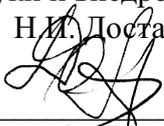


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

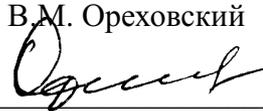
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО
Начальник отдела
науки и внедрения
Н.И. Доста



23 сентября 1998 г.

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель
министра здравоохранения
В.М. Ореховский



25 сентября 1998 г.

Регистрационный № 87-9807

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ШЕЙКИ МАТКИ**

Минск 1998

Учреждение-разработчик: НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

Авторы: д-р мед. наук, проф. Е.Е. Вишневская, С.Е. Шелкович

Рецензент: д-р мед. наук, проф. Н.И. Крутилина

Освещены вопросы, касающиеся клиники и диагностики аденокарциномы шейки матки. Показаны причины выявления данного вида рака в далеко зашедшей стадии у значительного числа больных и возможности ранней диагностики. Описаны методы комбинированного лечения, даны обоснования по использованию наиболее оптимальных из них.

Методические рекомендации предназначены для врачей-онкогинекологов и акушеров-гинекологов.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Рак шейки матки — наиболее часто встречающаяся форма гинекологического рака. Исходным пунктом для его развития является эпи-дермальный или же мюллеров эпителий. В связи с этим правомочно делить рак шейки матки по генетическому признаку на 2 группы: рак эпидермального происхождения и рак из мюллерова эпителия. Построенная на этом принципе классификация предусматривает следующие морфологические разновидности злокачественных опухолей указанной локализации:

1. Рак из эпидермального эпителия — плоскоклеточный рак

- а) ороговевающий,
- б) неороговевающий,
- в) низкодифференцированный.

2. Рак из мюллерова эпителия — аденокарцинома:

- а) высокодифференцированная,
- б, в) умеренно- и низкодифференцированная,
- г) железисто-солидная,
- д) светлоклеточная.

Морфологически рак шейки матки чаще имеет плоскоклеточную структуру. Аденокарцинома составляет 4–10% всех видов рака данной локализации. Тем не менее в последние годы отмечается рост показателя заболеваемости аденокарциномой шейки матки (АКШМ) по сравнению с плоскоклеточным раком. Согласно последним данным, частота заболеваемости этой опухолью возросла с 5% до 15%, а по сообщениям отдельных авторов — до 25% (Korhonen, 1980; Shingleton, 1981; Weess, 1986; Вишневская Е.Е., Шелкович С.Е., 1987).

Возможно, в связи с редкостью АКШМ вопросы, касающиеся особенностей клиники, диагностики и лечения этой опухоли, в литературе комплексно не обсуждались. Их изучение актуально, поскольку предусматривает изыскание путей распознавания опухоли на ранней стадии и улучшения методов лечения. Указанные аспекты положены в основу методических рекомендаций «Особенности клинического течения, диагностики и лечения аденокарциномы шейки матки».

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ЛОКАЛИЗАЦИИ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ

Наиболее постоянными клиническими проявлениями АКШМ являются патологические выделения из влагалища. Ведущий симптом заболевания — кровомазание в виде меноррагии. Часто этот признак расценивается больными как функциональное нарушение менструального цикла. При этом не учитывается, что кровянистые выделения у большинства страдающих АКШМ наблюдаются при поражении верхних отделов надвлагалищной части шейки матки, имеющих богатое кровоснабжение. Видимых изменений на ее влагалищной части может и не быть.

По мере прогрессирования опухоли характер симптомов меняется: возникают постоянные боли, нарастает их интенсивность, принимают затяжной характер кровянистые выделения из влагалища. Длительность клинических проявлений заболевания у 55,0% больных АКШМ до установления диагноза превышает 5 мес. (Вишневская Е.Е., 1987).

Одна из причин диагностических ошибок в распознавании АКШМ на ранних стадиях, отмечаемых у 32,0% больных, обусловлена недостаточно отчетливым представлением врачей о клинических проявлениях данного новообразования, визуально не определяемого ввиду его преимущественно эндоцервикальной локализации. Ошибочно назначается противовоспалительная и кровоостанавливающая терапия до тех пор, пока симптомы рака не становятся очевидными.

Проведенные специальные исследования (Вишневская Е.Е., Шелкович С.Е., 1987) показали, что основной опухолевый очаг адено-карциномы на влагалищной части шейки матки регистрируется у 17,6% больных, в канале шейки матки — у 80,0%, на шейке и в канале — у 2,4%. При поражении канала шейки матки процесс чаще возникает в его среднем и верхнем отделах.

У 46% больных АКШМ в опухолевый процесс вовлекается тело матки, у 6,0% — яичники, у 3,5% — влагалище. Тело матки чаще поражается при возникновении опухоли в верхних и средних отделах шейки. Метастазы в подвздошных лимфатических узлах обнаруживаются в 16,1% случаев.

Важно подчеркнуть то обстоятельство, что изменения в эндоцервиксе у 8,0–10,0% больных распознаются только после визуального осмотра и морфологического исследования удаленного при хирургическом вмешательстве препарата. Первоначальной же локализацией опухоли в подобных наблюдениях ошибочно считается тело матки. Из-за неточности в определении локализации первичного очага в практике допускаются ошибки, касающиеся выбора адекватного объема хирургического вмешательства.

Изучение особенностей клинического течения, местного и регионарного распространения аденогенного рака шейки матки дает основание считать, что преимущественно эндоцервикальная его локализация и своеобразие роста опухоли затрудняют своевременную диагностику заболевания и обуславливают прорастание опухоли в окружающие органы и ткани к моменту его распознавания. У значительной части больных при этом в процесс вовлекаются эндометрий, регионарный лимфатический аппарат и яичники, что имеет важное значение для составления оптимальной схемы их обследования.

ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

Обследование больных с подозрением на АКШМ должно быть комплексным с применением ряда клинико-лабораторных и инструментальных методов.

Отсутствие патогномичных для ранних стадий указанного рака жалоб, а также при этом бессимптомное течение заболевания более чем у 70% больных с начальной стадией указывают на необходимость выявления опухоли только активным путем. Углубленному обследованию подлежат обратившиеся в женскую консультацию

с жалобами на бели, атипические кровянистые выделения из влагалища, зуд, боли внизу живота, в пояснице и паховых зонах.

Выявление визуальных изменений на шейке матки либо в области наружного зева в виде полипов, а также наличие атипии во влагалищных мазках даже при отсутствии подобных изменений на шейке матки должны служить поводом к проведению тщательного обследования с целью обнаружения или исключения АКШМ.

Диагностика начинается с опроса больной. При изучении анамнеза необходимо обращать внимание на длительность существования на шейке матки патологических процессов типа полипов, на методы лечения, проводившегося в прошлом. Длительное существование или рецидивирующее течение пролиферативных процессов может косвенно свидетельствовать о возможном развитии опухоли.

При осмотре в зеркалах у большей части больных АКШМ видимых изменений не обнаруживается. Пальпаторно уплотнение шейки матки определяется лишь у 45% пациенток при значительном местном распространении процесса.

Вторым этапом углубленного обследования является выполнение расширенной кольпоскопии, при которой шейку матки изучают в условиях 10–15-кратного увеличения после обработки 3%-м раствором уксусной кислоты. Кольпоскопия позволяет выявить очаг поражения на влагалищной части шейки матки, его границы, наличие и степень выраженности атипических элементов. Чрезвычайно важная роль принадлежит кольпоскопии в выборе места для забора цитологического и биопсийного материала.

При АКШМ более чем у 50% больных кольпоскопически определяется картина так называемого высокоатипического эпителия — папиллярная зона трансформации. Наличие атипического эпителия в виде полей и папиллярной зоны, дисплазии, предопухоловой зоны трансформации также не исключает существования АКШМ.

Цитологический метод исследования имеет важное значение в определении степени анаплазии клеточных элементов. Забор материала необходимо осуществлять с влагалищной части шейки матки, но в особенности из цервикального канала. Информативность цитологического исследования существенно повышается в случае прицельного забора материала после кольпоскопии.

При аденогенном раке шейки матки более чем у 70% больных цитологически определяются раковые клетки с признаками атипии (дисплазии). Вместе с тем, при существовании небольших очагов опухоли на фоне эпидермизирующихся эндоцервикозов или дисплазии забор материала может быть осуществлен из участков, расположенных вблизи опухоли. В этих случаях цитологически может быть дано ложноотрицательное заключение. Об этом следует помнить и знать, что негативные цитологические данные не исключают наличия АКШМ.

Важная роль в распознавании патологии эндоцервикса принадлежит эндоскопическим и рентгенологическим методам. С помощью цервикогистероскопии возможны топическая диагностика поражения и прицельный забор материала для гистологического исследования.

Цервикогистерография легко выполнима как в стационаре, так и амбулаторных условиях. Рентгенологически удается выявить полипы или гиперплазию слизистой эндоцервикса, на фоне которых возможен процесс малигнизации. Диагностический кюретаж, выполняемый с учетом рентгенологических данных, является

целенаправленным, за счет чего повышается эффективность морфологического исследования. Цервикогистерография по глубоким законтурным теням или большим дефектам наполнения позволяет заподозрить инвазивную форму аденогенного рака цервикального канала.

Гистологический метод — основополагающий в диагностике АКШМ. Его информативность повышается с помощью предшествующих эндоскопических, цитологического и рентгенологического исследований.

Каждой больной выполняются прицельная биопсия и выскабливание слизистой цервикального канала. Для получения биоптата недопустимо применение конхотома, разминающего и деформирующего ткани, а также электропетли, при использовании которой происходит коагуляция нижних слоев препарата, что не позволяет определить наличие и глубину инвазии опухоли. При заборе материала необходимо осуществлять его с подлежащими тканями ножевым способом. В случаях кровоточивости на шейку матки накладывают 1–2 кетгутовых шва.

Адекватно полученные и интерпретированные материалы прицельных биопсий и соскобов позволяют поставить диагноз АКШМ при ее наличии почти у всех обследуемых пациенток.

У ряда больных преимущественно пожилого возраста с атрофическими изменениями половых органов не всегда удается определить глубину инвазии опухоли по материалам прицельных биопсий и соскобов, а диагностическая конизация технически не выполнима. В подобных клинических ситуациях диагноз АКШМ может быть поставлен лишь на основании исследования серийно-ступенчатых срезов, полученных из удаленного органа при гистерэктомии.

Учитывая довольно высокую частоту вовлечения в опухолевый процесс эндометрия при АКШМ, определенную роль в обследовании таких больных следует отводить гистероскопии. При этом методе уточняются протяженность поражения цервикального канала и возможное вовлечение эндометрия, что при выборе наиболее рационального метода лечения и проведении внутривлагалищного облучения имеет несомненно важное значение.

Обязательно использование у больных АКШМ ультразвукового исследования органов малого таза. УЗИ дает возможности оценить метастатическое поражение яичников и в ряде случаев глубину инвазии опухоли, что позволяет адекватно прогнозировать исход болезни.

К методам исследования больных раком шейки матки аденогенной структуры относится прямая нижняя контрастная лимфография. Вместе с тем необходимы четкие показания и индивидуализированный подход к ее применению у больных в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний, локализации и анатомических форм опухоли.

В целях определения степени распространенности опухолевого процесса целесообразна, по показаниям, экскреторная урография, компьютерная томография, тазовая ангиография и др.

Комплексное обследование женщин с атипическими изменениями во влагалищных мазках, фоновыми и предопухолевыми заболеваниями шейки матки, а также углубленное обследование больных с различными жалобами позволяет активно выявить рак на ранней стадии и провести своевременное адекватное лечение.

ОБОСНОВАНИЯ К УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ШЕЙКИ МАТКИ

Эффективность лечения АКШМ в литературе освещена недостаточно и по вопросу применения лучевого, хирургического или комбинированного метода нет единства мнений. Многие клиницисты отрицают целесообразность использования у таких больных сочетанной лучевой терапии, считая аденокарциному радиорезистентной опухолью, другие же допускают ее применение, объясняя неудовлетворительные результаты запущенностью процесса к моменту установления диагноза. В этом аспекте оценка результатов сочетанного лучевого лечения АКШМ, основанная на изучении показателей выживаемости больных, подвергшихся этому виду лечения в НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, имеет клинический интерес.

Сочетанное лучевое лечение включало использование дистанционной и внутрисполостной гамма-терапии. Внутрисполостное облучение проводили по принципу последовательного ручного введения эндостатов и источников излучения низкой активности либо последовательного автоматического введения эндостатов и источников излучения высокой активности.

Критерием эффективности лучевого лечения считали показатель пятилетней выживаемости больных. У пациенток с АКШМ I стадии он составил 75%, II — 63%, III — 37,5%, IV — 0. В целом по группе он был равен 53%. Основная причина неудовлетворительных результатов была обусловлена особенностями местного распространения опухоли к началу использования лучевых воздействий, характеризующимися высокой частотой поражения нижнего сегмента матки, яичников и значительной глубиной прорастания опухоли в эндометрий. В подобной клинической ситуации проведение лучевой терапии по радикальной программе невозможно, так как необходимая для разрушения опухоли доза намного превосходит толерантность здоровых органов и тканей, что чревато тяжелыми лучевыми повреждениями. Поэтому и в настоящее время, когда методы лучевой терапии усовершенствованы за счет клинического применения новой радиотерапевтической аппаратуры и новых источников излучения, по своей эффективности во многом превосходящих ранее используемые, предпочтение в лечении операбельных форм АКШМ у больных с отсутствием общесоматических противопоказаний должно отдаваться комбинированному методу.

Метод комбинированного лечения АКШМ в институте до начала наших разработок включал на I этапе операцию в объеме простой либо расширенной гистерэктомии по Вертгейму, на II — дистанционное облучение малого таза. Анализ его результатов показал, что у части больных неудачи были связаны с рецидивами заболевания в культе влагалища. Локализация таких рецидивов отмечена в 9,8% случаев. Эти результаты давали основание считать, что уменьшение местных рецидивов опухоли у больных АКШМ может быть достигнуто за счет повышения абластичности хирургического вмешательства, что возможно при применении предоперационного облучения.

Применение лучевой терапии перед операцией базируется на возможности снижения степени злокачественности первичной опухоли за счет гибели ее низкодифференцированных элементов и вероятности

девитализации опухолевых клеток в зоне операции. Назначение предоперационного облучения основывается на лучшем снабжении опухолевых клеток кислородом и большей их радиочувствительности до операции, чем после вмешательства. Используемая до операции лучевая терапия позволяет значительно снизить биологическую потенцию опухолевых клеток к метастазированию и уменьшить их имплантационную способность, что уменьшает опасность диссеминации новообразовательного процесса во время хирургического вмешательства.

Принимая во внимание накопленный клинический опыт использования комбинированного метода с предоперационным внутриполостным облучением у больных эпидермоидным раком шейки матки, свидетельствующий о возможном снижении при этом локальных рецидивов, мы в качестве метода предоперационного облучения АКШМ также избрали внутриполостной. Его назначение оправданно в связи с большим, чем при применении дистанционного облучения, повреждающим действием на опухоль и меньшим негативным влиянием на органы и ткани, находящиеся в непосредственной близости к шейке матки и вынужденно попадающие в зону лучевого воздействия. Работ об использовании комбинированного лечения АКШМ, при котором сочетается предоперационное внутриполостное облучение, операция и послеоперационное дистанционное облучение малого таза, в литературе не имеется, и исследования по оценке эффективности его применения были предметом нашего научного поиска, основанного на анализе материалов лечения 105 больных АКШМ. Полученные результаты позволили рекомендовать метод для широкого внедрения в клиническую практику.

МЕТОДИКА КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ВНУТРИПОЛОСТНОЙ ГАММА-ТЕРАПИИ

Предлагается два варианта комбинированного лечения АКШМ с применением предоперационной внутриполостной лучевой терапии в режиме крупного фракционирования дозы. Общими для обоих вариантов облучения являются введение и фиксация метрокольпостата, рентгенологический контроль за размещением лечебных эндостатов, топометрия, дозиметрическое планирование сеанса облучения и расчет поглощенных доз в опухоли. В то же время длительность сеанса облучения, его разовые и суммарные дозы, объемы и сроки хирургических вмешательств после внутриполостной гамма-терапии и продолжительность всего периода облучения для больных АКШМ I и II стадий являются различными.

У больных с I стадией АКШМ (T1bN0M0) в предоперационном периоде используют однократный сеанс облучения дозой 13,5 Гр, рассчитанной на кардинальные точки малого таза. Хирургическое вмешательство при этом варианте лечения осуществляют непосредственно после внутриполостной гамма-терапии либо на следующий день. Через 14 дней после операции проводят наружное облучение с помощью аппаратов дистанционной гамма-терапии статическим способом с надлобкового и ягодично-крестцового полей. Ежедневная очаговая доза составляет 2 Гр, суммарная — 30 Гр. Первые 10 Гр выполняют с блоком, остальные 20 Гр — с открытых полей.

У больных АКШМ II стадии (T2N0M0) предоперационное внутри-полостное облучение проводят на шланговом гамма-терапевтическом аппарате АГАТ-В или АГАТ-ВУ разовой дозой 10 Гр, суммарной — 20 Гр,

рассчитывая дозы на кардинальные точки малого таза (А). Продолжительность каждого сеанса лечения определяют на основании учета активности радионуклидов. Интервал между сеансами облучения составляет 7 дней, от момента завершения облучения до проведения операции — 3–5 дней. Протяженный срок предоперационного облучения при АКШМ II стадии, составляющий в целом 10–12 дней, необходим с целью резорбции опухолевых параметральных и парацервикальных инфильтратов, лимитирующих возможность радикального хирургического вмешательства. По истечении 14 дней после хирургического вмешательства проводят дистанционную гамма-терапию на область малого таза в дозе 40 Гр. Первые 20 Гр подводят с использованием экранирующих блоков, остальные 20 Гр — с двух открытых противоположных полей.

Расширенную экстирпацию матки с придатками по Вертгейму или тотальную гистерэктомию без лимфаденэктомии после внутриволостной гамма-терапии на аппарате АГАТ-В или АГАТ-ВУ в дозе 13,5 Гр или 20 Гр выполняют по тем же принципам, что и при чисто хирургическом методе. Подход к выбору объема операции независимо от варианта предоперационного облучения осуществляют дифференцированно, основываясь на оценке общесоматического состояния больных.

Показания к лечению

Комбинированный метод, включающий предоперационную внутриволостную гамма-терапию в крупнофракционированном режиме, операцию и послеоперационное дистанционное облучение, показан операбельным по общесоматическому состоянию больным АКШМ I и II стадий (T1bN0M0–T2N0M0) при морфологической верификации диагноза. Главным условием его проведения является удовлетворительное общее состояние больных, во всех случаях соответствующее критерию оценки в пределах 0–1 по шкале ВОЗ (см. Приложение).

Оптимальным объемом вмешательства является операция Вертгейма. Однако у больных пожилого возраста или при наличии сахарного диабета, отеков нижних конечностей, обусловленных лимфовеностазом либо тромбозом венозной системы, допустима тотальная гистерэктомия без лимфаденэктомии.

Противопоказания к лечению

Наличие противопоказаний к комбинированному лечению АКШМ в рекомендуемом варианте исключает применение как операции, так и внутриволостного облучения.

Противопоказанием к операции является сердечно-сосудистая, легочная, почечная, печеночная недостаточность, а к проведению внутриволостной гамма-терапии — рубцовая или опухолевая обтурация цервикального канала, топографо-анатомические особенности внутренних половых органов, наличие микробной или грибковой инфекции во влагалище, воспаления мочевого пузыря, ректиты, опасность кровотечения из распадающейся опухоли.

Эффективность лечения

Оценка результатов разработанного варианта комбинированного лечения позволила установить, что показатель 5-летней безрецидивной выживаемости больных АКШМ I стадии, лечившихся комбинированным методом с

облучением до операции, составил $95,7 \pm 3,0\%$, с операцией на первом этапе лечения — $61,9 \pm 10,6\%$. При II стадии он оказался соответственно равным $72,2 \pm 7,5\%$ и $60,9 \pm 10,2\%$. По сравнению с применением на I этапе операции, при комбинированном лечении с предоперационной внутритростной гамма-терапией частота локальных влагалищных рецидивов опухоли уменьшилась в 9,8 раз. Среди больных АКШМ, у которых процесс на диагностическом этапе был расценен как II стадия, а реально оказалась III стадия в связи с метастатическим поражением подвздошных лимфатических узлов, улучшения результатов лечения при применении дооперационного облучения не достигнуто. Для этой категории больных показаны иные пути усовершенствования лечения.

При использовании комбинированного метода с дооперационной внутритростной гамма-терапией у больных АКШМ существенно не меняются условия операции и у большинства из них в обычные сроки наступает гранулирование влагалищной операционной раны. Частота тромбозов, циститов, пиелитов, пневмоний и других послеоперационных осложнений не превышает таковую, наблюдаемую у больных, не подвергшихся дооперационному облучению. Лечение их проводят по общепринятым методикам.

После завершения лечения с целью выявления возможного возникновения рецидивов и метастазов опухоли контроль за больной ведут в течение 5 лет. На первом году наблюдения осмотры проводят каждые 2 мес., на втором — каждые 3–4 мес., а с 3-го года — один раз в 6 мес. В процессе обследования осуществляют осмотр влагалища в зеркалах, бимануальную пальпацию и рентгенологическое исследование грудной клетки не менее одного раза в год. В процессе явки на контроль выполняются общий анализ мочи и крови, цитологическое исследование мазков из культы влагалища. В случае жалоб на дизурию или желудочно-кишечные расстройства проводят цистоскопию, УЗИ мочевого пузыря, ректоскопию. При выявлении рецидивов или метастазов опухоли больных переводят на индивидуальные схемы лечения.

Приложение

Оценка общего состояния больной по шкале ВОЗ

Оценка	Общее состояние больной
0	Полностью активна, способна без ограничений выполнять работу, которую осуществляла до болезни.
1	Испытывает трудности при выполнении физической или напряженной работы. Способна выполнять легкую или сидячую работу.
2	Обслуживает себя полностью, но не способна выполнять работу. Большую часть дневного времени проводит вне постели.
3	Обслуживает себя с ограничением. Более 50% дневного времени проводит лежа.
4	Полная инвалидность. Не способна обслуживать себя, прикована к постели.