейшем существенные трудности для дальнейшего лечения на фоне прогрессирующей почечной недостаточности. Таким образом, при проведении лекарственной терапии препаратами платины необходима полноценная водная нагрузка в количестве около 2 л с учетом динамики диуреза.

Список литературы

1. Анпилов С.В., Шевчук А.С., Новикова Е.Г. Лапароскопическая экстирпация матки с тазовой лимфаденэктомией как альтернатива лапаротомии при лечении рака эндометрия // Злокачественные опухоли. 2016. № 4. С 41–47.
2. Бойко А.В., Новикова Е.Г., Дунаева Е.А. и др. Адъювантная лучевая терапия у больных раком тела матки I стадии: современное состояние вопроса // Российский онкологический журнал. 2009. № 3. С. 41–45.
3. Имянитов Е.Н. Молекулярные нарушения в опухолях яичников: В кн. Диагностика и лечение рака яичников / под ред. В.А. Горбуновой // М., 2011. С. 15–28.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. С. 22–29.
5. Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Трушина О.И., Грецова О.П. Скрининг рака шейки матки — нерешенные проблемы // Исследования и практика в медицине. 2015. Т. 2. № 1. С. 36–40.
6. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки // Практическая онкология. 2010. № 2. С. 66–73.

7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком яичников, маточной трубы или первичным раком брюшины. Утв. на заседании правления Ассоциации онкологов России. М., 2014.
 8. Козаченко В.П. Клиническая онкология. М.: Медицина, 2005.
 9. Комарова Л.Е. Состояние проблемы ранней диагностики патологии шейки матки в настоящее время (обзор литературы) // Онкогинекология. 2018. № 1. С. 43–48.
 10. Морхов К.Ю. и др. Современные возможности органосохраняющего лечения больных раком шейки матки // Онкогинекология. 2017. № 1. С. 45–54.
 11. Никогосян С.О., Жордания К.И., Кедрова А.Г., Панченко И.В. Рак яичников: лекции по онкогинекологии / под ред. М.И. Давыдова, В.В. Кузнецова М., 2009. С. 260–288.
 12. Новикова, Е.Г., Сухина Н.Г., Иванов В.П. Ошибки в диагностике и лечении редких форм злокачественных опухолей яичников, выявленных при лапароскопии [Электронный ресурс]: <http://www.rosoncweb.ru> (дата обращения: 01.07.2016).
 13. Новикова Е.Г., Пронин С.М. Руководство по гистерорезектоскопии в онкогинекологии // Диагностика и хирургия. 2009. С. 15–16.
 14. Новикова О.В., Новикова Е.Г., Лозовая Ю.А. и др. Самостоятельная гормонотерапия как альтернатива хирургическому лечению предрака и начального рака эндометрия у пациенток репродуктивного возраста // Онкогинекология. 2015. № 4. С. 25–33.
 15. Савоневич Е.Л. Факторы риска развития рака яичников // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2010. Т. 3. № 31. С. 74–76.
 16. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. Ошибки в клинической онкологии. М., 2009. С. 137–154.
 17. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses // Obstet Gynecol. 2007. Vol. 110. N. 1. P. 201–214.
 18. Alcazar J.L., Castillo G. Comparison of 2-dimensional and 3-dimensional power-Doppler imaging in complex adnexal masses for the prediction of ovarian cancer // Am J Obstet Gynecol. 2005. Vol. 192. N. 3. P. 807–812.
 19. Arbyn M., Anttila A., Jordan J. et al. European guidelines for quality assurance for cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008. 291 p.
 20. Bilateral androblastoma (Sertoli-stromal cell tumor) of the ovary: a rare cause of virilization in a teenager / Warenik-Szymankiewicz A., Słopień R., Gaca M. et al. // Eur J Gynaecol Oncol. 2012. Vol. 33. N. 2. P. 217–218. PMID 22611968.
 21. Comprehensive cervical cancer control a guide to essential practice. 2nd ed. WHO, 2014.
 22. De Mello R.A., Tavares A., Mountzios G. International Manual of Oncology Chae SH, Shim SH, Lee SJ et al, Pregnancy and oncologic outcomes after fertility-sparing management for early stage endometrioid endometrial cancer // Int J Gynecol Cancer. 2019, Jan. Vol. 29 N. 1. P. 77–85.
 23. Deura I., Shimada M., Azuma Y., Taiwan J. Comparison of laparoscopic surgery and conventional laparotomy for surgical staging of patients with presumed low-risk endometrial cancer: The current state of Japan // Obstet Gynecol. 2019, Jan. Vol. 58. N. 1 P. 99–104.
 24. Jerzak K.J., Duska L., MacKay H.J. Endocrine therapy in endometrial cancer: An old dog with new tricks // Gynecol Oncol. 2019, Jan 4. pii: S0090-8258(18)31518-X.
 25. Practice: (iMOP) — principles of medical oncology. Springer international publishing. 2015. 1040 p.
 26. Germ cell tumors of the ovary: an update. Nogales FF, Dulcey I, Preda O. Arch Pathol Lab Med. 2014, Mar. Vol. 138. N. 3. P. 351–362. Doi: 10.5858/arpa.2012-0547-RA. Review. PMID 24576031.
 27. Jacobs I.J. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial // Lancet. 2016. Vol. 387. P. 945. [PMID: 26707054].
- Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии
28. Johnson N. Two large randomised trials show ovarian cancer screening has minimal impact on survival // BJOG. 2016. [Epub ahead of print] [PMID: 27173436].
 29. Minig L., Padilla-Iserte P., Zorrero C. The Relevance of Gynecologic Oncologists to Provide High-Quality of Care to Women with Gynecological Cancer. Front Oncol, 2016. 5: P. 308.
 30. Ovarian cancer: National Collaborating Centre for Cancer (UK). Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2011 Apr. PMID 22479719.
 31. Menon U., Griffin M., Gentry-Maharaj A. Ovarian Cancer screening current status, future directions // Gynecol Oncol. 2014, Feb. Vol. 132. N. 2. P. 490–495. Doi: 10.1016/j.ygyno.2013.11.030. Epub 2013 Dec 3. Review. PMID 24316306.
 32. Sahin H., Meydanli M.M., Sari M.E. et al. Recurrence patterns and prognostic factors in lymphovascular space invasion-positive endometrioid endometrial cancer surgically confined to the uterus // Taiwan J Obstet Gynecol. 2019, Jan. Vol. 58. N. 1. P. 82–89.
 33. Yang H.C., Liu J.C., Liu F.S. Fertility-preserving treatment of stage IA, well-differentiated endometrial carcinoma in young women with hysteroscopic resection and high-dose progesterone therapy // Taiwan J Obstet Gynecol. 2019, Jan. Vol. 58. N. 1. P. 90–93.
 34. Yu H.C., Lin C.Y., Chang W.C. et al. Increased association between endometriosis and endometrial cancer: a nationwide population-based retrospective cohort study // Int J Gynecol Cancer. 2015. Vol. 25. N. 3. P. 447–452. [PMID: 25695548].
 35. Wu C.J. et al. Radical trachelectomy for early stage cervical cancer: A case series and literature review // Taiwan J Obstet Gynecol. 2017. Vol. 56. N. 2. P. 143–146.
- Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии
- Глава 27. Реабилитация онкологических больных
- 27.1. Онкофертильность
- М.В. Киселева, И.В. Малинова
- Современный уровень развития вспомогательных репродуктивных технологий дает возможность применять их и для пациенток с онкологическими заболеваниями.
- У женщин вследствие высокой чувствительности овариальной ткани к действию химиотерапевтических агентов клетки яичника деградируют по пути апоптоза. Этот процесс затрагивает как строму, так и собственно фолликулярную систему яичника, что приводит к уменьшению количества фолликулов, в том числе и примордиальных, а следовательно, ведет к снижению овариального резерва и развитию бесплодия.
- Кроме того, использование лучевой терапии также влияет на репродуктивную функцию, особенно у женщин старше 30 лет. Поэтому использование агрессивных методов терапии должно сопровождаться проведением мероприятий по сохранению фертильности. Пациенты с онкологической патологией должны быть предупреждены о высокой вероятности потери репродуктивной функции после оперативного лечения основного заболевания, химио- и/или лучевой терапии. Повреждающее действие на половые клетки препаратов усиливается с возрастом пациентов. Помимо классических программ вспомогательных репродуктивных технологий, все чаще предлагается проведение криоконсервации овариальной ткани в расчете на то, что после успешного лечения можно будет осуществить ретрансплантацию данной ткани или применить технологии по культивированию овариальной ткани в условиях *in vitro*.

Для детей, страдающих онкологическими заболеваниями, сохранение репродуктивной функции возможно только с помощью криоконсервации ткани яичников или целого яичника, так как нет возможности заморозить яйцеклетки или эмбрионы. Криоконсервация овариальной ткани неполовозрелых пациентов представляется более эффективной, так как в таких образцах криоконсервированной ткани будет больше фолликулов на единицу объема. Общество клинических онкологов США разработало рекомендации по криоконсервации яичниковой ткани как одному из возможных путей сохранения фертильности у онкологических больных. В настоящее время после аутотрансплантации криоконсервированной яичниковой ткани родилось более 100 детей во всем мире.

Задача онколога и репродуктолога — информировать пациентов о реальных возможностях сохранения фертильности.

Заболевания, при которых необходимы процедуры по сохранению фертильности

Существует большое число заболеваний, при которых женщинам, проходящим лечение, необходимо применение процедур, позволяющих в дальнейшем сохранить фертильность. Такие заболевания можно разделить на две крупные группы: онкологические и неонкологические. К неонкологическим заболеваниям, при которых необходимо проведение процедур по сохранению фертильности, относятся аутоиммунные и гематологические заболевания, для их лечения используют методы химио- и радиотерапии. Наиболее распространенные заболевания, при которых необходимо проведение процедур по сохранению фертильности, приведены в табл. 27.1.

Таблица 27.1. Заболевания, требующие проведения процедур по сохранению фертильности

Неонкологические	Онкологические
Аутоиммунные: болезнь Бехчета; ревматоидный артрит; гранулематоз Вегенера; системная красная волчанка. Талассемия. Апластическая анемия. Серповидно-клеточная анемия	Остеосаркома. Саркома Юинга. Рак молочной железы. Карцинома шейки матки. Рак влагалища. Рак вульвы. Лейкозы. Лимфомы. Гепатобластома. Нейробластома. Медуллобластома. Меланома. Рак прямой кишки. Рак щитовидной железы. Саркома таза. Рабдомиосаркома. Опухоли крестца. Опухоли сигмовидной кишки. Нефробластома. Опухоли яичника (только для получения ооцитов in vitro)

На момент постановки диагноза онкологического заболевания врачу-онкологу рекомендуется обсудить с пациентом влияние злокачественного новообразования и его лечения на репродуктивную функцию.

Подходы к сохранению репродуктивной функции

Рассматривая возможное назначение процедуры сохранения репродуктивной функции пациентам, у которых диагностировано злокачественное новообразование, необходимо учитывать следующие факторы:

диагноз;

план лечения;

прогноз излечения злокачественного новообразования;

прогноз перспективности получения генетического материала исходя из возраста пациентки и состояния овариального резерва;

определение способа получения и криоконсервации генетического материала;

оценку физического состояния пациентов, позволяющего провести овариальную стимуляцию и отбор яйцеклеток;

проведение протокола овариальной стимуляции не должно отодвигать начало курса лечения основного заболевания.

Перед проведением протокола вспомогательных репродуктивных технологий с целью криоконсервации половых клеток и/или эмбрионов пациенты проходят обследование согласно перечню, утвержденному приказом Минздрава РФ № 107н.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

С целью сохранения репродуктивной функции женщины проводят:

криоконсервацию ооцитов;

криоконсервацию эмбрионов;

криоконсервацию ткани яичника.

С целью сохранения репродуктивной функции мужчины проводят:

криоконсервацию спермы (эякулята). Замороженные сперматозоиды в дальнейшем применяются для проведения экстракорпорального оплодотворения или ИКСИ [от англ. ICSI (IntraCytoplasmic Sperm Injection) —

интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида];

криоконсервацию тестикулярной ткани;

гормональную гонадопротекцию во время проведения химиотерапии, предназначенную для торможения функционирования тестикул;

криоконсервацию сперматозоидов, полученных хирургическим путем из ткани тестикул или придатка яичка (методом аспирации или биопсии);

криоконсервацию сперматозоидов, забранных из посткоитальной мочи. Используется при наличии у мужчины ретроградной эякуляции.

Кроме того, проводят замораживание ткани тестикул при необходимости проведения противоопухолевой терапии пациентам, еще не достигшим половой зрелости.

Протоколы экстракорпорального оплодотворения, применяемые у онкологических пациенток

Полный цикл экстракорпорального оплодотворения, который представлен овариальной стимуляцией и криоконсервацией эмбриона (эмбрионов), следующий.

Экстракорпоральное оплодотворение в естественном или модифицированном цикле.

Процедура экстракорпорального оплодотворения, при которой из яичников извлекают один или несколько ооцитов в ходе спонтанного менструального цикла, без применения лекарственных препаратов.

Мягкие протоколы экстракорпорального оплодотворения.

Протоколы овариальной стимуляции с использованием ФСГ в малых дозах или проведение овариальной стимуляции антиэстрогенами.

Стандартная овариальная стимуляция в протоколе с антагонистами.

Доза ФСГ подбирается исходя из уровня АМГ и числа антральных фолликулов.

Двойной протокол овариальной стимуляции.

Проводится протокол стимуляции в фолликулярную и лютеиновую фазу одного и того же менструального цикла с целью увеличения количества получаемых ооцитов у пациенток с бедным овариальным резервом в сжатые сроки. В качестве триггера овуляции у онкологических пациенток предпочтительно использование препаратов, снижающих уровень эстрогенов в стимулированном цикле экстракорпорального оплодотворения.

Выжидательная тактика возможна после прекращения терапии основного заболевания и наступления ремиссии.

Формальный подход заключается в попытках забеременеть при незащищенном вагинальном контакте. Он включает предоставление необходимой информации для отдельных лиц и для пар, а также рекомендации касательно регулярности и своевременности полового контакта и изменений в образе жизни, позволяющих увеличить вероятность беременности. Подход не предполагает активных клинических или терапевтических вмешательств. В период **стойкой** ремиссии, после консультации онколога, возможен перенос криоконсервированных эмбрионов в полость матки пациентки в естественном или стимулированном цикле. При наличии противопоказаний для вынашивания беременности возможно использовать программу суррогатного материнства. Если пациентка в результате гонадотоксического лечения имеет низкий овариальный резерв, необходимо разрешение онколога в период стойкой ремиссии и желание иметь детей для возможного использования ооцитов донора в программе экстракорпорального оплодотворения.

Схема сохранения репродуктивной функции представлена на рис. 27.1.

Сохранение генетического материала
зависит от:



Рис. 27.1. Сохранение генетического материала

Методы криоконсервации овариальной ткани

Во многих случаях диагностирование заболевания происходит на поздних стадиях, когда лечение необходимо начинать немедленно, тогда применение программ классических вспомогательных репродуктивных технологий, сопряженных с получением зрелых яйцеклеток или эмбрионов с их последующей криоконсервацией, не представляется возможным. На сегодняшний день для криоконсервации овариальной ткани применяются два принципиально различающихся подхода: метод медленного программируемого замораживания и витрификация. Обычно при медленном замораживании используются специальные программируемые устройства, позволяющие снижать температуру постепенно со скоростью 1–3 °C/мин до –7 °C/мин, далее со скоростью 0,3 °C/мин до –40 °C/мин с последующим хранением в жидком азоте (–196 °C).

В ходе процедуры витрификации образцы ткани, так же как и при медленном замораживании, помещают в раствор криопротекторов. Но при использовании этого метода охлаждение образца происходит очень быстро, со скоростью, часто превышающей 23 тыс. °C/мин. Сверхбыстрое снижение температуры позволяет избежать образования кристаллов льда в клетках, которые пагубно влияют на жизнеспособность ткани. В настоящее время после аутоотрансплантации витрифицированной овариальной ткани рождены трое детей.

Преимущества и недостатки криоконсервации овариальной ткани как метода сохранения фертильности

Преимущества

Не требует отсрочки в противоопухолевой терапии.

Нет необходимости в контролируемой овариальной стимуляции.

Сохраняется пул примордиальных фолликулов.

Сохраняется возможность восстановления овариальной функции после ортотопической аутоотрансплантации.

Возможно наступление беременности в естественном цикле после ортотопической аутоотрансплантации. Для девочек это единственно возможный вариант сохранения фертильности.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Недостатки

Оперативное вмешательство.

Потеря части фолликулов в результате криопроцедур.

Медицинские требования для криоконсервации овариальной ткани пациентов

Показания к криоконсервации ткани яичника

Репродуктивный возраст пациентки до 36 лет.

Гистологически верифицированный диагноз злокачественной опухоли (исключая опухоли яичников).

Неонкологические заболевания, при которых необходимо проведение химио- и радиотерапии.

Отсутствие гонадотоксического лечения (химио-, гормоно-, лучевая терапия, иммунотерапия).

Наличие доступных для биопсии или хирургического вмешательства яичников.

Благоприятный прогноз заболевания.

Отсутствие синдрома истощения яичников.

Желание пациентки.

Противопоказания к криоконсервации ткани яичника

Предшествующее гонадотоксичное лечение (химиотерапия, гормонотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия).

Опухоли яичников и/или их метастатическое поражение.

Истощение яичников.

Наличие признаков системной инфекции.

Тяжелые заболевания жизненно важных систем организма (сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной или эндокринной системы).

Комментарий. При вирусоносительстве (ВИЧ, гепатит В и С, сифилис) при наличии информированного согласия пациента, заявления и специализированного места хранения такого биоматериала возможен забор и хранение данного материала, так как он будет использоваться для того же самого пациента.

Показания к хирургическому получению яичниковой ткани

Репродуктивный возраст (до 36 лет).

Наличие онкологического и неонкологического заболевания, лечение которого приведет к бесплодию.

Отсутствие острого воспалительного процесса.

Отсутствие предшествующего лечения заболевания (химио- или лучевой терапии).

Противопоказания для хирургического получения яичниковой ткани

Острые инфекционные заболевания любой локализации.

Наличие метастазов в яичнике.

Общеклинические противопоказания.

Объем обследования перед проведением хирургического вмешательства для получения яичниковой ткани включает: определение группы крови и резус-фактора;

клинический анализ крови, включая время свертываемости (действителен 1 мес);

анализ крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С (действителен 3 мес);

консультацию анестезиолога.

На каждого пациента врачом обязательно заполняется регистрационная карта. Необходимо заявление пациента на криоконсервацию ткани яичника. Работу с пациентом ведут врач и эмбриолог. Врач проводит медицинский осмотр, осуществляет контроль за своевременностью проведения и результатами лабораторных исследований в соответствии с планом обследования. Эмбриолог производит замораживание и размораживание яичниковой ткани, оценивает качество биоматериала до и после криоконсервации, обеспечивает необходимый режим хранения генетического материала, ведет учет материала.

Криоконсервация биологического материала, полученного из яичника

Выбор оптимального способа получения яичниковой ткани осуществляется врачом-онкологом совместно с хирургом после дополнительного обследования. Яичниковая ткань может быть получена при помощи лапароскопических или лапаротомических оперативных вмешательств. Получение ткани яичника может быть отдельным оперативным вмешательством или проводиться одновременно с операцией по поводу основного заболевания. Во время операции при получении кортикального слоя яичника следует избегать электрокоагуляции, которая приводит к деструкции фолликулов. Овариэктомия может быть рекомендована только пациентам перед облучением малого таза, пересадкой костного мозга, высокодозной химиотерапией и в случае высокого риска повреждения яичников. Если шанс приобретения вторичной аменореи после лечения менее 50%, то рекомендуется криоконсервация овариальной ткани (табл. 27.2).

Таблица 27.2. Риски развития стойкой аменореи у женщин после проведения химиотерапевтического лечения (Kennedy R., 2008)

Степень риска	Лечение рака
Высокий риск >80%	Пересадка стволовых клеток + Cyclo/WBI or Cyclo busulfan. DXT местно, включая яичники. CMF, CEF, CAF × 6 циклов у женщин ≥40 лет. BEACOPP
Умеренный риск	CMF, CEF, CAF × 6 циклов у женщин 30–39 лет. AC × 4 у женщин ≥40
Низкий риск <20%	ABVD, CHOP, CVP, AML. CMF, CEF, CAF × 6 cycles у женщин <30 лет. AC × 4 у женщин моложе 40 лет
Низкий риск или отсутствие риска	Винкристин, метотрексат, фторурацил, антиэстрогены

Операцию обычно выполняют в любой день после постановки диагноза и до начала терапии в отсутствие менструации. Стерильный операционный материал необходимо в кратчайшие сроки доставить в лабораторию для замораживания при температуре 4 °С. Аналогичный материал необходимо доставить в патологоанатомическое отделение для гистологического анализа.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Криоконсервации подвергается только кортикальный слой, так как именно в нем содержится основная масса фолликулов, большая часть которых представлена примордиальными и первичными. Ткань яичника иссекается стерильным скальпелем или ножницами, и небольшие кусочки ткани в несколько миллиметров помещаются пинцетом в стерильный раствор.

Процесс криоконсервации осуществляется с помощью витрификации или медленного программируемого замораживания.

Хранение замороженных образцов осуществляется в специальных маркированных пластиковых криопробирках, помещенных в жидкий азот.

Комментарий. Выбор метода криоконсервации зависит от оборудования, квалификации персонала и от принятого протокола лаборатории. Процедура криоконсервации осуществляется только при наличии информированного согласия и заявления пациентки.

Список литературы

1. Andersen C.Y., Bollerup A.C., Kristensen S.G. Defining quality assurance and quality control measures in connection with ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a call to action // Human Reproduction. 2018. Vol. 33. N. 7. P. 1201–1204.
2. Filatov M.A., Khramova Y.V., Kiseleva M.V. et al. Female fertility preservation strategies: Cryopreservation and ovarian tissue in vitro culture, current state of the art and future perspectives. Zygote. 2016 Vol. 24. N. 5. P. 635–653.
3. Donnez J. et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in cancer patients // Best Pract. Res. Clin Obstet Gynaecol. 2010. Vol. 24. P. 87–100.
4. Donnez J., Dolmans M.-M. Nat. Rev. Endocrinol. Advance, online publication 29, Oct. 2013.

5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion // Fertility and Sterility. 2014. Vol. 101. P. 1237–1243.

6. Zhai J., Yao G., Dong F. et al. In: Vitro Activation of Follicles and Fresh Tissue Auto-transplantation in Primary Ovarian Insufficiency Patients // Clin Endocrinol Metab. 2016. Vol. 101. N. 11. P. 4405–4412.

7. Verga F., Timperi E., Bucci B. et al. T(3) preserves ovarian granulosa cells from chemotherapy-induced apoptosis // J Endocrinol. 2012. Vol. 215. N. 2. P. 281–289.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

27.2. Паллиативная терапия

Г.Р. Абузарова, Р.Р. Сарманаева

Коды по МКБ-10

R52.0. Острая боль.

R52.1. Постоянная некупирующаяся боль.

R52.2. Другая постоянная боль.

R52.9. Боль неуточненная.

Боль является одной из самых частых жалоб, с которыми онкологические пациенты обращаются к врачу. У пациенток с злокачественным новообразованием женских половых органов боль чаще всего возникает при местном распространении опухолевого процесса, при метастатических поражениях других органов и систем, а также как осложнение противоопухолевого лечения.

Причины возникновения боли у онкологических больных

По этиологическому фактору у онкологических пациентов может выявляться боль онкологического и неонкологического генеза. Онкологический болевой синдром имеет свои особенности формирования.

Злокачественные опухоли быстро растут, сдавливая и прорастая в близлежащие здоровые ткани и органы, периферические и центральные структуры нервной системы, вызывая боль (ноцицептивные и нейропатические болевые синдромы).

В период развития и роста опухоль выделяет специфические аллогены: эндотелин, простагландины и фактор некроза опухолей-альфа, которые могут возбуждать болевые рецепторы, как и обычные воспалительные агенты, а также повышать восприимчивость периферических рецепторов и нервных волокон к раздражителям, что способствует усилению проведению болевых импульсов.

Протеолитические ферменты, вырабатываемые опухолевыми клетками, нарушают работу ноцицептивной и антиноцицептивной систем, что приводит к развитию невропатической боли.

В результате прямого опухолевого повреждения С-афферентных сенсорных нейронов, иннервирующих костный мозг, а также из-за нарушения активности остеокластов и остеобластов кости теряют прочность и становятся подвержены патологическим переломам и микропереломам, в результате механическая деформация периоста становится основным источником боли.

Длительно существующая боль повышает восприимчивость центральной нервной системы к болевым импульсам, снижает порог восприятия боли, в результате даже слабые стимулы могут вызывать непропорциональный ответ в виде сильной боли (сенситизация центральной нервной системы).

Онкологическая боль у пациентов с генерализованными опухолевыми процессами предполагает хронический характер боли, тенденцию к нарастанию интенсивности болевого синдрома, что требует постоянной коррекции схемы обезболивания, чаще всего в этом случае анальгетическая терапия является только симптоматической, без патогенетического компонента.

Причины возникновения болевого синдрома у онкогинекологических больных

Боль, вызванная самой опухолью (поражение костей, мягких тканей, внутренних органов, например местнораспространенная опухоль шейки матки с прорастанием в прямую кишку и др.).

Боль при осложнениях опухолевого процесса (патологический перелом пораженных метастазами костей, опухоли вульвы и влагалища, шейки матки с изъязвлениями и некрозом, инфицирование опухолей).

Боль при паранеопластических процессах (артро-, нейро-, миопатиях).

Боль, обусловленная противоопухолевым лечением:

1) при осложнениях хирургического лечения рака (боль при спаечной болезни, лимфостазе конечностей);

2) при осложнениях химиотерапии (мукозиты, полинейропатия, миалгия);

3) при местных реакциях и осложнениях лучевой терапии (поражение кожи, слизистых оболочек, невриты, плекситы).

По временному критерию боль делят на острую и хроническую. Согласно Международной ассоциации по изучению боли (IASP, 1994), под острой следует понимать боль, обусловленную острым заболеванием, травмой и прекращающуюся по мере выздоровления и заживления ран. Острая боль — это симптом заболевания. Боль, которая беспокоит в течение длительного времени (3 мес и более), можно классифицировать как хронический болевой синдром; она становится самостоятельной болезнью и может продолжаться даже после устранения вызвавшей ее причины.

Кроме острой и хронической боли, в онкологии выделяют еще особый вид — «прорывную боль». Под прорывной болью следует понимать эпизод сильной боли, которая возникает у пациентов, получающих стабильную опиоидную терапию в режиме, позволяющем контролировать постоянную боль на уровне слабой. Прорывные боли могут быть ноцицептивными и/или нейропатическими. Купирование прорывов боли осуществляют короткодействующими препаратами, что способствует лучшему контролю боли и не требует коррекции пролонгированных доз опиоидных препаратов.

По МКБ-10 код соответствует основному заболеванию, который может быть дополнен кодами, свидетельствующими о существовании у пациента боли. В разделе R52 «Боль, не классифицированная в других рубриках» определены следующие виды боли.

R52.0. Острая боль.

R52.1. Постоянная некупирующаяся боль.

R52.2. Другая постоянная боль.

R52.9. Боль неуточненная.

Основные типы болевых синдромов в онкологии

Ноцицептивная боль, причиной которой является возбуждение специфических болевых рецепторов — ноцицепторов как обычными воспалительными агентами, так и опухолевыми факторами, делится на висцеральную и соматическую.

Ноцицептивная соматическая боль возникает в результате инвазии опухоли с последующей активизацией болевых рецепторов в месте ее локализации, а именно в костях, коже, подкожной клетчатке, в мышцах и мягких тканях и пр. Эта боль хорошо локализована, может быть преходящей или постоянной.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Ноцицептивная висцеральная боль возникает при повреждении внутренних органов, которые иннервируются симпатической нервной системой (например, при опухолевом поражении тела и шейки матки). Эта боль плохо

локализована, имеет разлитой характер (тупая с приступами обострения, сжимающая, схваткообразная, тянущая, изнуряющая и пр.).

Нейропатическая боль является результатом повреждения нервной системы на периферическом или центральном уровне. Частота возникновения у онкологических больных составляет 15–70% на разных этапах лечения. Довольно часто сопровождается ноцицептивные болевые синдромы, но иногда встречается как самостоятельный вид боли, например после хирургического лечения, при проведении химиотерапии (токсическая полинейропатия), после лучевой терапии (лучевая плексопатия).

Диагностика болевых синдромов

Боль — понятие субъективное, которое оценивается только со слов пациента. В настоящее время не существует объективного метода измерения интенсивности болевого синдрома.

Оценивать интенсивность боли должен врач или медицинская сестра при каждом визите и осмотре онкологического больного. Интенсивность боли определяется по нумерологической оценочной шкале с градуировкой от 0 до 10 баллов или по визуально-аналоговой шкале, которая не содержит градуировки. Больному предлагается отметить свое восприятие боли на шкале (от минимальной до нестерпимой), что позволяет затем количественно выразить оценку в процентах от 0 до 100% или в баллах от 0 до 10. Для более точного определения интенсивности боли у пациента проводят оценку раздельно: при движении и в состоянии покоя. Для получения более полной информации необходимо собрать анамнез боли: число и локализацию очагов боли; длительность предшествующего болевого анамнеза; эффективность предшествующей терапии боли; влияние боли на физическую активность и продолжительность ночного сна. Сопоставив полученные сведения с клинической картиной и данными инструментальных методов обследования, следует определить степень интенсивности боли (слабая, умеренная, сильная).

Лечение болевого синдрома

Основные принципы терапии онкологической боли были сформулированы ВОЗ в 1996 г. и остаются неизменными, хотя регулярно проводится обновление эссенциального списка применяемых анальгетиков. Лекарственная терапия опиоидными препаратами является основным методом лечения боли в онкологии. **Уровень доказательности В (класс рекомендаций 2).**

Она проводится в соответствии с пятью принципами:

- 1) «через рот» — преимущество отдается неинвазивным путям введения препаратов;
- 2) «по часам» — анальгетики следует назначать регулярно по схеме, а не «по требованию», что позволяет исключать прорывы боли;
- 3) «по восходящей» — анальгетики подбираются от высоких доз слабых препаратов к низким дозам сильных анальгетиков в соответствии с «лестницей обезболивания ВОЗ» (рис. 27.2);
- 4) «индивидуально» — с учетом типа и интенсивности болевого синдрома конкретного пациента, с учетом особенностей его физического состояния;
- 5) «с вниманием к деталям» — оценивать эффективность препаратов и корректировать дозы при необходимости, проводить терапию побочных эффектов.

Европейская ассоциация паллиативной помощи в 2012 г. проанализировала рекомендации ВОЗ на основе современных методов доказательной медицины по системе GRADE и опубликовала свои рекомендации «Использование опиоидных анальгетиков для обезболивания при злокачественных новообразованиях: доказательные рекомендации Европейской ассоциации паллиативной помощи», в которых были пересмотрены и уточнены некоторые аспекты фармакотерапии онкологической боли. Однако основной ее принцип остался прежним: «Дозы анальгетика подбираются, начиная с высоких доз слабых препаратов, переходя к низким дозам более сильных». Европейская ассоциация паллиативной помощи включила в перечень препаратов 2-й степени сильные опиоидные анальгетики в низких дозах наряду со слабыми опиоидными препаратами (рис. 27.2).

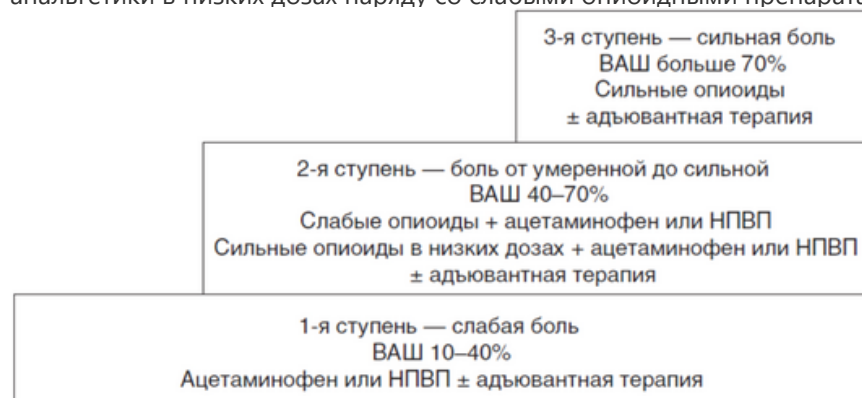


Рис. 27.2. «Лестница обезболивания» Всемирной организации здравоохранения с изменениями, внесенными Европейской ассоциацией паллиативной помощи в 2012 г.

Совместно с фармакологическими методами обезболивания следует применять и другие виды терапии, которые способны уменьшить онкологическую боль:

противоопухолевую лекарственную терапию (бисфосфонаты, химиопрепараты, таргетные препараты и др.);

нефармакологические виды противоопухолевой терапии (лучевая терапия, HIFU-терапия и др.);

регионарные методы обезболивания (эпидуральное, интратекальное введение анальгетиков);

инвазивные нейрохирургические методы (нейроабляция и пр.) при отсутствии эффекта фармакотерапии.

Кроме терапии боли, всем больным и их близким необходимо оказывать психологическую помощь и поддержку.

Правильно выстроенная работа с пациентами и их родственниками улучшает психологический статус больного, уменьшает проявление тревожности, страхов и способствует снижению интенсивности боли.

Общие принципы терапии онкологической боли

Терапия боли слабой интенсивности: неопиоидные анальгетики ± вспомогательная терапия

При боли слабой интенсивности следует использовать неопиоидные анальгетики, при необходимости дополнительно назначать адьювантные препараты. **Уровень доказательности С (класс рекомендаций 2).**

При слабой боли пациенту назначают неопиоидные анальгетики — парацетамол (Ацетаминофен[♦]) или нестероидные противовоспалительные средства. При выборе препарата следует учитывать возможные побочные эффекты, присущие всем неопиоидным анальгетикам (гемато-, гепато-, нефротоксичность, риски со стороны сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной системы).

Применение препаратов первой линии при необходимости сопровождается адъювантной терапией: глюкокортикоиды, спазмолитики, бензодиазепины, антигистаминные препараты и др.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Терапия боли умеренной интенсивности: слабые опиоидные анальгетики или сильные опиоиды в низких дозах ± вспомогательная терапия

При боли умеренной интенсивности следует применять слабые опиоидные препараты или сильные опиоидные анальгетики в низких дозах.

Слабые опиоиды используются при умеренно выраженной боли, когда ее интенсивность оценивается пациентом в пределах 40–60% по нумерологической оценочной шкале, при необходимости дополнительно назначать неопиоидные анальгетики и адъювантные препараты. **Уровень доказательности С (класс рекомендаций 2).**

Слабые опиоидные анальгетики для терапии умеренной боли

Поскольку лекарственных препаратов, содержащих кодеин в дозах, необходимых для терапии умеренной боли, в России не зарегистрировано, единственным слабым опиоидным анальгетиком является трамадол.

Трамадол (капсулы, таблетки) для терапии умеренной боли применяется в суточной дозе до 400 мг (у лиц старше 75 лет — до 300 мг/сут).

Трамадол слабее морфина в 5–10 раз, кроме того, сама молекула не обладает анальгетическими свойствами. Трамадол как «про-лекарство» метаболизируется в печени под контролем цитохрома P450 с образованием активных метаболитов.

Изомер (+) является слабым агонистом опиоидных μ -рецепторов, что обуславливает сухость во рту, тошноту, рвоту, повышенное потоотделение, головокружение, заторможенность и др.

Изомер (–) блокирует обратный захват норадреналина и серотонина в нейрональных синапсах, в результате чего возможна парадоксальная стимуляция центральной нервной системы: нервозность, жажда, тревожность, тремор, спазмы мышц, эйфория, эмоциональная лабильность, галлюцинации, нарушения координации и др.

С учетом генетического полиморфизма цитохрома P450 у 8–10% пациентов трамадол не оказывает обезболивающего эффекта из-за его слабой активности.

Лекарственные взаимодействия

Несовместим в одном шприце с растворами диклофенака, диазепама, флуниотриазепама, нитроглицерина, индометацина, фенилбутазона.

Не рекомендуется назначать одновременно с большими дозами трициклических антидепрессантов.

Усиливает действие препаратов, угнетающих центральную нервную систему, и этанола.

Индукторы микросомального окисления (в том числе карбамазепин, барбитураты) уменьшают выраженность анальгезирующего эффекта и длительность действия трамадола.

В качестве альтернативы слабым опиоидам рекомендуется применять опиоиды 3-й ступени «лестницы обезболивания» ВОЗ в низких дозах (морфин, налоксон + оксикодон, фентанил, бупренорфин или тапентадол).

Уровень доказательности С (класс рекомендаций 3).

Рекомендуется в качестве альтернативы пероральным опиоидам применять трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) фентанила или бупренорфина без предпочтительного применения какого-либо из двух препаратов.

Уровень доказательности В (класс рекомендаций 2).

Сильные опиоиды для терапии умеренной боли

Просидол[®] — отечественный препарат, синтетический агонист μ -опиоидных рецепторов, по силе действия сопоставим с тримеперидином. Одним из главных преимуществ Просидола[®] является наличие неинвазивной формы препарата. Он хорошо всасывается через слизистую оболочку полости рта, применяется в виде подъязычных (защечных) таблеток по 20 мг. Особенности: имеет выраженное спазмолитическое, сосудорасширяющее и умеренное противокашлевое действие, не применяется при стоматите, гингивите и других заболеваниях полости рта. Форма выпуска: в таблетках по 20 мг, которые применяют за щеку или под язык. Начальная разовая доза — 10–20 мг (по 0,5–1,0 таблетки), в дальнейшем при хорошей переносимости может быть повышена до 30–40 мг.

Эффект обезболивания начинается через 5–10 мин, максимальная суточная доза при терапии умеренной боли — 120 мг, при сильной боли максимально разрешенная доза — 240 мг. В первые дни приема возможна ортостатическая гипотензия; не назначается детям до 18 лет.

Фентанил в форме ТТС для терапии умеренной хронической боли рекомендуется использовать в дозе 12,5 мкг/ч.

Пластырь действует в течение 72 ч и является предпочтительным для пациентов с умеренной и тяжелой степенью почечной или печеночной недостаточности. **Уровень доказательности С (класс рекомендаций 3).**

Морфин. При лечении умеренной боли как альтернативу трамадолу возможно назначать низкие дозы перорального морфина от 5 до 40 мг в сутки.

Пероральный морфин в России зарегистрирован и применяется в трех лекарственных формах:

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 и 10 мг;

таблетки пролонгированного действия 10 мг;

капсулы пролонгированного действия 10 мг.

Из них две лекарственных формы (капсулы и таблетки Морфина сульфата[®]) имеют пролонгированное действие, а таблетки Морфина гидрохлорида[®], покрытые пленочной оболочкой (отечественного производства), — короткого действия.

Возможен симметричный прием препарата 2 раза в сутки по 10 или 20 мг с интервалом в 12 ч или асимметричный прием (например, утром — 10 мг, на ночь — 20 мг).

Налоксон + оксикодон является опиоидным анальгетиком, обезболивающий эффект которого сильнее морфина в 1,5–2,0 раза. Поэтому при терапии умеренной хронической боли его следует назначать в дозе до 20 мг в сутки, начиная с 5–10 мг. В России зарегистрирован и применяется препарат, содержащий оксикодон в комбинации с

наллоксоном (Таргин[®]) в таблетках пролонгированного действия. Для терапии умеренной боли возможно применение таблеток налоксон + оксикодон 2,5 мг/5 мг и 5 мг/10 мг. Для препарата также возможен симметричный или асимметричный прием.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Тапентадол. В 2014 г. в России зарегистрирован новый опиоидный анальгетик — тапентадол (Палексия[®]). По своим характеристикам препарат близок трамадолу, но имеет более выраженный опиоидный компонент, что делает его в 3–5 раз эффективнее трамадола. Препарат селективно ингибирует обратный захват преимущественно норадреналина, имеет меньшие серотонинергические побочные эффекты относительно трамадола и менее выраженные опиоидные побочные эффекты, чем морфин и Таргин[®]. Дозы тапентадола для терапии умеренной боли — от 50 до 200 мг в сутки. В отечественной клинической практике препарат в виде таблеток пролонгированного действия начал применяться с 2018 г. При невозможности перорального приема препарата следует выбрать альтернативные варианты поступления препарата в организм:

вводить содержимое капсулы морфина в дозе 10 мг, смешивая его с жидкой пищей, 1–3 раза в сутки через зонд или гастростому;
использовать ТТС фентанила 12,5 мкг/ч;
проводить обезбоживание путем подкожного введения морфина 1%, дробно по 3–5 мг 2–4 раза в сутки, суммарно до 10 мг/сут или с использованием продленной подкожной инфузии (в условиях стационара).
Перечень препаратов для выбора при терапии умеренной боли представлен в табл. 27.3.

Таблица 27.3. Опиоидные анальгетики для терапии умеренной боли (2-я ступень «лестницы обезбоживания» ВОЗ)

Препарат	Лекарственная форма	Разовая доза, мг	Суточная доза, мг
Трамадол	Капсулы, таблетки	50 или 100, 200	≤400
Просидол*	Таблетки защечные	10 или 20	≤120
Тапентадол	Таблетки пролонгированного действия	50, 100	≤200
Морфин сульфат*	Таблетки пролонгированного действия	10	≤40
Морфин сульфат*	Капсулы пролонгированного действия	10	≤40
Морфин гидрохлорид*	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	5, 10	≤40
Налоксон + оксикодон	Таблетки пролонгированного действия	5/2,5; 10/20	≤20
Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) фентанила	ТТС	12,5 мкг/ч — 1 пластырь на 3 сут	12,5 мкг/ч

В качестве ко-анальгетиков могут дополнительно применяться глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства, парацетамол, спазмолитики, миорелаксанты (Толперизон*), антиконвульсанты, антидепрессанты, а также бисфосфонаты (при костных метастазах).

Дополнительно к препаратам 2-й ступени целесообразно назначить симптоматическую терапию, уменьшающую побочные эффекты анальгетиков: противорвотные, блокаторы ионной помпы, бензодиазепины, слабительные и др.

Сильные опиоидные + неопиоидные анальгетики ± вспомогательная терапия

При интенсивности болевого синдрома по нумерологической оценочной шкале (визуальной аналоговой шкале) более 70% слабые наркотические анальгетики не позволяют достичь адекватного контроля боли, поэтому следует назначать сильные опиоиды. Если пациент их принимал при умеренной боли, то нужно повышать дозу препарата до эффективной. **Уровень доказательности В (класс рекомендаций 2).**

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об отсутствии значимых различий между применяемыми для терапии боли сильными опиоидными анальгетиками: морфином, налоксоном + оксикодоном и Гидроморфоном[®], назначаемыми перорально. **Уровень доказательности В (класс рекомендаций 2).**

К сильным опиоидам, применяемым для терапии хронической боли, ВОЗ относит: морфин, оксикодон, фентанил, бупренорфин, гидроморфон, метадон. Из них в России зарегистрированы и поставляются для клинического использования только морфин, фентанил, оксикодон, тапентадол (табл. 27.4). Отечественные анальгетики — морфин короткого действия в таблетках 5 и 10 мг и Просидол* в защечных таблетках по 20 мг — могут применяться при терапии сильной боли. **Уровень доказательности С (класс рекомендаций 4).**

Таблица 27.4. Опиоидные анальгетики для терапии сильной боли, применяемые в России (3-я ступень «лестницы обезбоживания» ВОЗ)

Препарат	Лекарственная форма	Дозы, мг	Максимальная суточная доза, мг
Просидол*	Таблетки защечные	20	240
Тапентадол	Таблетки пролонгированного действия	100, 200, 250	500
Морфина гидрохлорид*	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	5, 10	Нет
Морфина сульфат*	Таблетки пролонгированного действия	30, 60, 100	Нет
Морфина сульфат*	Капсулы пролонгированного действия	30, 60, 100	Нет
Налоксон + оксикодон	Таблетки пролонгированного действия	20/10; 40/20	80/160
ТТС фентанила	ТТС	25; 50; 75; 100 мкг/ч — 1 пластырь на 3 сут	Нет

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Фармакологическая характеристика опиоидов, применяемых в России для терапии сильной боли

Пациентам с хроническим болевым синдромом сильной интенсивности, которые могут принимать препараты через рот, на первом этапе принято назначать пероральные формы морфина короткого действия в таблетках, растворе, сиропе для титрации дозы наркотических анальгетиков. В дальнейшем после подбора эффективной дозы морфина пациента следует перевести на таблетки пролонгированного действия или неинвазивные формы других опиоидных анальгетиков в эквивалентной дозе.

В нашей стране зарегистрированы только пролонгированные формы сильных опиоидов: морфин в капсулах и таблетках, а также комбинированный препарат налоксон + оксикодон (см. табл. 27.4). С 2018 г. производится отечественный препарат морфин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (короткого действия) по 5 и 10 мг, который используется для клинического использования.

Морфин. Его биодоступность при пероральном приеме составляет 30–50%, поэтому разовая доза морфина 30 мг пролонгированного действия эквивалентна 10 мг морфина, введенного парентерально, но ее эффект продлен до 12 ч. Начальная доза морфина пролонгированного действия при неэффективности 300–400 мг трамадола составляет 30 мг 2 раза в сутки (60 мг/сут). При недостаточной эффективности морфина 60 мг/сут его дозу повышают ступенчато, используя дополнительно капсулы или таблетки по 10 мг. Алгоритм повышения дозы препарата представлен ниже в разделе «Терапия “прорывов боли”». Если масса тела пациента менее 50 кг, то изначально разовая доза морфина в таблетках пролонгированного действия должна быть редуцирована до 10–20 мг 2 раза в сутки (суточная — 30–40 мг).

Морфин в таблетках и капсулах пролонгированного действия следует принимать независимо от приема пищи, но с достаточным количеством жидкости. Таблетку нельзя делить, ее нужно проглатывать целиком, не разжевывая. Содержимое капсул состоит из микрогранул, длительность действия которых составляет 12 ч, поэтому капсулу можно раскрыть, микрогранулы смешать с жидкой пищей и вводить в зонд или гастростому, а также использовать с мягкой едой.

Все сильные опиоидные анальгетики, включая морфин, имеют сходные побочные эффекты. К побочным эффектам, которые встречаются достаточно часто, относятся тошнота и рвота, запор, сухость во рту и сонливость. Реже встречаются повышенная потливость, крапивница, кожный зуд, бронхоспазм. К большинству побочных эффектов, возникающих в начале приема наркотических анальгетиков, кроме запора, развивается толерантность (привыкание). В связи с этим с первых дней назначения морфина, если нет противопоказаний, следует назначать слабительные средства. При длительном приеме морфина спектр нежелательных явлений меняется, к запорам добавляются атония мочевого пузыря, гипогонадизм, иммуносупрессия и др.

При передозировке возникают опасные для жизни дозозависимые расстройства: угнетение сознания и дыхания (брадипноэ), вплоть до коматозного состояния, брадикардия, гипотензия, угнетение функции печени и почек, требующие экстренной медицинской помощи.

Налоксон + оксикодон в таблетках пролонгированного действия назначают при сильной боли в дозах свыше 30–40 мг в сутки (по оксикодону).

Препарат содержит два опиоидных препарата: оксикодона гидрохлорид — агонист опиоидных рецепторов и налоксон — антагонист опиоидных рецепторов. Оксикодон после приема внутрь имеет высокую абсолютную биодоступность (60–87%), метаболизируется в кишечнике и печени с образованием активных метаболитов при участии системы цитохрома P450, которые выводятся почками и кишечником.

Налоксона гидрохлорид при приеме внутрь практически не всасывается (биодоступность — менее 3%). Благодаря местному конкурентному воздействию на опиоидные рецепторы в кишечнике он блокирует их, не позволяя оксикодону воздействовать, благодаря чему снижается выраженность опиоид-индуцированных дисфункций кишечника, таких как запор, твердый сухой стул.

Разовые дозы препарата налоксон + оксикодон для терапии сильной боли: 5 мг/10 мг; 10 мг/20 мг; 20 мг/40 мг, 40 мг/80 мг.

Доза препарата 2,5 мг/5 мг предназначена для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 160 мг оксикодона гидрохлорида и 80 мг налоксона гидрохлорида. Если не удастся контролировать боль приемом оксикодона в суточной дозе 160 мг, следует переходить на другой опиоидный анальгетик (ротация опиоидов).

Трансдермальные терапевтические системы

При хроническом болевом синдроме альтернативой пероральным препаратам являются ТТС, содержащие сильный опиоидный анальгетик фентанил или бупренорфин. ТТС являются препаратами первого выбора у пациентов, которые не могут принимать анальгетики через рот. Из-за отсутствия активных метаболитов терапия ТТС фентанила предпочтительна у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. Согласно анализу проведенных рандомизированных исследований, не было выявлено достоверных различий в анальгетической эффективности между препаратами для трансдермального применения и опиоидами в других неинвазивных формах, однако риск развития запора был ниже, и многим пациентам нравилась такая форма приема препарата. Это свидетельствует о том, что в целом опиоиды в форме ТТС являются удобными и эффективными обезболивающими средствами для пациентов. Но следует отметить, что в настоящее время существующие данные позволяют дать лишь частично обоснованные рекомендации по применению таких препаратов в качестве предпочтительных опиоидов 3-й ступени у некоторых пациентов. Для пациентов, не способных проглотить препарат, они представляют собой эффективный неинвазивный способ доставки опиоидных анальгетиков. **Уровень доказательности В (класс рекомендаций 2).**

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

ТТС фентанила матриксного типа представляет собой полупрозрачный пластырь, в котором действующее вещество фентанил внедрено в проницаемую мембрану с адгезивным слоем. Такой вариант ТТС не содержит жидкой субстанции с опиоидом и позволяет полностью исключить возможность потери опиоида из-за повреждения ТТС. Фентанил — самый сильный наркотический анальгетик среди препаратов, предназначенных для терапии хронической боли.

Препарат выпускается в дозах: 25; 50, 75 и 100 мкг/ч, при необходимости возможно применять 2 или 3 пластыря одновременно. Доза фентанила может увеличиваться до достижения обезболивающего эффекта (не имеет потолка анальгетического действия).

Пластырь наклеивается на сухую неповрежденную кожу в верхней половине туловища (например, на груди), возможна аппликация и на конечностях при отсутствии явлений лимфостаза или нарушения кровообращения. Перед аппликацией кожу достаточно промыть водой и вытереть насухо, без применения спирта или моющих средств. Повторное применение пластыря на этом участке кожи возможно не ранее чем через 6 дней. После аппликации ТТС максимум эффекта наступает через 18–24 ч, поэтому в течение первых суток не следует резко отменять предыдущую анальгетическую терапию. Действие одного пластыря ТТС фентанила длится 72 ч (3 сут), т.е. смена пластыря проводится к концу третьих суток. ТТС нельзя применять для лечения боли в urgentных состояниях, при повышенной температуре тела, обильном потоотделении и выраженной кахексии.

Терапия «прорывов боли»

Как было сказано ранее, прорывная боль — это эпизод сильной боли, которая возникает у пациентов, получающих стабильную опиоидную терапию в режиме, позволяющем контролировать постоянную боль на уровне слабой. При резком усилении боли на фоне приема морфина в пролонгированных формах следует назначить морфин быстрого действия. **Уровень доказательности В (класс рекомендаций 2).**

Результаты исследований показали, что доза для купирования прорыва боли индивидуальна и должна быть определена путем титрования, обычно разовая доза морфина короткого действия составляет от 5–15% суточной дозы препарата. Среднее время для начала купирования боли составляет 15 мин после перорального приема морфина быстрого действия. Если пациент получает морфин пролонгированного действия в дозе 60 мг 2 раза в сутки, то суточная доза составит 120 мг, соответственно разовая доза для терапии «прорыва боли» — 15–20 мг морфина перорально.

Если нет перорального морфина быстрого действия, то следует применить инъекционный морфин в дозе, эквивалентной 20 мг перорального морфина. С учетом низкой биодоступности морфина дозу 20 мг следует уменьшить в 2–3 раза, и она составит 6–10 мг.

Если в течение 1 сут больному приходится вводить морфин для терапии «прорыва боли» более чем 4 раза, то нужно проводить эскалацию суточной дозы морфина пролонгированного действия.

Пациентам, прорыв боли у которых возможно предсказать, следует использовать за 20–30 мин до провоцирующего воздействия опиоиды короткого действия. **Уровень доказательности В (класс рекомендаций 3).**

Пациентам с хроническим болевым синдромом сильной интенсивности, которые не могут по различным причинам получать обезбоживание неинвазивными опиоидными анальгетиками, следует назначать морфин парентерально.

Уровень доказательности В (класс рекомендаций 2).

Результаты международных исследований позволяют дать следующие рекомендации: подкожный путь введения является простым и эффективным способом для введения морфина, Диаморфина[®] и Гидроморфона[®], его следует рассматривать в первую очередь в качестве альтернативного способа введения пациентам, не способным применять неинвазивные формы опиоидов; использование внутривенной инфузии проводится при невозможности подкожного введения опиоидов (например, в связи с периферическими отеками, нарушениями свертывания крови, нарушениями периферического кровообращения и необходимостью введения больших объемов и высоких доз); при необходимости быстрого достижения обезбоживания должно применяться внутривенное введение с титрованием дозы опиоида.

Терапия нейропатической боли

При наличии у пациента нейропатической боли или нейропатического компонента смешанного болевого синдрома необходимо применять патогенетическую терапию специальными препаратами, это:

антиконвульсанты (преимущественно габапентиноиды габапентин и прегабалин);

антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин, венлафаксин);

лидокаин (местно в виде крема или пластыря при болевой форме периферической полиневропатии). **Уровень доказательности В (класс рекомендаций 2).**

У многих онкологических больных нейропатическая боль сочетается с ноцицептивной, в этом случае комбинируют опиоидные анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства и антинейропатические препараты.

Уровень доказательности В (класс рекомендаций 2).

Лечение осложнений опиоидной терапии

При назначении опиоидных анальгетиков следует помнить о возможном развитии ряда побочных эффектов, из них самыми часто встречающимися являются тошнота, рвота, запоры, седация.

Запоры являются общим побочным эффектом всех опиоидных анальгетиков, на которые жалуются до 90% пациентов.

При первоначальном назначении опиоидов рекомендуется включать в рацион продукты с высоким содержанием клетчатки, но правильного питания обычно бывает недостаточно. Поэтому при назначении наркотических анальгетиков целесообразно дополнительно превентивно назначать слабительные средства как сопроводительную терапию. **Уровень доказательности В (класс рекомендаций 2).**

Слабительные средства следует принимать в течение всего периода терапии, так как к этому побочному действию опиоидов толерантность не развивается.

Возникновение тошноты и рвоты при применении опиоидов чаще всего бывает в начале терапии как временное побочное действие, к которому постепенно развивается толерантность, обычно в течение 2 нед. В связи с этим антиэметики обычно применяются в первые 10–14 дней от начала приема опиоидных анальгетиков. Рекомендуется применять дофаминергические препараты (например, галоперидол) и препараты с дофаминергическими дополнительными действиями (например, метоклопрамид). **Уровень доказательности С (класс рекомендаций 2).**

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Степень седативного эффекта у пациентов, принимающих опиоиды, может варьировать от легкого желания спать и усталости до тяжелой сонливости на фоне начала приема или увеличения дозы опиоидов. Иногда сонливость может быть вызвана также утомлением болью. Толерантность к этому эффекту наркотических анальгетиков развивается достаточно быстро в течение нескольких дней; если этого не происходит, то рекомендуется снижать дозу препарата при адекватно купированном болевом синдроме или менять (ротировать) опиоид, если болевой синдром не контролируется. **Уровень доказательности С (класс рекомендаций 4).**

Обезболивание в конце жизни

Обезболивание в последние недели и дни жизни имеет некоторые особенности, незнание которых приводит к неоправданным страданиям пациентов, их родственников и персонала. Так, при пониженном уровне артериального давления, спутанности или отсутствии сознания следует продолжать прием опиоидных средств, применяя при необходимости титрование дозы до эффективной. Если принято решение отменить опиоидный анальгетик, это следует делать путем постепенного снижения дозы препарата и не более чем на 50% в течение суток, чтобы избежать прорыва болевого синдрома и для профилактики синдрома отмены. **Уровень доказательности С (класс рекомендаций 3).**

В некоторых случаях по разным причинам у пациентов непосредственно перед смертью боль становится «рефрактерной» и не поддается эффективному лечению. Наиболее часто в таких случаях используются опиоиды в инвазивных формах, возможно применение продленной подкожной или внутривенной инфузии, а также кетамин и пропופол. Иногда, когда боль не удается купировать всеми имеющимися способами, необходимо решить вопрос о возможной медикаментозной седации как дополнительного назначения. **Уровень доказательности В (класс рекомендаций 3).** С этой целью применяются галоперидол, мидазолам, диазепам. Вне зависимости от используемого препарата (или препаратов) его назначение в первую очередь требует определения дозы, обеспечивающей адекватное обезбоживание, с последующим продолжением терапии для закрепления эффекта. Кроме болевых синдромов у онкологических пациентов имеют место другие тягостные симптомы, которые возникают в ходе развития болезни и снижают качество их жизни. Наиболее часто у пациенток онкогинекологического профиля это:

асцит (при раке яичников);

запор (особенно при опиоидной терапии);

слабость;

лимфедема;

ректиты, циститы;

гидронефроз и другие нарушения со стороны урологической сферы и др.

Слабость

Слабость — субъективное ощущение, характеризующееся выраженной неспособностью к мобилизации достаточного количества энергии для совершения ежедневной деятельности. Классификация слабости по степени тяжести приводится в табл. 27.5. Слабость может быть выраженным побочным эффектом химиотерапии и лучевой терапии, оказывать влияние на выбор метода лечения и соблюдение пациентом лечебных предписаний.

Таблица 27.5. Классификация степени тяжести слабости по критериям CTCAE версии 4.03*

Степень тяжести	Критерии
1	Слабость уменьшается после отдыха
2	Слабость не уменьшается после отдыха; ограничение инструментальной активности в повседневной жизни
3	Слабость не уменьшается после отдыха; снижение способности к самообслуживанию

4

* Источник: веб-сайт Национального института рака (<http://www.cancer.gov>).

Жалобы на слабость предъявляют 60–90% онкологических больных, чаще всего те, кто получает химиотерапию, а также пациенты с генерализованными опухолевыми процессами. Слабость может сохраняться несколько месяцев или лет после завершения лечения, это необходимо учитывать у пациентов, перенесших онкологическое заболевание. Около 33% пациентов сообщают о сохранении слабости даже через пять лет после завершения лечения.

Наиболее частые причины слабости у онкологических больных:

анемия;
интоксикация;
гипофункции надпочечников;
нарушения питания;
злоупотребление алкоголем/наркотическими веществами;
побочные эффекты от приема лекарственных препаратов;
боль;

депрессия, нарушение сна.

Тактика ведения пациентов

Следует корригировать потенциально обратимые причины развития слабости (такие, как анемия, нарушения сна, побочные эффекты от приема лекарственных препаратов), оценить алиментарный статус пациента и скорректировать питание. В ходе исследований с применением стероидов (медроксипрогестерон и мегестрол) было показано их выраженное влияние на клинические проявления слабости. Также необходимо проводить терапию других симптомов, которые могут усиливать слабость, например боли, депрессии, тревоги и др. Большое число исследований показало, что аэробные физические упражнения приводят к значительному снижению слабости у онкологических больных. Эффект более выражен у пациентов, завершивших лечение, по сравнению с пациентами на фоне проводимого специфического лечения. Психотерапия также способствует уменьшению слабости.

Лимфедема

Лимфедема (лимфостаз) представляет собой накопление жидкости, содержащей белки и другие элементы, в межклеточном пространстве с развитием отека вследствие нарушения целостности или обструкции лимфатических сосудов на фоне различных причин.

Причины проявления лимфедемы у онкологических больных:

воспалительные процессы (инфицирование раны и др.);
метастазы в лимфатические узлы;
сдавления или инфильтрации опухолью лимфатических сосудов;
хирургическое удаление лимфатических узлов;
лучевая терапия.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Клиническая картина

У пациенток онкогинекологического профиля лимфостаз возникает на нижних конечностях. При этом пациентки жалуются на сильные отеки, боли в ногах, дизестезию, нарушения чувствительности кожи ног, снижение объема движений. Возможны дерматологические проявления: гиперкератоз, папилломатоз, выделение лимфы на поверхность кожи и рецидивирующие кожные инфекции. Лимфостаз обычно диагностируется клинически, с учетом анамнеза, жалоб и визуального осмотра. Необходимо при каждом осмотре измерять объем конечности. При подозрении на лимфедему следует проводить дифференциальную диагностику с тромбозом вен, инфекционным поражением (рожистое воспаление), сердечной недостаточностью и др. (табл. 27.6).

Таблица 27.6. Классификация степени тяжести лимфедемы по критериям CTCAE версии 4.03*

Степень тяжести	Критерии
1	Утолщение или побледнение кожи
2	Выраженное изменение цвета кожи, ее уплотнение; образование папиллом; ограничение инструментальной активности в повседневной жизни
3	Слабость не уменьшается после отдыха; снижение способности к самообслуживанию
4	—

* Источник: веб-сайт Национального института рака (<http://www.cancer.gov>).

Лечение

С целью уменьшения отека необходимы следующие мероприятия:

тщательный уход за кожей (профилактика инфекционных осложнений);
физические упражнения;
ношение компрессионных бандажей или компрессионного белья с периодической оценкой его эффективности и заменой каждые 3–6 мес;
ручной лимфодренаж, который должен проводить специалист, занимающийся ведением пациентов с лимфатическими отеками.

Диуретики при лимфедеме не рекомендованы, так как они приводят к увеличению концентрации белков и вследствие этого усилению отечности, воспаления и фиброза. Оперативное лечение проводится крайне редко. При раке яичника признаки лимфедемы нижних конечностей могут быть связаны с рецидивом заболевания, в таком случае часто бывает эффективна химиотерапия.

Асцит

Асцит — это патологическое накопление жидкости в брюшной полости.

Злокачественный асцит составляет примерно 10% всех случаев. Асцит является плохим прогностическим признаком, за исключением рака яичников.

Клиническая картина

При асците пациенты жалуются на боли и тяжесть в животе, увеличение его в объеме, снижение аппетита, тошноту, отеки нижних конечностей, одышку. В табл. 27.7 представлена классификация асцита по степени тяжести.

Таблица 27.7. Классификация асцита по степени тяжести согласно критериям CTCAE версии 4.03*

Степень тяжести	Критерии
1	Симптомы отсутствуют; только данные клинических или диагностических наблюдений; вмешательство не показано
2	Появление симптомов; показано медицинское вмешательство
3	Тяжелая симптоматика; показано инвазивное вмешательство
4	Жизнеугрожающие осложнения; показано неотложное оперативное вмешательство

5	Смерть
---	--------

* Источник: веб-сайт Национального института рака (<http://www.cancer.gov>).

Лечение

Пациентам с асцитом необходимо назначать диету с пониженным содержанием соли, а также диуретики. Препаратом выбора является спиронолактон в дозе 50–100 мг в сутки, при недостаточном диуретическом эффекте с последующим увеличением каждые 3–7 дней до достижения максимальной дозы 400 мг в сутки. При удовлетворительной функции почек и недостаточном диуретическом эффекте спиронолактона дополнительно назначаются петлевые диуретики (фуросемид, торасемид) под контролем электролитного баланса крови.

При напряженном асците и неэффективности проводимой консервативной терапии необходимо рассмотреть возможность проведения лапароцентеза. Парацентез позволяет временно облегчить состояние примерно у 90% пациентов. Рандомизированных исследований по сравнению парацентеза и применения диуретиков при злокачественных асцитах не проводилось. При повторном скоплении жидкости в брюшной полости после лапароцентеза альтернативой повторных проколов является установка постоянных перитонеальных катетеров, что позволяет эвакуировать жидкость по мере ее накопления. Интраперитонеальная химиотерапия эффективна у пациентов только с химиочувствительными опухолями (рак яичников, молочной железы и др.).

Запор — это нарушение дефекации, которое характеризуется ее нерегулярностью, затруднением отхождения каловых масс и недостаточным опорожнением кишечника.

Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии

Около 80% пациентов с онкологическими заболеваниями в определенной степени подвержены запорам. У пациентов, принимающих опиоидные анальгетики, без дополнительного назначения слабительных препаратов запор развивается примерно в 90% случаев.

К причинам, вызывающим запор, относятся:

прием лекарственных препаратов (химиотерапевтические препараты, противорвотные средства, опиоиды, препараты, содержащие железо или кальций, и др.);

опухолевые образования в тазу/прямой кишке;

метаболические нарушения (гиперкальциемия, гипокалиемия);

низкая физическая активность (постельный режим и др.);

нарушение питания (недостаточный прием жидкости, уменьшение количества потребляемой пищи, щадящая диета);

неврологические нарушения (компрессия спинного мозга метастазами, повреждение нерва при хирургическом вмешательстве в тазу);

депрессия и тревожное расстройство.

Клиническая картина

К ранним симптомам запора относятся затруднение процесса дефекации (менее трех опорожнений кишечника в неделю), метеоризм. При длительно существующих запорах дополнительно присоединяются жалобы на вздутие живота, снижение аппетита, тошноту и рвоту. При осмотре пациента с жалобами на запоры следует исключить острую кишечную непроходимость и лишь затем назначить препараты для коррекции запоров.

Лечение

Немедикаментозные методы

Потребление достаточного количества жидкости.

Диета, способствующая опорожнению кишечника (сырые овощи и фрукты, сухофрукты, кисломолочные продукты, минеральные воды, соки и др.).

Рекомендации по изменению образа жизни (физические упражнения, прогулки).

Лекарственная терапия

Медикаментозное лечение пациентам с запором подбирается индивидуально, назначаются слабительные и прокинетики. Следует помнить, что при длительном применении слабительных препаратов одной группы развивается привыкание и как результат — снижение эффективности. В связи с этим необходимо периодически проводить ротацию слабительных препаратов (назначать препараты с различным механизмом действия).

При назначении наркотических анальгетиков с целью профилактики опиоид-индуцированных запоров пациентам разъясняется необходимость приема достаточного количества жидкости и превентивного назначения слабительных, а именно препаратов сенны и докзата, при их неэффективности добавляется бисакодил в таблетках или свечах.

Урологические нарушения у пациенток онкогинекологического профиля

К распространенным урологическим нарушениям, развивающимся у пациенток онкогинекологического профиля, относятся дизурия (частое или болезненное мочеиспускание), никтурия, гематурия, недержание или задержка мочи, циститы и др.

Причины

Опухолевые образования в малом тазу (сдавление или инфильтрация мочевыделительных путей, нервных сплетений).

Компрессия спинного мозга.

Постлучевые осложнения (ранние и поздние).

Лекарственные циститы (химиотерапевтические препараты, гормональные препараты и др.).

Послеоперационные осложнения.

Инфекционные осложнения.

Циститы

Бывают неинфекционные и инфекционные **циститы**. Пациенток чаще всего беспокоят частое, болезненное мочеиспускание, боли внизу живота.

Лечение

Неинфекционный цистит

Коррекция водного режима (пить не менее 2 л жидкости в день).

Отказ от продуктов, оказывающих раздражающее действие на мочевой пузырь (кофеин, алкоголь, газированные напитки, продукты с повышенной кислотностью).

Спазмолитики (папаверин, дротаверин).

Трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин).

Анальгетики: комплексные препараты, содержащие метамизол натрия и спазмолитики.

Антигистаминные лекарства.

Инфекционный цистит

Принципы ведения пациентов аналогичны с неинфекционным циститом, дополнительно назначаются антибактериальные препараты.

Недержание мочи

Избегать перенапряжения мышц тазового дна (исключить запоры, подъем тяжестей и др.).

Использовать подгузники (специальные прокладки).

Острая задержка мочи

Состояние, при котором опорожнение наполненного мочевого пузыря невозможно. Необходима катетеризация мочевого пузыря, выяснение причины задержки мочи. Если катетеризация невыполнима, проводят наложение эпицистостомы.

Список литературы

1. IASP <http://www.iasp-pain.org>.
2. Oscar A.L.C. Cancer Pain: pharmacological, interventional, and palliative approaches // Saunders Elsevier. Philadelphia. USA. 2006. 591 p.
3. Clinical Pain Management. Cancer Pain ed. by Sykes N., Bennett M., Yuan C. 2nd ed. Hodder Arnold, UK London, 2008. 443 p.
4. IASP, Pain: Clinical Updates Vol. XX, Iss. 2 March 2012. Identification and Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Cancer <http://www.iasp-pain.org>.
5. Mercadante S., Portenoy R. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study, Pain 2016. Vol. 12. N. 157. P. 2657–2663. Published online: December 2016, www.painjournalonline.com.
6. Обезболивание при раке и паллиативное лечение: доклад комитета экспертов ВОЗ. Женева, 1992. 76 с. URL: <http://www.who.int/iris/handle/10665/89602>.
7. World Health Organization. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva, WHO, 1996. 70 p.
8. Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain: Evidence-based Recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. P. 58–68.
- Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии
9. American Society of Clinical Oncology 2017. All rights reserved. www.asco.org/chronic-pain-guideline.
10. Клинические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи. 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru>.
11. Lussier D., Portenoy R. Adjuvant analgesic drugs / In: Bruera E., Higginson I., Ripamonti C., von Gunten C. Textbook of palliative medicine. London: Edward Arnold Publishers, 2006. P. 402–414.
12. Новиков Г.А. Основы паллиативной помощи онкологическим больным с хронической болью: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994. 224 с.
13. Абузарова Г.Р. Просидол в лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных: дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 124 с.
14. Инструкция к препарату пропионилфенилэтоксиперидин на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
15. Инструкция к препарату трамадол на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
16. Инструкция к препарату трамадол/парацетамол на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
17. Hans G, Kress MD et al. Tapentadol Prolonged Release for Managing Moderate to Severe, Chronic Malignant Tumor-Related Pain, Pain Physician. 2014. 17. P. 329–343.
18. Инструкция к препарату ТТС фентанила на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
19. Инструкция к препарату морфин сульфат на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
20. Инструкция к препарату таргин (налоксон + оксикодон) на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
21. Инструкция к препарату тапентадол на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
22. Identification and Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Cancer. IASP, Pain: Clinical Updates. 2012. Vol. 20. N. 2. <http://www.iasp-pain.org>.
23. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 version // Eur J of Neurology. 2006. Vol. 13. P. 1153–1169.
24. Finnerup N., Attal N. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2015. P. 162–173.
25. Cramp F., Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012. 11: CD006145.
26. Minton O., Richardson A., Sharpe M. et al. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010. Iss. 7 (7). CD006704.
27. Pachman D.R., Barton D.L., Swetz K.M., Loprinzi C.L. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain // J of Clinical Oncology. 2012. Vol. 30. N. 30. P. 3687–3696.
28. Clinical Resource Efficiency Support Team (CREST). Guidelines for the diagnosis, assessment and management of lymphoedema 2008. Available from: <http://www.gain-ni.org/index.php/audits/guidelines> (accessed 1 January 2014).
29. Paskett E.D., Dean J.A., Oliveri J.M., Harrop J.P. Cancer-related lymphedema risk factors, diagnosis, treatment, and impact: a review // J of Clinical Oncology. 2012. Vol. 30. N. 30. P. 3726–3733.
30. The Royal College of Anaesthetists. Breast Cancer Related Lymphoedema — information for doctors on patients with lymphoedema 2009. Available from: <http://www.rcoa.ac.uk/document-store/breast-cancer-related-lymphoedema-%E2%80%93-information-doctors> (accessed 1 January 2014).
31. Becker G., Daniel Galandib D., Blum H. Malignant ascites: systematic review and guideline for treatment // Eur J of Cancer. 2006. Vol. 42. N. 5. P. 589–597.
32. Keen A., Fitzgerald D., Bryant A., Dickinson H. Management of drainage for malignant ascites in gynaecological cancer // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010. Vol. 20. N. 1. CD007794.
33. White J., Carolan-Rees G. PleurX peritoneal catheter drainage system for vacuum-assisted drainage of treatment-resistant, recurrent malignant ascites: a NICE Medical Technology Guidance // Applied Health Economics and Health Policy. 2012. Vol. 10. N. 5. P. 299–308.
34. Cancer Research UK. Constipation. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/cancerhelp/coping-with-cancer/coping-physically/bowel/> (accessed 1 January 2014).
35. National Institute for Health and Care Excellence. Palliative Cancer Care — Constipation. Available from: <http://cks.nice.org.uk/> (accessed 1 January 2014).
- Раздел III. Частные вопросы онкогинекологии
36. Abbott-Anderson K., Kwekkeboom K. Systematic review of sexual concerns reported by gynaecological cancer survivors // Gynecologic Oncology. 2012. Vol. 124. N. 3. P. 477–489.
37. Baumgart J., Nilsson K., Evers A. et al. Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer // Menopause. 2013. Vol. 20. N. 2. P. 162–118.