

Глава 35

РАК ТЕЛА МАТКИ

35.1 Заболеваемость раком тела матки

35.2 Этиология и патогенез

35.3 Формирование группы риска по развитию рака тела матки

35.4 Классификация рака тела матки

35.5 Клиника рака тела матки

35.6 Диагностика рака тела матки

35.7 Лечение рака тела матки

35.8 Прогноз

35.9 Используемая литература – 22 источника

35.1 Заболеваемость раком тела матки

В последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости раком тела матки. Увеличение средней продолжительности жизни женщин за последние десятилетия, частота урогенитальных нарушений, рост психологических нагрузок способствуют повышению числа гиперпластических процессов, предрака и рака эндометрия.

Если в 1970 году в СССР рак тела матки встречался у 6,4 на 100000 женщин, то заболеваемость выросла в 1980-м до 9,8 на 100000 женщин (Бохман Я.В. 1989). В 2000 году в России этот показатель составил до 12,5 на 100000 женщин (Берштейн Л.М., 2004).

Заболеваемость в возрастном интервале от 40-44 лет до 50-54 лет делает скачок, увеличиваясь примерно в 4 раза, постепенно достигает пика к периоду 60-64 лет, после чего заметно снижается (Чиссов В.И., 2002).

В странах Азии заболеваемость раком тела матки ниже, чем на североамериканском континенте и территории Западной и Северной Европы, и возрастает у иммигрантов китайского и японского происхождения уже в течение нескольких первых десятилетий (Liao С.К., 2002).

Аналогичная тенденция отмечена и в Республике Казахстан. За период с 1979 по 2005 гг. доля рака эндометрия увеличилась в 2,3 раза. В Казахстане у женщин рак тела матки занимает 5-е место по распространенности, уступая лишь раку молочной железы, кожи, шейки матки, желудку и 17-е место среди причин смерти от злокачественных опухолей.

В РК в 2005 году заболеваемость составила $5,7\text{‰}$, смертность – $2,1\text{‰}$. Высокий уровень заболеваемости на 100000 населения зарегистрирован в г. Алматы (8,9), Павлодарской (8,9), Акмолинской (8,7), Карагандинской (8,2), Северо-Казахстанской (8,1), низкий – в Южно-Казахстанской (1,5), Кызылординской (2,0), Мангистауской (3,3) областях.

Среди 857 пациенток раком тела матки удельный вес больных с I-II стадией составил 78,3%, IV стадии – 3,0% (Арзыкулов Ж.А. с соавт., 2006).

Таким образом, частота распространения рака эндометрия и ее динамика в разных странах, а также под влиянием миграционных процессов и возраста указывают на несомненные специфические особенности заболевания и на зависимость его возникновения от комплекса причин эндогенной и экзогенной природы.

35.2 Этиология и патогенез рака тела матки

В патогенезе имеют значение нейро-обменно-эндокринные нарушения и рак эндометрия относится к гормонозависимым опухолям. Часто сочетается с миомой матки, эндометриозом половых органов, гиперплазией ткани яичника.

В результате комплексных исследований была выдвинута и обоснована концепция о двух основных патогенетических вариантах гиперпластических процессов и рака тела матки (Бохман Я.В. 1963, 1979, 1985).

I (гормонозависимый) патогенетический вариант наблюдается у 60-70% больных с атипической гиперплазией и РЭ (высокодифференцированный рак) и характеризуется многообразием и глубиной проявлений хронической гиперэстрогенией в сочетании с нарушениями жирового и углеводного обмена и обладает меньшей злокачественностью. У этих больных обнаруживаются гиперплазия тека-ткани, гормонально-активные опухоли.

II патогенетический вариант отмечен у 30-40% больных, эндокринно-обменные нарушения не выражены, преобладают низко- и умереннодифференцированные формы рака. Опухоль возникает на фоне сочетания фиброза стромы яичников и атрофии эндометрия, с возникновением полипов, атипической гиперплазии и рака. Отмечается высокая потенция к лимфогенному метастазированию. Чувствительность к гормонотерапии этой формы рака эндометрия невысокая и прогноз заболевания сомнителен.

Таблица № 1. Признаки двух основных патогенетических вариантов гиперпластических процессов и рака эндометрия

<i>Признаки</i>	<i>I вариант</i>	<i>II вариант</i>
Менструальная функция	В анамнезе ановуляторные маточные кровотечения	Не нарушена
Детородная функция	Снижена, нередко бесплодие	Не нарушена
Время наступления менопаузы	Часто после 50 лет	Обычно до 50 лет
Тип кольпоцитологической реакции в постменопаузе	Эстрогенный	Атрофический
Состояние яичников	Гиперплазия тека-ткани. Синдром Штейна–Левенталя. Феминизирующие опухоли	Фиброз
Фон эндометрия или произведенные ранее соскобы	Гиперпластические процессы	Атрофия
Состояние миометрия	Фибромиома, внутренний эндометриоз	Без особенностей
Ожирение	Есть	Нет
Гиперлипидемия	Есть	Нет
Сахарный диабет	Есть	Нет
Гипертоническая болезнь	Сочетается с ожирением и/или сахарным диабетом	Отсутствует или не сочетается с ожирением и сахарным диабетом
T-система иммунитета	Без существенных изменений	Иммунодепрессия

Специальные исследования позволили выявить, что при возникновении атипической гиперплазии и рака по I патогенетическому варианту отмечается высокая чувствительность к прогестагенам. И, наконец, удалось показать, что чем больше выражены эндокринно-обменные нарушения (I патогенетический вариант), тем благоприятнее прогноз.

Наиболее детально удалось установить особенности I варианта, тогда как II часто характеризуется отсутствием определенных признаков и поэтому представляется, на первый взгляд анонимным. Если при первом варианте сконцентрированы нарушения репродуктивного и энергетического гомеостаза, что подтверждается эндокринологическими исследованиями – исследование уровня эстрадиола в постменопаузе с высоким постоянством выявляет гиперэстрогению, то при втором варианте гормононезависимым отмечается гипоэстрогения. Рецепторы эстрадиола и прогестерона в клетках РЭ выявляются с большей частотой и концентрацией при I варианте, чем при втором. При втором варианте выражены нарушения в адаптационном гомеостазе, что особенно заметно при анализе проявлений

гиперкортицизма. Закономерное повышение уровня кортизола приводит к выраженной депрессии Т-системы иммунитета. Иммунологические показатели у больных со II вариантом независимо от возраста отмечается значительное снижение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов и их теофиллин-чувствительных форм, что позволяет обозначить этот вариант как инвалютный и иммунодефицитный.

Таким образом, патогенез гиперпластических процессов и рака эндометрия характеризуется сложным взаимодействием локальных и общих системных процессов. Отмеченные выше нарушения гормонального и иммунного статусов усугубляются по мере прогрессирования структурных изменений тканей эндометрия и выражены сильнее при сопутствующей патологии репродуктивной системы и экстрагенитальных заболеваниях.

Суммируя изложенное, можно заключить, что гиперпластические процессы и рак эндометрия являются сложным заболеванием, в патогенез которого вовлечены многие органы и системы организма.

Патологические состояния эндометрия, имеющие значение для онкологической клиники, классифицируются следующим образом (Бохман Я.В. 1985).

I – фоновые процессы: железистая гиперплазия, эндометриальные полипы.

II – предраковое заболевание: атипическая гиперплазия эндометрия.

III – рак: аденокарцинома, аденоакантома, светлоклеточная мезонефроидная аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный рак, недифференцированный рак.

Согласно классификации ВОЗ, аденокарциномы эндометрия, в зависимости от степени гистологической дифференцировки, делят на высокодифференцированные (G_1), умереннодифференцированные, в т.ч. железисто-солидный рак (G_2) и низкодифференцированные (G_3).

35.3 Формирование групп риска по развитию рака эндометрия

Группа риска включает в себя лиц, у которых имеется большая вероятность возникновения злокачественной опухоли при наличии определенных заболеваний и условий (факторов риска). Большинство факторов риска при этой патологии является следствием или одним из звеньев патогенеза этой опухоли.

Факторы риска развития рака эндометрия (I патогенетический вариант):

1. Позднее наступление менопаузы – старше 50 лет.
2. Наличие в анамнезе следующих данных и заболеваний:
 - бесплодие эндокринного генеза или длительный период от последней беременности до климакса;
 - ановуляторные кровотечения;
 - гиперпластические процессы эндометрия или указания на частые выскабливания полости матки;
 - сочетание гиперпластических процессов эндометрия с ожирением и диабетом;
 - синдром поликистозных яичников, болезнь Иценко-Кушинга, гипоталамический нейроэндокринный синдром;
 - феминизирующие опухоли яичников (текомы и гранулезоклеточные). При наличии в анамнезе этих опухолей рак эндометрия зарегистрирован в 15-20% случаев;
 - миома матки. У женщин, имевших в анамнезе миомы матки в период климакса и

менопаузы, рак эндометрия выявлен в 16,3%. Я.В.Бохман и соавт. (1989), развивающуюся или увеличивающуюся миому матки в период менопаузы и постменопаузы, рекомендуют считать маркером злокачественного процесса. В этих случаях риск развития аденокарциномы, по их данным, составил 3,6 балла, саркомы – 2,8 балла;

- лучевая кастрация, которая приводит к гиперплазии стромы яичников, что в дальнейшем может способствовать возникновению РЭ;
- эстрогенный тип кольпоцитогаммы в мено- и постменопаузе;
- кровотечения в период климакса, отсутствие приливов и других климактерических вегето-сосудистых нарушений, а также атрофических изменений вульвы, влагалища, молочных желез при наличии эстрогенного типа мазков в менопаузе;
- заболевания печени, при которых нарушается метаболизм стероидных гормонов;
- длительный прием эстрогенов;
- увеличение массы тела и нарушение липидного обмена (гиперхолестеринемия)
- сахарный диабет, гипертония центрального генеза;
- отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям (близкие родственники больные раком тела матки);
- выраженная андрогенизация в возрасте 60-70 лет.

Факторы риска развития рака эндометрия (II патогенетический вариант):

- нарушение менструальной и половой функций в анамнезе;
- операции по поводу заболеваний яичников;
- хронические стрессовые ситуации;
- гипотиреоз;
- выраженная андрогенизация в менопаузе (гипотиреоз, огрубение голоса, изменение телосложения по андрогенному типу);
- нарушение липидного обмена (гиперхолестеринемия);
- хронические заболевания печени (более 10 лет);
- наличие воспалительно-дегенеративных изменений в эндометрии (по данным гистологического и цитологического исследований);
- семейная предрасположенность к онкозаболеваниям.

Гиперпластические процессы эндометрия

Проблема фоновых и предраковых заболеваний имеет важное медико-биологическое и социально-экономическое значение. Лечение больных с предопухолевыми заболеваниями требует значительно меньше материальных затрат, чем лечение больных со злокачественным процессом.

В 70% случаев раку тела матки предшествуют гиперпластические процессы эндометрия. По данным W.Hanggi, 1996 железисто-кистозная простая гиперплазия перерождается в рак от 1-5%. Частота развития рака эндометрия из предрака, по данным разных авторов, колеблется от 1,57 до 50%.

Согласно классификации ВОЗ (1975) к гиперпластическим процессам эндометрия отнесены железистая гиперплазия (железисто-кистозная и полиповидная форма или полипоз), эндометриальные полипы железистые и железисто-фиброзные), атипическая гиперплазия (аденоматоз, аденоматозный полип), а также рецидивирующая железистая гиперплазия (очаговая, диффузная).

В 1994 году Международным обществом по гинекологической патоморфологии предложена новая классификация гиперплазии эндометрия:

Типичная гиперплазия:

Простая гиперплазия без атипии.

Сложная гиперплазия без атипии (аденоматоз без атипии).

Атипичная гиперплазия:

Простая атипичная гиперплазия.

Сложная атипичная гиперплазия без атипии (аденоматоз с атипией).

Диагностика фоновых и предраковых состояний эндометрия основывается на комплексном обследовании больных в два этапа. На первом этапе в женской консультации должен проводиться скрининг больных от здоровых, на втором этапе обследования применяются методы углубленного обследования.

Для скрининга фоновых и предраковых состояний эндометрия на первом этапе применяется ультразвуковое исследование с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков и цитологическое исследование эндометриальных аспиратов.

Ультразвуковое обследование органов малого таза с использованием современных аппаратов позволяет установить параметры первичного опухолевого очага и получить данные о состоянии эндометрия, придатков матки, взаимоотношений органов малого таза с другими анатомическими структурами. Точность установления диагноза при патологии эндометрия достаточно высока. При диффузной гиперплазии достоверность составляет 90,9%, при полипозе – 80,3%, при раке тела матки – от 75% до 79%. (Медведев М.В. и соавт. 1995 г.). При патологии эндометрия особое внимание уделяется изучению срединного маточного эха (М-эхо), т.е. его толщины, которая является отражением состояния функционального слоя матки (эндометрия); М-эхо имеет характерные особенности для каждого дня менструального цикла.

Ультразвуковые критерии скрининга при патологических процессах эндометрия опираются на следующие принципы:

- 1) в репродуктивном и перименопаузальном периодах исследование должно выполняться в ранней 1-ой фазе менструального цикла;
- 2) срединные маточные структуры (М-эхо) “нормального” эндометрия не должны превышать 6 мм;
- 3) в постменопаузе основной ультразвуковой признак атрофии соответствует толщине срединных маточных структур, не превышающих 4 мм.

Цитологическое исследование аспиратов из полости матки, благодаря своей простоте, доступности, относительной безопасности, возможности многократного повторения, могло бы широко использоваться в поликлинических условиях.

Целесообразно проводить у женщин, не предъявляющих жалоб гинекологического характера, но относящихся к группе риска по заболеванию раком эндометрия. Применение цитологического метода диагностики патологических состояний эндометрия показало его высокую (от 75 до 94%) эффективность. У менструирующих женщин аспират из полости матки берут для исследования на 25-26 день менструального цикла, у женщин пременопаузального возраста, не имеющих регулярного цикла, – не ранее чем через 25-30 дней после кровянистых выделений.

Пучковым Ю.Т. и соавт. (1984) предложена онкоцитологическая классификация предрака и рака эндометрия. Согласно этой классификации возможны варианты цитологических заключений:

- железистая гиперплазия эндометрия;
- пролиферация эпителия без атипии;

- атипическая железистая гиперплазия эндометрия;
- атипическая гиперплазия эндометрия с переходом в рак.

Получение вышеуказанного цитологического заключения обязывает врача провести углубленное обследование, которое предусматривает госпитализацию в стационар.

Практика последних лет показывает значительную диагностическую ценность гистероскопии всех патологических изменений в полости матки. Этот метод позволяет не только осмотреть полость матки изнутри, выявить расположение опухоли в матке, определить степень ее распространения по полости матки, но также произвести прицельную биопсию опухоли. Гистероскопия позволяет визуализировать патологические изменения эндометрия, определять их характер и контролировать качество диагностического выскабливания с прицельным удалением полипов, остатков гиперплазированного эндометрия и биопсии подлежащего миометрия. Панорамная гистероскопия обеспечивает прямой осмотр всей полости матки и помогает установить топографическую связь выявленных аномалий в отношении всего эндометрия, помогает дифференцировать субмукозные фибромы, полипы и региональные утолщения эндометрия, дает возможность оценить сосудистый рисунок.

Опыт применения гистероскопии у больных с гиперпластическими процессами, предраком и раком тела матки показал высокую эффективность и надежность, особенно в выявлении начальных форм рака эндометрия до 94,4%. Постепенно данный метод занял ведущую роль, сместив в диагностическом арсенале гистеросальпингографию на второй план.

Диагностическое выскабливание слизистой матки должно проводиться тщательным образом, так как неполное удаление гиперплазированного эндометрия и полипов может послужить причиной возобновления кровотечения и быть неправильно расценено как рецидив патологического процесса или отсутствие эффекта от проводимого гормонального лечения. Гистологическое исследование материала, полученного при выскабливании, является обязательным.

Патогенетическая терапия проводится с учетом многочисленных факторов – возраста больной, причин гиперплазии и характера этой патологии, клинических проявлений, противопоказаний к тому или иному методу лечения, переносимости лечебных препаратов, сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний. Оптимальное лечение больных должно предусматривать как комплекс воздействий на эндометрий, так и меры, направленные на устранение ановуляции, а также на нормализацию массы тела и нарушенных метаболических показателей (компенсация сахарного диабета, снижение повышенного уровня липидов крови).

Больные репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами обычно обращаются за помощью в женскую консультацию, где длительное время наблюдаются с диагнозами дисфункция яичников, поликистоз яичников и др. Основными клиническими проявлениями, приводящими молодых женщин к врачу, являются первичное бесплодие (48,3%), позднее наступление менархе (12%), частые ациклические выделения из половых путей типа гиперполименореи (11,7%). Большое число женщин (37%), страдающих раком тела матки, в том числе женщины молодого возраста, имеют определенный симптомокомплекс эндокринно-обменных нарушений, клинически проявляющихся в признаках хронической гиперэстрогении, в ожирении, сахарном диабете и пр. Основным симптомом, заставляющим врача заподозрить гиперпластические процессы или рак эндометрия, является маточное кровотечение.

В репродуктивном периоде – терапия направлена на устранение ановуляции и достижение циклической секреторной трансформации эндометрия. На первом этапе производится раздельное диагностическое выскабливание полости матки. При получении гистологического заключения – простая гиперплазия без атипии проводится гормонотерапия с использованием эстроген-гестагенных препаратов (одно- или двухфазных контрацептивов) или гестагенов (норколут, 17-ОПК, дюфастон и др.). Эстроген-гестагенных препаратов применяют с 5-го по 25-й день цикла в течение 3-4 мес. Гестагены (норколут, дюфастон) назначают по 10-20 мг/сут в течение 14 дней во 2 фазу цикла в течение 3-х месяцев. При наличии гистологического заключения – сложная гиперплазия эндометрия без атипии – эстроген-гестагенные препараты применяют с 5-го по 25-й день цикла в течение 6-8 мес., гестагены назначают по 10-20 мг/сут в течение 14 дней во 2 фазу цикла в течение 6 месяцев при сложной гиперплазии без атипии.

У женщин молодого возраста, которые отказываются от хирургического гемостаза, возможна остановка кровотечения путем введения эстрогенов и прогестеронов. ОК (оральные контрацептивы) по 4-6 таблеток в день, кровотечение останавливают в течение 48-72 часов, после чего дозу постепенно уменьшают до одной таблетки в день, и лечение продолжают 21 день, считая от первого дня гемостаза. Как правило, менструалоподобная реакция продолжается 5-6 дней. При достижении положительного эффекта лечение продолжают по 21-дневной схеме (с 5-го по 25-й день цикла) тем же препаратом последующие 3-4 месяца.

У больных, которым противопоказано введение эстрогенов, остановку кровотечения можно достигнуть путем введения гестагенов (норстероидного ряда), а также добавить введение андрогенов. В фазе кровотечения назначают 10 мг в день на протяжении 8-10 дней. На фоне приема препарата кровотечение ослабевает и прекращается. В случае положительного эффекта менструалоподобная реакция обычно наступает через 1-2 дня после отмены препарата. Последующие проведения 3-4 лечебных курсов заключаются в вечернем пероральном приеме одной таблетки (5 мг) с 16-го по 25-й дни условного цикла. ОПК (оксипрогестерон капронат) по 250 мг внутримышечно ежедневно в течение 3-8 дней до полной остановки кровотечения. Медроксипрогестерона ацетат (МПА) по 30 мг в день внутрь до полной остановки кровотечения, после чего по 10-5 мг в день для компенсации анемии и поддержания аменореи.

2-ой этап состоит в формировании правильного менструального цикла. Проводится от 3 до 6 циклов лечения, которое рассчитано на восстановление овуляции и правильного ритма цикла. В менопаузе (с 46 лет и до наступления менопаузы) задача лечения заключается не только в прекращении кровотечений и создании двух- или однофазного цикла (с помощью СПП), но и нормализации состояния эндометрия. Женщинам до 46 лет с относительно регулярными менструациями назначают препараты норстероидного ряда в суточной дозе 5-10 мг с 16-25 день менструального цикла в течение 6 месяцев, возможно применение ОПК по 125 мг на 14, 19, 23-й день м.ц. в течение 4-6 мес. Остановка кровотечения – оксипрогестерона капронат (ОПК) по 500 мг 2 раза в неделю внутримышечно до полной остановки кровотечения, после чего по 250 мг в неделю в течение 3 месяцев, норколут, МПА по 15-30 мг в день постоянно в течение 3 месяцев. В ряде случаев возможно назначение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов.

У женщин от 46 до 50 лет гормонотерапия проводится гестагенами по 250 мг два раза в неделю в непрерывном режиме 4-6 мес. или норстероидами (суточная доза

препарата 15-30 мг в течении трех месяцев). При положительном эффекте, подтвержденном гистологически, через 3 месяца от начала лечения дозы снижают наполовину и лечение продолжают до 6 месяцев.

Женщинам старше 50 лет назначают андрогенные препараты в течение 3-4 месяцев по 1мл один раз в месяц.

В постменопаузе лечение направлено на достижение стойкой аменореи и атрофии эндометрия.

Лечение при гиперпластических процессах в эндометрии прогестагенами хорошо переносится больными даже при высоких дозах. Может отмечаться небольшое увеличение массы тела в первые недели лечения, что связано с задержкой жидкости. Назначение небольших доз мочегонных средств в случае необходимости позволяет значительно уменьшить это побочное действие.

При получении гистологического заключения о наличии в соскобе из полости матки аденоматоза, атипической гиперплазии эндометрия, аденоматозного полипа лечение больных репродуктивного возраста проводится в два этапа.

17-ОПК по 500 мг 3 раза в неделю через день в течение двух месяцев. Диагностическое выскабливание полости матки повторное. При отсутствии эффекта – хирургическое лечение. При отсутствии явлений атипии в повторном гистологическом исследовании – продолжение гормонотерапии – 17-ОПК по 500 мг внутримышечно два раза в неделю в течение 2 месяцев, затем 2 месяца ОПК по 500 мг в/м один раз в неделю. Всего на курс больные получают 23-28 грамм 17- ОПК.

В настоящее время при гормонотерапии атипической гиперплазии эндометрия используют агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов (золадекс, диферелин).

Механизм действия аналогов ГнРГ (гонадотропный ризлинг-гармон) достаточно хорошо изучен. Их воздействие ведет к блокаде секреции гонадотропинов в гипофизе, которую называют “селективной медикаментозной гипофизэктомией”. Результатом этого влияния является состояние “медикаментозной кастрации или овариэктомии”, заключающееся в торможении секреции половых стероидных гормонов в яичниках. Это блокада временная, обратимая и сопровождается аменореей, которую принято называть “медикаментозная псевдоменопауза”. Использование аналогов ГнРГ можно расценивать как новую эру в лечении многих гормоночувствительных заболеваний репродуктивной системы, таких как эндометриоз, миома матки, яичниковая гиперандрогения, тяжелые формы предменструального синдрома.

Развитие в гинекологической практике эндоскопических методов лечения внутриматочной патологии обусловило расширение показаний к проведению *органосохраняющих операций* на матке. Это в свою очередь позволило не только значительно снизить частоту радикальных операций, но избежать осложнений, связанных с чревосечением и длительным интубационным наркозом, также обеспечить более благоприятное течение послеоперационного периода. В настоящее время одним из прогрессивных методов лечения предрака эндометрия, при не заинтересованности пациентки в сохранении менструальной и репродуктивной функций, а также при отсутствии эффекта от гормональной терапии или наличии абсолютных противопоказаний к последней, является гистерорезектоскопия с аблацией эндометрия. Под термином “абляция эндометрия” подразумевается любой вид деструкции эндометрия с полным уничтожением его базального слоя, осуществляемый в условиях электрохирургической гистерорезекции коагуляцией эндометрия на глубину 3-4 мм или петлевой резекцией эндо- и миометрия на ту же глубину.

Показания к оперативному лечению больных с гиперплазиями и предраками эндометрия:

- в репродуктивном периоде – атипическая аденоматозная гиперплазия эндометрия при отсутствии эффекта от консервативной терапии в течение 3 месяцев;
- простая атипическая и аденоматозная неатипическая гиперплазия при неэффективности терапии – через 6 месяцев.

В климактерическом периоде – аденоматозная атипическая гиперплазия – при установлении диагноза:

- простая атипическая и аденоматозная неатипическая гиперплазия – при отсутствии эффекта от консервативной терапии в течение 3 мес.

Общий план лечения больных с атипической железистой гиперплазией эндометрия в зависимости от возраста и состояния менструальной функции

Этап лечения	Возрастной период		
	Репродуктивный	Пременопаузальный	Постменопаузальный
Первый	ОПК в течение 6 мес. Курсовая доза 24-28 г	ОПК в течение 6 мес. Курсовая доза 24-28 г	ОПК в течение 6 мес. Курсовая доза 24-28 г
	При отсутствии клинического и/или морфологического эффекта гормонотерапии после 2 мес. лечения (12-15 г ОПК) показано хирургическое лечение (экстирпация матки). При устранении атипической гиперплазии и прекращении кровотечений приступают ко второму этапу лечения.		
Второй	Стероидные противозачаточные препараты в циклическом режиме – 6 циклов, затем кломифен – 6 циклов	У больных в возрасте 41-49 лет стероидные противозачаточные, 6-8 циклов. У больных старше 50 лет-андролены: метилтестостерон, 20 мг в день в течение 2 мес.	Андрогены: метилтестостерон, 20 мг в день, 2 мес. или тестэнат, 100 мг, в/м 2 раза в неделю в течении 2 мес.

35.4 Классификация рака тела матки (Минздрав СССР, 1985)

0 стадия – преинвазивная карцинома (атипическая железистая гиперплазия).

I стадия – опухоль ограничена телом матки, регионарные метастазы не определяются.

Ia стадия – опухоль ограничена эндометрием.

Iб стадия – инвазия в миометрий до 1 см.

Iв стадия – инвазия в миометрий более 1 см, но нет прорастания серозной оболочки.

II стадия – опухоль поражает тело и шейку матки, регионарные метастазы не определяются.

III стадия – опухоль распространяется за пределы матки, но не за пределы малого таза.

III “а” стадия – опухоль инфильтрирует серозную оболочку матки и/или имеются метастазы в придатках матки и/или в регионарных лимфатических узлах таза.

III “б” стадия – опухоль инфильтрирует клетчатку таза и/или имеются метастазы во влагалище.

IV стадия – опухоль распространяется за пределы малого таза и/или имеется прорастание мочевого пузыря и/или прямой кишки.

IV “а” стадия – опухоль прорастает мочевой пузырь и/или прямую кишку.

IV “б” стадия – опухоль любой степени местного и регионарного распространения с определяемыми отдаленными метастазами.

Международная клиническая классификация рака тела матки по системе TNM и FIGO (1997)

TNM	FIGO	Объем поражения
T ₀		Первичная опухоль не определяется.
Tis	0	Преинвазивная карцинома.
T ₁	1	Опухоль ограничена телом матки
T _{1a}	1a	Полость матки не более 8 см в длину
T _{1б}	1б	Полость матки более 8 см в длину
T ₂	2	Опухоль распространяется на шейку, но не за пределы матки
T ₃	3	Опухоль распространяется за пределы матки, но остается в пределах малого таза
T ₄	4a	Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря, прямой кишки и/или выходит за пределы малого таза

N – регионарные лимфатические узлы:

N _x	Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
N ₀	Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов
N ₁	Метастазы в регионарных лимфатических узлах

M – отдаленные метастазы:

M _x	Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M ₀	Нет признаков метастазов
M ₁	Имеются отдельные метастазы

G – гистологическая дифференцировка:

G ₁	Высокая степень дифференцировки.
G ₂	Средняя степень дифференцировки.
G ₃₋₄	Низкая степень дифференцировки.

Группировка по стадиям:

Стадия 0	Tis	N ₀	M ₀
Стадия 1А	T _{1a}	N ₀	M ₀
Стадия 1Б	T _{1б}	N ₀	M ₀
Стадия 2	T ₂	N ₀	M ₀
Стадия 3	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	Любая N	M ₀
Стадия 4А	T ₄	Любая N	M ₀
Стадия 4Б	Любая T	Любая N	M ₁

35.5 Клиника рака тела матки

Основной симптом рака тела матки – маточные ациклические кровотечения, меноррагии или менометроррагии, кровянистые выделения, возникающие в менопаузе и периодически повторяющиеся после физического напряжения, дефекации, тряской езды и т. д., а позднее принимающие постоянный сукровичный характер, встречается в 95-98% случаев. Появление обильных серозных белей у женщин пожилого возраста без сопутствующих воспалительных заболеваний матки, придатков, влагалища или шейки матки почти патогномично для рака тела матки.

Менее постоянны боли, которые отмечаются при стенозе шейного канала, вследствие скопления выделений в полости матки. В далеко зашедших случаях болевой синдром обусловлен компрессией и воспалением запирающего или седалищного нервов, лимфогенными метастазами или инфильтратами.

Характерно для этих больных ожирение, редко похудание, диабет (старческий или гипотизарный) и гипертензия, как сопутствующие процессы. При прорастании опухоли в мочевой пузырь или в прямую кишку отмечается нарушение функции смежных органов.

Преобладающим типом метастазирования РТМ является лимфогенный: вначале образуются метастазы в лимфатических узлах таза – наружных и внутренних подвздошных, запирающих, затем раковые клетки попадают в поясничные, реже в паховые лимфатические узлы и в отдаленные органы. Для рака эндометрия характерна ортодоксальность метастазирования: последовательность и этапность поражения регионарных и отдаленных лимфатических коллекторов и присоединение потом гематогенного распространения.

Этапы клинического течения РТМ

I этап – период от возникновения инвазивного рака до момента его глубокого проникновения в миометрий, что характеризуется прогрессией первичной опухоли и постепенной потери морфологического сходства с эндометрием путем снижения дифференцировки клеток.

II этап – характеризуется местно-регионарным распространением. Следствием глубокого прорастания опухоли в миометрий является разрушение мышечного и субсерозного лимфатических сплетений, что приводит к увеличению частоты образования метастазов в лимфатических узлах таза.

III этап – диссеминация процесса: прорастание опухоли за серозную оболочку, образование регионарных метастазов и лимфогенная, гематогенная, имплантационная диссеминация.

Варианты клинического течения рака эндометрия

1. Медленное, сравнительно благоприятное клиническое течение. У больных выражены симптомы гиперэстрогении и нарушений обмена жиров и углеводов. Отмечаются маточные кровотечения, обусловленные гиперпластическими процессами. Гистологически – высокодифференцированный рак с поверхностной инвазией в миометрий. Лимфогенные метастазы отсутствуют.

2. Неблагоприятное клиническое течение: эндокринно-обменные нарушения выражены нечетко или отсутствуют, длительность симптомов заболевания невелика, дифференцировка опухоли снижена, глубокая инвазия в миометрий, метастазы в лимфоузлах таза. При переходе опухоли на шейный канал происходит дальнейшая инфильтрация связочно-аппарата матки и клетчатки параметриев, возможно метастазирование во влагалище.

3. “Острое”, крайне неблагоприятное клиническое течение. Характерны неблагоприятные факторы для прогрессии опухоли: низкая дифференцировка опухоли, интенсивный инвазивный рост, метастазы в подвздошных и поясничных лимфатических узлах, при прорастании серозной оболочки – метастазы по париетальной брюшине, в большой сальник, асцит.

Клинически рак тела имеет, в основном, экзофитную форму, при инвазии рака в миометрий – эндофитную.

35.6 Диагностика рака тела матки

С целью определения патогенетического варианта заболевания из анамнестических данных больных раком эндометрия следует уточнить состояние менструальной (время наступления первой менструации, длительность репродуктивного периода, наличие ациклических маточных кровотечений, особенности течения климакса и наступления менопаузы) и генеративной функций – количество и масса тела родившихся детей. Большое значение имеет выявление обменных нарушений – ожирения и сахарного диабета.

В связи с высокой информативностью и простотой применяется цитологическое исследование аспирата эндометрия. Чувствительность цитологического метода выявления РЭ – 92,1%, специфичность – 99%, а предсказуемое значение – 83,3%.

МНИИОИ им. Герцена (1975) предложил 5 типов мазков аспирата из полости матки для диагностики рака:

I тип – цитограмма без особенностей. В мазках неизмененные эпителиальные клетки плоского многослойного или железистого эпителия.

II тип – а) лейкоплакия; б) эктопия; в) полип; г) воспаление.

III тип – дисплазия: легкая, умеренная, тяжелая.

IV тип – подозрение на рак эндометрия:

а) в мазках опухолевых клеток мало, они не имеют резко выраженных критериев злокачественности;

б) опухолевые клетки с выраженными дистрофическими изменениями.

V тип – раковые клетки.

• *Раздельное диагностическое выскабливание* из полости матки и цервикального канала под контролем гистероскопии. Соскоб целесообразно получить из участков, где чаще возникают предопухолевые процессы: область наружного и внутреннего зева, а также трубные углы.

• *Гистероскопия и гистерография* для уточнения особенностей опухоли: локализации и протяженности опухоли, дает также представление о глубине прорастания опухоли в миометрий. Гистероскопия успешно решает задачи дифференциальной и топической диагностики, дает возможность проведения прицельной биопсии для выявления морфологической структуры, а также степени дифференцировки опухоли. В сочетании с клиническими и морфологическими данными гистероскопия и гистерография позволяют уточнить особенности местного распространения опухоли для выбора метода лечения. При проведении лучевого или гормонального лечения РЭ эти методы позволяют оценить динамику регрессии опухоли и уточняют клиническую ситуацию после ее завершения.

• *Ультразвуковое исследование.*

Точность ультразвуковой диагностики составляет 70%, выявляя раковый процесс при диаметре опухоли 1 см. УЗИ позволяет исключить метастазы в придатках матки и первично множественные опухоли в яичниках (В.Н.Демидов, Б.И.Зыкин, 1990).

Характерные признаки рака тела матки при УЗИ:

- неоднородность внутренней структуры образования;
- неровность контуров;
- более высокая эхогенность по сравнению с мышцей матки;
- большие размеры матки;
- несколько повышенная звукопроводимость;
- увеличение размеров, отмечаемое при динамическом наблюдении;
- при наличии некроза опухоли – образование полостей различных размеров с неровными контурами;
- отсутствие четкого изображения контуров матки вследствие перехода опухолевого процесса на смежные органы.

Л.А.Аштрафян и соавт. (1996) считают, что если в период менопаузы толщина эндометрий превышает 12 мм, то злокачественный процесс эндометрия диагностируется в 97,6% случаев, что позволяет ограничиться только аспирационной биопсией.

• *Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)* позволяет определить точную локализацию процесса, глубину инвазии в миометрий и выделить первую стадию заболевания. КТ и МРТ более информативны в определении распространенности процесса за пределы матки, выявлении метастазов в придатках матки и первично множественных опухолей яичников.

• Для выявления отдаленных метастазов рекомендуется проводить рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковую томографию органов брюшной полости и забрюшинных узлов (Харитонов Т.В. 1996).

35.7 Лечение рака тела матки

Выбор метода лечения зависит от стадии процесса, локализации опухоли в матке, гистологической структуры, возраста и особенностей организма больной (Харитонов Т.В. 1996). Важным фактором при выборе метода лечения являются состояние иммунологической системы организма и ряд биологических особенностей опухоли: дифференцировка опухоли, степень лимфоидной инфильтрации вокруг опухоли и в регионарных лимфатических узлах, состояние клеточного иммунитета, которые определяют степень злокачественности процесса (Бохман Я.В. 1989).

*Лечение рака тела матки согласно
рекомендации РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН*

1. При **I стадии** заболевания при высокодифференцированных опухолях, ограниченных верхней половиной матки, поверхностной инвазией – экстирпация матки с придатками.

При умеренно- и низкодифференцированных опухолях, при локализации в нижней трети или поражении всей полости матки, при глубокой инвазии миометрия – экстирпация матки с придатками с лимфаденэктомией подвздошных узлов с последующей гормональной терапией прогестинами: 17-ОПК, депостат, фарлутан, провера, депо-провера в сочетании с антиэстрогенами (тамоксифен, фаристон) в течение от 3-х месяцев до 2-3-х лет.

При глубокой инвазии процесса в миометрий и/или низкой дифференцировке опухоли, и/или метастазах в лимфатические узлы, рекомендуется послеоперационная дистанционная лучевая терапия (равномерное облучение малого таза в СОД 44-

46 Гр. в сочетании с внутриволостным облучением в СОД 21-24 Гр.). Общая СОД доводится до 65-70 Гр.

При общих противопоказаниях применяется сочетанная лучевая терапия в полном объеме. Гормонотерапия, в качестве самостоятельного метода применяется при наличии противопоказаний к операции и лучевому лечению.

2. При **II стадии** рекомендуется комбинированное, сочетанное лучевое и комплексное лечение.

Хирургическое вмешательство выполняется в объеме расширенной экстирпации матки с придатками (как при раке шейки матки) с последующей лучевой терапией: облучение малого таза (40-50 Гр.) и по показаниям (глубокая инвазия, низкодифференцированный рак) дополнительно – эндовагинальное облучение (24-27 Гр.). Общая СОД доводится до 70-75 Гр.

При противопоказаниях к операции – сочетанная лучевая терапия в полном объеме на фоне гормонотерапии.

3. При **III стадии** заболевания – комбинированное, сочетанное лучевое или комплексное лечение. Хирургическое вмешательство выполняется в объеме экстирпации матки с придатками и лимфаденэктомия с последующим лучевым (равномерное облучение малого таза 46-50 Гр. и эндовагинальная гамма-терапия 25-30 Гр.) и гормональное лечение.

При наличии метастазов в придатках матки – производится экстирпация матки с придатками, подвздошная лимфаденэктомия, резекция большого сальника с последующей лучевой, химиогормонотерапией. Адьювантная химиотерапия должна проводиться при раке яичников не менее 3-4-х курсов с интервалом в 4 недели.

При противопоказаниях к операции – лучевое лечение в полном объеме и гормонотерапия. По показаниям (при кровотечении из матки) и при резорбции параметральных инфильтратов считается допустимым выполнение операции в объеме – экстирпация матки с придатками.

4. При **IV стадии** возможно проведение паллиативного дистанционного облучения в сочетании с гормоно-химиотерапией или симптоматическое лечение.

Хирургическое лечение

Хирургический метод традиционно является основой лечения больных раком тела матки. Хирургические вмешательства выполняются как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. Первым этапом лечения больных раком тела матки является экстрафасциальная экстирпация матки с придатками. При переходе опухоли на шейку матки, метастазах в яичники, других признаках диссеминации, размерах опухоли более 2 см, инвазии миометрия более чем на половину его толщины, низкодифференцированной аденокарциноме, папиллярном серозном, светлоклеточном или плоскоклеточном раке мы считаем целесообразным селективное удаление тазовых и поясничных лимфатических узлов. Это вмешательство позволяет уточнить морфологическую стадию рака тела матки и более точно планировать дальнейшее лечение.

Оперативный доступ должен позволять провести полноценную ревизию брюшной полости и малого таза, и при необходимости лимфаденэктомию. Чаще всего производят нижнесрединную лапаротомию, но возможно и нижние поперечные разрезы с пересечением прямых мышц живота (по Мейлэрду) или их отсечение от лобковых костей (по Черни). По вскрытию брюшной полости делают смывы с брюшины поддиаф-

рагмальной области, боковых каналов и малого таза. Для смыва с каждой области берут 50 мл физиологического раствора. Затем проводят ревизию брюшной полости и малого таза, тщательно осматривают и пальпируют диафрагму, печень, большой сальник, тазовые и поясничные лимфоузлы. Осматривают серозную оболочку матки. Производят биопсию из обнаруженных объемных образований.

После ревизии производят экстирпацию матки с придатками. Верхнюю треть влагалища не удаляют. Затем открывают забрюшинное пространство, осматривают и пальпируют лимфоузлы, производят биопсию всех измененных лимфоузлов. Сразу после удаления их вскрывают полость матки. При осмотре определяют размеры опухоли, глубину инвазии миометрия, уточняют переход опухоли на шейку матки. Учитывая операционные находки и результаты предоперационной аспирационной биопсии, решают, нужно ли производить селективную забрюшинную лимфаденэктомию. Удаленную матку с придатками и лимфоузлами направляют в отделение патологической анатомии, где проводят гистологическое исследование, определяют содержание рецепторов эстрагенов и прогестеронов в опухоли, выполняют проточную цитофлюориметрию.

Если необходима биопсия или удаление поясничных лимфоузлов, разрез тазовой брюшины продолжают вдоль общих подвздошных сосудов на дистальный отдел аорты. Селективная забрюшинная лимфаденэктомия включает удаление клетчатки вдоль нижней полой вены, отдельных лимфоузлов вдоль проксимального отдела общих подвздошных сосудов, средней трети наружных подвздошных сосудов и вдоль запирающих сосудов выше и ниже запирающего нерва. При высоком риске диссеминации по брюшине, в первую очередь при метастазах в яичники, а также при папиллярном серозном раке выполняют резекцию или удаление большого сальника.

Лапароскопические операции. В 1992 г. появилось первое сообщение о лапароскопических операциях при РТМ. Большой была выполнена так называемая лапароскопически – ассистированная экстирпация матки с придатками и биопсия забрюшинных лимфатических узлов. По данным литературы, количество удаленных лимфатических узлов при лапароскопических операциях и операциях абдоминальным доступом не различается. При лапароскопически – ассистированных операциях ниже частота осложнений и меньше длительность пребывания в стационаре. Однако осложнения после лапароскопически – ассистированных операций обычно тяжелее, чем после абдоминальной экстирпации матки. При лапароскопически – ассистированной экстирпации матки выполняют мобилизацию круглых связок и связок подвешивающих яичники (воронко-тазовых связок) и иногда лигированных маточных артерий. Все последующие этапы экстирпации матки проводят влагалищным доступом. Достаточно хорошо отработана техника лапароскопической тазовой и поясничной лимфаденэктомии.

Лучевая терапия

В настоящее время при раке тела матки ранних стадий чаще всего применяется комбинированное лечение – операция с последующей лучевой терапией. У 5-15% больных операций из-за тяжелых сопутствующих заболеваний невозможна. Это, как правило, очень пожилые больные с выраженным ожирением, тяжелым сахарным диабетом, артериальной гипертонией и другими сердечно – сосудистыми заболеваниями легких и почек.

Роль внутриполостной лучевой терапии в лечении рака тела матки общепризнанна. Для послеоперационной внутриполостной лучевой терапии обычно применяют коль-

постаты, с помощью которых к верхней трети влагалища подводится доза 60-70 Гр. В настоящее время некоторые клиники стали проводить амбулаторную внутривлагалищную лучевую терапию с высокой скоростью подведения дозы (HDR – high – dose rate). Для этого используют специальные аппараты, позволяющие безопасно вводить радиоактивные источники в заранее помещенный во влагалище аппликатор. Осложнения редки. В постменопаузе и при нерегулярной половой жизни возможны стеноз влагалища и диспареуния. Внутривлагалищная лучевая терапия без дистанционной обычно проводится при I морфологической стадии высоко – или умереннодифференцированного рака тела матки с глубокой инвазией миометрия менее чем на половину его толщины, при низкодифференцированных опухолях в отсутствие инвазии, а также некоторым больным со II A морфологической стадией.

Дистанционная лучевая терапия снижает риск прогрессирования после экстирпации матки с придатками у части больных раком тела матки. К ним относятся прежде всего больные с переходом опухоли на шейку матки, инфильтратами в параметрии, метастазами в лимфоузлах и яичники, а также больные с I клинической стадией, у которых риск метастазов в лимфоузлы высокий: при низкодифференцированных опухолях с инвазией любой глубины, высоко – и умереннодифференцированных опухолях с инвазией миометрия более чем на половину его толщины, умереннодифференцированных опухолях диаметром более 2 см., а также при наличии опухолевых эмболов в лимфотических щелях независимо от степени дифференцировки опухоли.

Дистанционная лучевая терапия на область малого таза обычно проводится в суммарной очаговой дозе 45-50 Гр. (разовая очаговая доза 2 Гр., 5 сеансов в неделю). Поле должно захватывать верхнюю половину влагалища внизу, нижней край тела позвонка L4 сверху, а латерально выступать на 1 см за границы тазовых костей. Самые частые осложнения дистанционной лучевой терапии – боль в животе и понос, реже наблюдается желудочно-кишечные кровотечения, проктит, свищи, кишечная непроходимость. При лучевом цистите возможны гематурия, учащенное и болезненное мочеиспускание, свищи. Частота осложнений достигает 25-40%. Тяжелые осложнения, требующие хирургического лечения, наблюдается у 1,5-3% больных.

Дистанционная лучевая терапия на область малого таза снижает частоту прогрессирования и увеличивает 5-летнюю выживаемость при низкодифференцированном раке тела матки с глубокой инвазией миометрия, а также при переходе опухоли на шейку матки, инфильтратах в параметрии, метастазах в яичники и тазовые лимфоузлы в отсутствие отдаленных метастазов.

Дистанционная лучевая терапия на область поясничных лимфоузлов. При гистологическом подтверждении наличия метастазов в поясничных лимфоузлах больным раком тела матки проводится дистанционная лучевая терапия на эту область. Суммарная очаговая доза не должна превышать 45-50 Гр. Дистанционная лучевая терапия на область поясничных лимфоузлов при наличии метастазов в них повышает выживаемость больных раком тела матки

Облучение живота и малого таза. Облучение живота и малого таза проводится больным раком тела матки III-IV стадии, а также при папиллярном серозном раке и карциносаркоме матки, поскольку при этих опухолях высок риск наличия метастазов в верхнем этаже брюшной полости. Рекомендованная суммарная очаговая доза 30 Гр. (20 сеансов по 1,5 Гр.) с скранизацией почек после достижения дозы 15-20 Гр. Дополнительно больные получают 15 Гр. на область поясничных лимфоузлов и 20 Гр.

на область малого таза. Среди осложнений лучевого лечения по данной схеме следует отметить тошноту, рвоту, понос, которые могут заставить прервать лечение, но обычно не столь выражены, чтобы прекращать его. Возможна умеренная лейкопения. Поздние осложнения, главным образом, хроническая диарея и тонкокишечная непроходимость, наблюдается в 5-10% случаев.

Химиотерапия

Химиотерапия ранее применялась у больных раком тела матки с паллиативной целью, когда были исчерпаны другие возможности лечения. Рекомендуются следующие препараты: циклофосфан, адриамицин, фторурацил, цисплатин, винкристин и их сочетания.

В последние годы, учитывая пониженную чувствительность низкодифференцированной аденокарциномы к лучевой и гормонотерапии, разработаны методы химиотерапии.

Применение неоадьювантных курсов внутриаартериальной полихимиотерапии дает возможность селективному воздействию на патологический очаг, что вызывает максимальное накопление цитостатиков в опухоли и, тем самым, позволяет реализовать в полной мере цитолитический эффект проводимой химиотерапии.

Наиболее эффективны доксорубин, цисплатин и карбоплатин. Доксорубин в дозе 50-60 мг/м² в/в каждые 3 нед. вызывает полную или частичную ремиссию у 19-38% больных, цисплатин в дозе 350-400 мг/м² в/в каждые 4 нед. – у 29%. Эффективны также алкилирующие средства: циклофосфамид, мелфалан, фторурацил и алтретамин. При их использовании в большинстве случаев удается достигнуть только частичной ремиссии продолжительностью не более на 3-6 мес. Медиана продолжительности жизни больных, как правило, составляет 4-8 мес.

Гормонотерапия рака тела матки

Для лечения рака тела матки рекомендуются следующие гормональные препараты: 17-ОПК, Провера (дезроксипрогестерон ацетат), депостат, тамоксифен и другие.

Гормональная терапия рака эндометрия имеет следующие показания:

1. Начальная стадия заболевания, при наличии противопоказаний к хирургическому лечению в возрасте мено- и постменопаузы.
2. Генерализация процесса после хирургического лечения.
3. Как дополнительная терапия при хирургической и лучевой терапии.
4. Для предоперационной подготовки больных.
5. Как самостоятельное лечение при начальных формах высокодифференцированной аденокарциномы у молодых женщин.

При назначении гормональных препаратов необходимо исходить из чувствительности опухоли к тому или другому препарату. Известно, что рак эндометрия и его метастазы в 30-40% случаев чувствительны к прогестинам. Исходя из этого, для правильного подбора гормонотерапии З.В.Кузьмина и соавт. (1984) считают необходимым определять гормоночувствительность опухоли, изучая цитоплазматические рецепторы к эстрогенам и прогестерону. При отсутствии возможности определения концентрации рецепторов в опухоли гормонотерапию считают целесообразным назначать больным с высокой или умеренной степенью дифференцировки опухоли.

17-ОПК – препарат, обладающий противоопухолевым действием: угнетает синтез ДНК в клетках опухоли (цитоплазма подвергается вакуолизации) и эстрогенную функцию коры надпочечников. В механизме действия прогестинов существенное значение имеет их локальный антиэстрогенный эффект на опухоль, они уменьшают количество эстрогенов, связанных ядерными рецепторами местно, а также снижают уровень гонадотропинов (Дильман В.М. 1983)

Механизм лечебного действия прогестинов (17-ОПК и др.) заключается в повышении степени дифференцировки опухоли, нередко восстанавливаются физиологические структуры нормального эндометрия. Прогестины индуцируют и ускоряют секреторные процессы в раковых клетках эндометрия, вызывают их созревание, затем метаплазию, атрофию и гибель клеток (Bontes J., 1981).

При неблагоприятных прогностических факторах (проращение опухолью серозной оболочки матки, перехода процесса на шейку матки, метастазах в придатках или лимфоузлах) гормонотерапия проводится не менее 3х лет с назначением 17-ОПК:

по 1 грамму в/м 3 раза в неделю – 3 месяца;

по 500 мг 2 раза в неделю – 3 месяца;

по 500 мг 1 раз в неделю – 3 месяца.

Затем, постепенно снижая дозу, лечение проводят до 3-х лет в сочетании с тамоксифеном по 40 мг ежедневно 2-3 месяца, затем по 20 мг.

Депо-провера назначается по 500 мг 2 раза в неделю – 6 месяцев, 500 мг 1 раз в месяц до 3-х лет в сочетании с тамоксифеном.

Лучшие результаты получены у больных с высокодифференцированным и зрелым железистым раком, при метастазах в легкие и кости в сочетании с ожирением и сахарным диабетом.

Бохман Я.В. (1989) считает целесообразным назначение 17 – ОПК по 250 мг ежедневно в течение 2-х месяцев. При клиническом эффекте – через день в течение 4-х месяцев, а затем по 500 мг 1 раз в неделю.

Тамоксифен (нолвадекс) – антиэстрогенный препарат. Механизм действия связан с конкурентными взаимоотношениями с эстрогенами на уровне рецепторов клетки (рецепторов эстрадиола), стимулирует рецепторы прогестерона и повышает активность естественных киллеров, блокирует синтез факторов роста в эндометрии. Рекомендуются при гиперплазии эндометрия, мастопатии, раке эндометрия и др. патологии.

Заместительная гормональная терапия

Большинство больных раком эндометрия старше 50-60 лет, однако, 25% больных – пременопаузального возраста, а 5% – моложе 40 лет. Выполнение операции в объеме пангистерэктомии и радиотерапии гарантирует высокий показатель общей выживаемости (выше 85%). Такого рода лечение у пациенток пременопаузального возраста может быть причиной их инвалидизации из-за возникающих явлений хирургической менопаузы. В гинекологической практике в настоящее время широко используется заместительная эстрогенная терапия пациенткам с хирургической менопаузой. Заместительную гормональную терапию эстрагенами желательно проводить больным, излеченным от рака тела матки, поскольку многие из них страдают от последствий овариэктомии: вазомоторных нарушений, сухости влагалища, диспареунии, остеопороз и ИБС.

Американская коллегия акушеров и гинекологов рекомендует назначать ЗГТ (заместительная гормонотерапия) эстрогенами женщинам, лечившимся по поводу рака тела матки, по тем же, показаниям, что всем остальным. При этом рекомендует тщательно оценить риск прогрессирования злокачественной опухоли. Больная должна знать о пользе и риске заместительной гормональной терапии. Ее обычно начинают через 1-3 года после окончания лечения, то есть по завершении периода, в течение которого чаще всего и возникает прогрессирование. До этого для уменьшения приливов назначают прогестагены (медроксипрогестерон, 10 мг в сутки внутрь или 150 мг в/м каждые 3 месяца) или негормональные препараты, например, клонидин или белладонну / фенобарбитал/, эрготамин.

При гормонотерапии диспансеризация проводится в течение 5 лет. Обязательным является обследование через каждые 3-4 месяца: цитология аспирата из полости матки, биопсия эндометрия 1 раз в год, гистероскопия, УЗИ и др. методы.

Лечение рецидивов и метастазов рака тела матки

1) При рецидивах во влагалище после хирургического лечения – сочетанная лучевая терапия (дистанционная и внутриволостная) в сочетании с гормонотерапией в больших дозах. 17-ОПК или Депо-провера в сочетании с тамоксифеном. В первые три месяца доза 17-ОПК или Депо-провера до 3,5 г в неделю. При получении эффекта доза постепенно снижается. Тамоксифен по 20 мг. Лечение пожизненное.

2) При местных рецидивах РТМ или метастазах в придатках матки после лучевого лечения – экстирпация матки с придатками и по показаниям резекция большого сальника с последующей гормоно-химиотерапией.

3) Регионарные метастазы после лечения первичной опухоли подлежат лучевой терапии с учетом ранее примененных доз на фоне гормонотерапии. В отдельных случаях допустима лимфаденэктомия.

4) При метастазах в легкие – гормонотерапия в течение длительного времени.

Сочетанное лучевое лечение рака тела матки состоит из внутриволостного введения радиоактивных препаратов с дополнительным дистанционным облучением малого таза.

Внутриволостное облучение проводится на аппаратах с автоматизированной подачей источников (Агат-ВУ, АГАТ-В, Селектрон с микроселектроном).

Дистанционное облучение осуществляется на ускорителях электронов или гамма-терапевтических установках, также как и рака шейки матки. Суммарные очаговые дозы в контрольных точках составляют: точка А – 60-80 Гр. (точка А – в области парацервикального треугольника на расстоянии 2 см от оси матки и соответствует области пересечения а. uterinae и мочеочника), точка В – 50-60 Гр. (точка В – на том же уровне, но на расстоянии 5 см от оси таза), при этом доза на эндометрий составляет 100 Гр. и более.

35.8 Прогноз

Прогноз при раке тела матки и выживаемость больных определяются главным образом клинической стадией заболевания. Однако существует целый ряд других прогностических факторов. Это степень дифференцировки и гистологический тип опухоли, глубина инвазии миометрия, возраст, а также наличие метастазов.

Пятилетняя выживаемость при всех стадиях составляет 73%, в том числе 82% при I и 65% при II % стадии. Пятилетняя выживаемость при I морфологической стадии рака тела матки колеблется от 96% при высокодифференцированных опухолях до 73% при низкодифференцированных. По данным E.Pettersson 5-летняя выживаемость при I стадии составляет 82%, при II стадии – 65%, при III – 44%, при IV стадии – 15%.

35.9 Использованная литература

1. Абдрахманов Ж.Н., Позднякова А.П., Филиппенко В.И. и др. Состояние онкологической помощи населению Республики Казахстан в 1983-1997 гг. Алматы, 1998.
2. Арзыкулов Ж.А. Сейтказина Г.Д., Махатаева А.Ж. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2005 год. Алматы, 2006, с. 55.
3. Аштрафьян Л.А., Харченко Н.В., Гулиева Л.А и др.// Материалы 1 съезда гинекологов стран СНГ. – М., 1996, Часть II.
4. Берштейн Л.Ю. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция? Практическая онкология. Т.5, № 1, 2004.
5. Бохман Я. В. Руководство по гинекологической онкологии. – Л.: Медицина, 1989, 463 с.
6. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л: Медицина, 1989, с. 275-364
7. Бохман Я.В. с соавт. Лекции по онкогинекологии. Ташкент: Медицина. – 1985.
8. Бохман Я.В., Вишневский А.С. Два патогенетических варианта рака тела матки. // Акушерство и гинекология, 1984, № 4, с. 84-86.
9. Демидов В.Н., Зыкин Б.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. – М., 1999, 224 с.
10. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. – Л.: Медицина, 1983.
11. Онкогинекология (руководство для врачей) под редакцией З.Ш.Гилязутдиновой. М., “МЕД-пресс”, 2000, с. 113-134.
12. Савельева Г.М., Серов В.Н. Предрак эндометрия. – М.: Медицина, 1986.
13. Саркисов С.Э. Хирургическая эндоскопия в гинекологии: Автореф. доктор. диссерт. – М.: 1999.
14. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Гистерорезектоскопия. – М.: 1997.
15. Харитоновна Т.В. Опухоли женских половых органов. Справочник по онкологии. – М., 1996, с. 367-389.
16. Чарквиани Т.Л. Оптимальные методы лечения рака тела матки I стадии и его выбора.// Дисс... доктор. М., 1991.
17. Чиссов В.И., Старинский В.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. Герцена, 2002, 264 с.
18. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer/Ed by F. Pettersson et. al. - Stockholm, 1985. -Vol. 19. -1988. -Vol. 20.
19. Bonte J., Jde P., Lillet G., Wynants P. // Gynecol. Oncol. - 1981. - Vol.11. - P. 140-161.
20. Donnez J., Schindler A.E., Walliwienner D., Andebert A. Fibroids: management and treatment \\\ GnRH Analogues. The State of The Art. \\\ Eds. Lunefeld B., Inslar V. - Panhtenon: Publishing Group, 1996.-P.123-128.
21. Liao C.K., Rosenblatt K.A., Scwartz S.M., Weiss N.S. Endometrial cancer in Asian migrants to the United States and their descendants // Cancer Causes Control. – 2003. – Vol. 14. – P. 357 – 360.
22. Lunefeld B., Inslar V. GnRH Analogues. The State of The Art.- Panhtenon: Publishing Group, 1996. -P. 123-128.