

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Эпидемиология

- РШМ – одна из наиболее частых злокачественных опухолей женских половых органов.
 - По данным ВОЗ:
 - ежегодно в мире ршм заболевает около 500 000 женщин (79% из них приходится на развивающиеся страны);
 - ежегодно в мире от ршм умирает более 200 000 женщин.
- В мире ршм занимает 2-е место (после рака молочной железы) в структуре онкологической патологии у женщин.
- В развивающихся странах ршм занимает 1-е место в структуре заболеваемости новообразованиями женских гениталий.

- В России в 2003 г. ршм занимал 6-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями:
 - составляя 5,1% злокачественных новообразований у женщин;
 - за период с 1990 по 2003 г. отмечено снижение частоты ршм в структуре заболеваемости женщин онкологическими новообразованиями с 6,5 до 5,1%. -среди онкогинекологической патологии ршм прочно удерживает 2-е место после рака тела матки;
 - стандартизованный показатель заболеваемости ршм составил 11,5 на 100 000 женщин.
- Смертность от ршм в России составляет 6,3 на 100 000 женщин.
- Доля больных, выявленных при профилактических осмотрах в 2003 г., составила 24,3%.
- На долю преинвазивного ршм приходится около 11% опухолей шейки матки.

- В 2003 г. ршм III-IV стадии диагностирован у 39,7% больных.
- Высоким остается показатель летальности в первый год после установления диагноза (20,9%), что свидетельствует о поздней диагностике ршм и не всегда адекватном лечении.
- Средний возраст больных составляет 54,1 года.
- Число больных в возрасте до 35 лет, по данным разных авторов, составляет 1,6-10%. В последние годы на фоне общего снижения заболеваемости в некоторых странах наблюдается ее рост среди женщин молодого возраста.
- В России у молодых женщин отмечается рост заболеваемости ршм в среднем на 2% в год на фоне ее снижения в остальных возрастных группах.

Этиология и патогенез

- В развитии дисплазии и ршм ведущую роль играют экзогенные факторы.
- До настоящего времени нет данных о том, что существует ли наследственная предрасположенность к ршм.
- Доказано влияние половой жизни женщин на возникновение ршм. Известно, что он практически не встречается у девственниц и монахинь. Факторами риска дисплазии и ршм считаются:
 1. Раннее начало половой жизни;
 2. Ранние первые роды;
 3. Частая смена половых партнеров;
 4. Отказ от использования барьерных контрацептивов.
- Высокая заболеваемость ршм отмечается среди женщин из малообеспеченных слоев населения, особенно в развивающихся странах
- Имеются убедительные данные о повышении риска ршм у курящих женщин.

Вирус папилломы человека

- Неоспоримым этиопатогенетическим фактором развития дисплазии и ршм считается инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека.
- Вирус папилломы человека персистирует в эпителии шейки матки.
- У инфицированных вирусом папилломы человека дисплазия шейки матки возникает в 10 раз чаще, чем у неинфицированных.
- Вирусом папилломы человека обусловлена примерно 90% случаев дисплазии шейки матки.
- В настоящее время идентифицировано более 100 типов вируса папилломы человека, 34 из них поражают аногенитальную область.
- По способности вызывать дисплазию и ршм выделяют:
 1. Высокоонкогенные типы вируса папилломы человека – 16, 18, 31, 33, 48 и 56;
 2. Низкоонкогенные – 6, 11, 42, 43, 44;

- Вирус папилломы человека типов 6 и 11 вызывает остроконечные кондиломы, часто определяется при легкой и умеренной дисплазии, редко – при ршм.
- При ршм чаще всего выявляют вирус папилломы человека типов 16 (50 – 70% больных) и 18 (10 – 20%);
- Большинство исследователей считают, что инфицирования вирусом папилломы человека недостаточно для индукции опухолевого роста. Для этого необходимо одновременное действие факторов, участвующих в регуляции клеточного цикла и дифференцировки клеток.

Дисплазия и преинвазивный ршм

- Понятие «предраковые заболевания шейки матки» появилось в 1947 г. Оно объединило патологию, которая характеризуется атипизмом эпителия шейки матки в отсутствие инвазии и без лечения приводит к развитию рака шейки матки.
- Выделяют три степени тяжести CIN (интраэпителиальная неоплазия шейки матки):
 - CIN I соответствует легкая дисплазия;
 - CIN II соответствует умеренная дисплазия;
 - CIN III объединяет тяжелую дисплазию и рак in situ.

- Хотя в более поздних работах показано, что легкая дисплазия обратима и может разрешаться без лечения, предраковым заболеванием следует считать дисплазию любой степени тяжести.
- Дисплазия – это нарушение дифференцировки клеток. Ее следует отличать от метаплазии, которая характеризуется замещением дифференцированных клеток одного типа дифференцированными клетками другого типа.
- При внутриэпителиальном (преинвазивном) ршм (CIN III) весь пласт эпителия представлен атипичными клетками, однако инвазии подлежащих тканей нет.
- Если при цитологическом исследовании выявлены изменения плоского эпителия высокой степени злокачественности – умеренная или тяжелая дисплазия, рак *in situ*, показаны кольпоскопия, прицельная биопсия и выскабливание канала шейки матки.
- При дисплазии шейки матки выполняют криодеструкцию, лазерную вапоризацию, конизацию, а в последнее время и петлевую электроэксцизию шейки матки.

- Деструкцию проводят, когда очаг поражения и зона превращения полностью расположены на влагалищной части шейки матки и отсутствуют изменения в соскобе из канала шейки матки.
- При наличии нескольких подозрительных участков с диагностической и лечебной целью нередко выполняют конизацию шейки матки.

Клиническая картина ршм

- Существует длительный период (обычно 10-15 лет), в течение которого дисплазия шейки матки трансформируется в преинвазивный, а затем в инвазивный рак.
- В 30% наблюдений отмечается спонтанная регрессия дисплазии и даже иногда рака *in situ*.
- Дисплазия и преинвазивный ршм не имеют патогномоничных клинических проявлений. Их выявляют только при морфологическом исследовании. Рак *in situ* может быть диагностирован при гистологическом исследовании визуально неизмененной шейки матки.

- Ранними проявлениями болезни являются обильные водянистые бели и контактные кровянистые выделения из половых путей.
- У женщин репродуктивного возраста возможны ациклические кровянистые выделения из половых путей, в постменопаузе — периодические или постоянные кровянистые выделения.
- При значительном локорегионарном распространении опухоли больные предъявляют жалобы на боль, дизурию и затруднения при дефекации.
- При небольших некротизированных опухолях выделения из половых путей сопровождаются неприятным запахом.
- В запущенных случаях образуются прямокишечно-влагалищные и мочепузырно-влагалищные свищи, могут пальпироваться метастатически измененные паховые и надключичные лимфатические узлы.

Особенности роста

- Клинические проявления ршм в определенной степени зависят от особенностей роста опухоли.
- Большинство опухолей локализуется на эктоцервиксе, имеет экзофитный рост и достигает значительного объема.
- При эндофитном росте опухоль часто переходит на цервикальный канал, при экзофитном – на влагалище.
- Нередко встречаются опухоли, характеризующиеся смешанной формой роста – экзо- и эндофитный компоненты.
- Как правило, установить первоначальные особенности анатомического роста первичной опухоли удастся только при ршм I стадии.

Метастазирование

- Следует отметить, что для ршм характерно длительное местное или локорегионарное распространение.
- РШМ метастазирует лимфогенно и гематогенно.
- Переход опухоли от местного роста к регионарному распространению прогностически неблагоприятен.
- К сожалению, значительная часть больных ршм при первом обращении к врачу имеют лимфогенные метастазы.
- Лимфогенное метастазирование ршм условно делят на несколько этапов:
 - I этап – наружные, внутренние подвздошные и запирательные лимфатические узлы;
 - II этап – общие подвздошные лимфатические узлы;
 - III этап – поясничные лимфатические узлы;
 - IV этап – лимфатические узлы средостения и надключичных областей.

- При метастатическом поражении тазовых лимфатических узлов могут наблюдаться ретроградные метастазы в паховых лимфатических узлах.
- Ведущим фактором, запускающим лимфогенное метастазирование, является глубина инвазии опухоли:
 - при глубине инвазии до 1 мм метастазов в регионарных лимфатических узлах не бывает;
 - при глубине инвазии до 3 мм (IA1 стадия) лимфогенные метастазы обнаруживаются у 1% больных;
 - при глубине инвазии 3-5 мм (IA2 стадия) частота лимфогенных метастазов составляют 5-8%.
- Гематогенные метастазы ршм в отсутствие лимфогенных встречаются крайне редко.
- Гематогенные метастазы чаще всего отмечаются в легких, печени и костях.
- Метастазы в яичниках встречаются редко.

Диагностика

- Профилактическое обследование женщины включает:
 - гинекологическое исследование;
 - цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса.
- При выявлении предраковой патологии шейки матки дополнительно проводят кольпоскопию, прицельную биопсию всех подозрительных участков и выскабливание цервикального канала.
- Гистологическое исследование препаратов после ножевой биопсии, конизации или ампутации шейки матки.
- После гистологической верификации диагноза инвазивного рака шейки матки проводят следующие исследования с целью определения распространенности опухоли и ее стадии:
 - УЗИ малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства;

- рентгенография грудной клетки;
- цистоскопия;
- ректороманоскопия.

■ При необходимости выполняют:

- КТ или МРТ малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства;
- экскреторную урографию;
- сцинтиграфию почек;
- сцинтиграфию скелета;
- рентгенографию костей;
- ирригоскопию;
- лапароскопию.

Лечение

- Выбор метода лечения ршм определяется индивидуально и зависит от распространенности процесса и тяжести сопутствующей соматической патологии. Возраст больной имеет меньшее значение.
- Традиционными методами лечения ршм являются хирургический, лучевой и их комбинации.
- В настоящее время активно изучаются возможности химио- и химиолучевой терапии.

Микроинвазивный рак

- В 1995 г. Международная федерация гинекологов и акушеров (FIGO) приняла следующее определение микроинвазивного рака шейки матки – опухоль с глубиной инвазии не более 3 мм в отсутствие опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах.
- Диагноз микроинвазивного рака шейки матки устанавливают только при гистологическом исследовании.
- Адекватным объемом хирургического лечения является конизация шейки матки, которая носит в данном случае диагностический и лечебный характер.
- Конизация шейки матки:
 - может быть выполнена с помощью скальпеля, электроножа или луча лазера;
 - ножевая конизация не влияет на состояние краев резекции, поэтому применяется во всех спорных случаях.

- У женщин в пре- или постменопаузе конизацию дополняют раздельным диагностическим выскабливанием матки, у пациенток репродуктивного возраста – выскабливанием цервикального канала.
- Опухолевые эмболы в лимфатических и кровеносных сосудах повышают риск лимфогенного метастазирования.
- Если глубина инвазии опухоли не превышает 3 мм, но обнаруживаются опухолевые эмболы в кровеносных или лимфатических сосудах, больной выполняют модифицированную расширенную экстирпацию матки с придатками (или без придатков) или расширенную трахелэктомию.
- Отдаленные результаты хирургического лечения микроинвазивного рака шейки матки составляют 97-98%.

Инвазивный рак

- При раке шейки матки IA₂ стадии выполняют модифицированную расширенную экстирпацию матки или расширенную трахелэктомию.
- При раке шейки матки IB – IIA стадии выполняют расширенную экстирпацию матки с придатками (или без придатков), которую называют также операцией Вертгейма.

Комбинированное лечение

- Комбинированное лечение, включающее операцию и лучевую терапию в разной последовательности, проводят при раке шейки матки IV – IVA стадии. Некоторые авторы допускают его применение при раке шейки матки IIB стадии.

Предоперационная лучевая терапия

- Предоперационное облучение снижает риск диссеминации опухоли и местных рецидивов заболевания.
- Предоперационная лучевая терапия показана при:
 - ршм IV₂ - IVA стадии;
 - ршм IV₁ клинической стадии при наличии эхографических признаков поражения тазовых лимфатических узлов;
 - ршм IIB стадии при наличии небольшого пришеечного инфильтрата.

Послеоперационная лучевая терапия

- Основная цель – девитализация опухолевых клеток в зоне удаления первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов.
- Послеоперационное облучение проводят:
 - больным, имеющим противопоказания к предоперационной лучевой терапии (беременность, воспалительный процесс или объемные образования придатков матки);
 - при наличии факторов риска:
 1. метастазы в тазовых лимфатических узлах;
 2. глубокая инвазия опухоли;
 3. низкая степень дифференцировки;
 4. патоморфоз I – III степени;
 5. наличие опухолевых эмболов в лимфатических сосудах;

6. поражение параметриев;
7. наличие опухоли в краях резекции;
 - больным ршм начальных клинических стадий, у которых при послеоперационном гистологическом исследовании выявлена более глубокая инвазия, чем предполагалось до операции

Химиотерапия

- В последнее десятилетие активно изучается химиотерапия при местнораспространенном ршм.
- Сложность этой проблемы обусловлена, прежде всего, относительной резистентностью плоскоклеточного рака женских половых органов к большинству имеющихся цитостатиков.
- Эффективность некоторых противоопухолевых средств при ршм составляет:
 - цисплатин – 23%
 - ифосфамид – 22%
 - фторурацил – 20%
 - метотрексат – 18%
 - винкристин – 18%
 - доксорубицин – 17%
 - карбоплатин – 15%
 - циклофосфамид – 15%

- МИТОМИЦИН – 14%

- БЛЕОМИЦИН – 10%

■ Наиболее эффективен цисплатин и на 2-м месте по эффективности ифосфамид.

■ Из новых цитостатиков заслуживают внимания таксаны, иринотекан, винорельбин, гемцитабин.

■ В настоящее время монокимиотерапия при распространенном рШМ практически не применяется. Назначают разные комбинации противоопухолевых средств на основе цисплатина:

- чаще используют двухкомпонентные комбинации:

1. цисплатин + ифосфамид;

2. цисплатин + фторурацил;

- применяют и более сложные лекарственные комбинации, например:

1. цисплатин + вепезид + митоминин (MEP);

2. цисплатин + ифосфамид + фторурацил (PIF);

- в последние годы производные платины комбинируют с новыми цитостатиками:

1. паклитаксел + цисплатин;
2. доцетаксел + карбоплатин;
3. паклитаксел + ифосфамид + цисплатин;
4. иринотекан + цисплатин;
5. гемцитабин + цисплатин.

Химиотерапия и последующее хирургическое лечение

- Клинические исследования по использованию индукционной химиотерапии с последующим хирургическим лечением показали, что уменьшение объема опухоли под воздействием лекарственного лечения позволяет выполнить радикальную операцию у большинства изначально неоперабельных больных.
- Предоперационная химиотерапия не увеличивает число интра- и послеоперационных осложнений.
- Доказано снижение частоты метастазов в лимфатических узлах у больных рШМ после неoadъювантной химиотерапии.

Химиолучевое лечение

- Перспективным подходом к повышению эффективности лечения больных ршм является внедрение в клиническую практику химиотерапии в сочетании с лучевой терапией.
- Подобный подход имеет ряд теоретических обоснований:
 - противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток;
 - противоопухолевые средства обладают цитостатическим эффектом не только в отношении первичной опухоли и регионарных метастазов, но и способны воздействовать на отдаленные метастазы;
 - опухоль может быть более химиочувствительна перед лучевой терапией;
 - уменьшение объема опухоли после химиотерапии может увеличивать эффективность лучевой терапии или способствовать выполнению радикальной операции;

- Использование неoadъювантной химиотерапии снижает риск интраоперационной диссеминации опухолевых клеток.

Спасибо за внимание