

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НЕИНВАЗИВНЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Пучко М.С.

Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, г. Киев, Украина

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека

Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место по распространенности среди онкологических заболеваний в мире и первое место среди причин женской смертности от рака в развивающихся странах. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется около 500 тыс. случаев рака шейки матки, каждый второй из которых заканчивается смертью пациентки в течение первого года после постановки диагноза. В экономически развитых странах отмечается тенденция к омоложению болезни – заболеваемость у женщин репродуктивного возраста за последние 10–15 лет увеличилась вдвое [6,9]. Рак шейки матки никогда не развивается на неизменном эпителии, ему всегда предшествуют предопухольевые изменения эпителия, которые называются дисплазиями или CIN (цервикальная интраэпителиальная неоплазия). Чаще всего рак шейки матки развивается в переходной зоне – месте стыка плоского эпителия и железистого [1,2].

Неинвазивный рак шейки матки (*рак in situ*) относится к тем самым цервикальным интраэпителиальным неоплазиям, а именно – тяжелой степени тяжести, CIN 3. CIN является самой частой морфологической формой предрака шейки матки. Средний возраст больных, по данным литературы, составляет 34,7 года. Частота перехода дисплазии в преинвазивные карциномы колеблется от 40 до 64% [9]. При тяжелой дисплазии исход в отношении возможности развития ранних форм рака, наиболее неблагоприятный, однако последние у отдельных больных могут развиваться так же при легкой и средней степени тяжести дисплазии (по данным литературы, злокачественную трансформацию многослойного плоского эпителия шейки матки диагностируют в 17–30% случаев) [5].

CIN (ранее – дисплазия) представляет собой тяжелые формы течения папилломавируса. Чаще всего это вирусы высокого онкогенного риска [2,6].

Дисплазия – это морфологическое понятие и представляет собой атипию (нарушение дифференцировки клеток и структурных особенностей эпителиального пласта, пролиферация клеточных элементов, утрата полярности) клеток среднего и базального слоя эпителия шейки матки. При этом не наблюдаются изменения в поверхностном слое и строме, однако нарушается слоистость [1]. С 1968 года применяется термин цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) [9].

По классификации ВОЗ (1972) различают три степени CIN:

1. CIN 1 (слабая степень, 1 степень) представляет собой незначительные нарушения дифференцировки эпи-

телиа с умеренной пролиферацией клеток базального слоя. Имеется умеренный койлоцитоз и дискератоз. Изменения захватывают не более 1/3 толщи эпителиального пласта, начиная от базальной мембраны. Диагностика данной формы дисплазии при проведении цитологического исследования может быть затруднена, поскольку изменения расположены глубоко и забор материала не гарантирует того, что пораженные клетки будут взяты для исследования.

2. CIN 2 (умеренная степень, 2 степень) характеризуется более выраженными изменениями. Поражение при этом занимает S толщи эпителиального пласта, начиная от базальной мембраны. Как правило, имеется койлоцитоз и дискератоз, однако 2 степень дисплазии может быть и без них.

3. CIN 3 (тяжелая степень дисплазии, 3 степень). При такой форме поражено более 2/3 эпителиального пласта. Морфологически имеются значительные изменения клеток в виде нарушений взаимоотношений клеточного расположения, гигантские гиперхромные ядра, появление патологических митозов. Все эти стадии являются звеньями одного и того же процесса малигнизации плоского эпителия шейки матки. CIN 1 и 2 являются обратимыми процессами и при определенных условиях (адекватное лечение) могут подвергаться обратному развитию. CIN 3 же по своей сути является карциномой *in situ* [1,2,9]

Рак in situ (преинвазивный рак, рак нулевой стадии, поверхностный рак, начальный рак, латентный рак, потенциальный рак, внутриэпителиальная покровная эпителиома и др.) возникает чаще всего в области стыка многослойного плоского и призматического эпителия, который получил название трансформационной зоны. В этой зоне отмечают повышенную митотическую активность клеток эпителия и чувствительность к различным канцерогенным факторам. Средний возраст больных раком *in situ* по сравнению с возрастом больных инвазивным раком меньше на 8–10 лет. Рак *in situ* нередко развивается мультицентрично, захватывая экзо- и эндоцервикс. По краю очагов рака *in situ* обнаруживают зоны с разной степенью выраженности диспластических изменений эпителия. Протяженность очагов дисплазии и рака *in situ* у разных больных неодинакова. При наличии рака *in situ* в эндоцервиксе дисплазия может отмечаться во влагалищной части и наоборот. В связи с этим, необходимо гистологическое исследование не только материала, взятого из экзоцервикса, но и соскоба из канала шейки матки. В канале шейки матки рак *in situ* мо-

жет захватывать только покровный эпителий или сочетаться с одновременным поражением желез слизистой оболочки. В более редких случаях очаги рака обнаруживают только в области желез. Различают плоскоклеточный и резервногенный рак *in situ*. В литературе описаны также отдельные случаи железистого рака *in situ* [1].

Плоскоклеточный рак in situ в основном обнаруживают во влажной части шейки матки, источником его является многослойный плоский эпителий. При этом нарушена вертикальная анизоморфность многослойного плоского эпителия, но степень нарушения неодинакова. В некоторых случаях отмечают тенденцию к ороговению отдельных клеток или группы клеток. Поэтому делают попытку выделить плоскоклеточный рак *in situ* со склонностью к ороговению, неороговевающие и низкодифференцированные его варианты. Однако независимо от варианта для рака *in situ* характерны выраженный клеточный и ядерный полиморфизм и атипия, появление митотически делящихся клеток на разных уровнях пласта, значительное число патологических митозов. *Резервногенный рак in situ*, источником которого являются резервные клетки призматического эпителия. По структуре он неоднороден. Часто такой рак *in situ* не отличается от плоскоклеточных форм, так как возникает в метаплазированном многослойном плоском эпителии. Вместе с тем он имеет и свои особенности. Часто состоит из мелких веретенообразных клеток. Последние нередко складываются в пучки, образуя завитки, что говорит о нарушении ориентации клетки по отношению к базальной мембране. Ядра клеток вытянутые, палочковидные, гиперхромные. Так же как и в плоскоклеточных формах, имеются митозы, в том числе и патологические. Иногда в цитоплазме клеток можно обнаружить слизь. *Железистый рак in situ* возникает чрезвычайно редко, преимущественно в эндоцервиксе, иногда на фоне аденоматоза. Характеризуется появлением в одной или группе желез атипического призматического эпителия. Последний располагается в 1–2 ряда, образуя многоядерные и криброзные структуры. Границы клеток четкие, форма их округлая, вытянутая. Ядра крупные, гиперхромные. Имеются митотически делящиеся клетки. В цитоплазме некоторых клеток выявляют слизь. Независимо от формы рака *in situ* базальная мембрана всегда сохранена. В подлежащей соединительной ткани отмечают лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью плазматических и тучных клеток, деструкция коллагеновых и эластических волокон [2].

Патологический процесс напрямую связан с активностью вируса папилломы человека. В то же время поражения, характерные для CIN 1, могут быть обусловлены не только папилломавирусной инфекцией. Причины многообразны. Это могут быть и инфекционно-воспалительные процессы, вызванные различными урогенитальными инфекциями, и дистрофические процессы в шейке матки и состояния, связанные с недостаточностью уровня эстрогенов. Чем тяжелее стадия CIN, тем выше риск появления рака. CIN встречается очень часто, например, в Америке в 2006 году было зарегистрировано 1,4 миллиона случаев с легкой дисплазией и 330 000 случаев с тяжелой дисплазией.

CIN длительное время может никак не проявляться. Бессимптомное течение дисплазии наблюдается у 10% женщин [1]. Часто дисплазия проявляется при присоединении микробного поражения в виде кольпита или цервицита: зуд, жжение, болезненное половое сношение, выделения из половых путей иногда с примесью крови. Как правило, болевые ощущения при дисплазии шейки матки отсутствуют. Данное заболевание может иметь затяжное течение, самостоятельно исчезать, или регрессировать под воздействием адекватного лечения. Но чаще процесс дисплазии шейки матки прогрессирует. Неоплазия шейки матки часто развивается на фоне поражения остроконечными кондиломами влагалища, вульвы, заднего прохода, хламидиоза, гонореи.

Таким образом, учитывая, что CIN долгое время может никак не проявляться, обследование любой женщины, которая обращается к врачу-гинекологу должно быть комплексным: проводится поэтапно с учетом результатов предыдущего и определения показаний для последующего методов исследования:

- осмотр в зеркалах и взятие мазков для цитологического исследования;
- расширенная кольпоскопия;
- прицельная биопсия и выскабливание слизистой цервикального канала цервикального канала с гистологическим исследованием – основной метод диагностики CIN. Ревизия цервикального канала показана всем пациенткам с CIN и необходима для исключения предраковых изменений и злокачественной трансформации эндоцервикса;
- клиничко-лабораторная диагностика: тестирование ВПЧ, бактериоскопический и бактериологический методы;
- изучение функции яичников: обследование по тестам функциональной диагностики, исследование гормонов крови (по показаниям);
- иммунограмма (по показаниям) [4,7,9].

Тактика лечения больных с CIN. Лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) в каждом случае индивидуально и зависит от степени тяжести, возраста, особенностей течения и наличия сопутствующих патологий. Поскольку дисплазии 1–2 степени являются обратимыми процессами, то тактика лечения следующая. Вначале проводится противовирусная и противовоспалительная терапия. Если изменения сохраняются после лечения и возраст женщины не превышает 40 лет, то тогда рекомендовано проведение криодеструкции, радиоволновой коагуляции или лазерной вапоризации. Если возраст пациентки более 40 лет, а также имеются иные фоновые заболевания шейки матки (эктропион, различные деформации шейки матки, эндоцервикоз) показано проведение радиоволновой или лазерной конизации шейки матки [6,9]. При этом необходим постоянный кольпоскопический контроль не реже, чем 1 раз в 3 месяца. В эти же сроки необходимо провести и цитологическое исследование. Если имеется улучшение во время лечения, то проводится динамическое наблюдение. Благоприятный исход лечения может быть определен после трех отрицательных результатов кольпоскопического и цитологического

контроля. Время наблюдения – не менее 2-х лет. В дальнейшем показано постоянное наблюдение врача (каждые 6–12 месяцев). Если же имеется CIN 3 (неинвазивный рак шейки матки, рак *in situ*), то в не зависимости от возраста женщины необходимо провести ножевую конизацию шейки матки, которая является очень эффективной при лечении дисплазии, что подтверждается многочисленными исследованиями [1,3,8].

Однако в последнее время ее популярность снизилась в связи с тем, что кольпоскопия стала стандартной процедурой выявления и лечения этого заболевания. Хотя проводимое под кольпоскопическим контролем лечение устранило необходимость выполнения конизации у 85% больных, тем не менее конизация шейки матки все же показана нижеприведенным группам больных с дисплазией:

1. Больным, у которых зона трансформации в связи с возрастом или предыдущим лечением, например, криотерапией, сместилась в цервикальный канал.
2. В случаях, когда выявлена дисплазия эпителия, выстилающего цервикальный канал.
3. Если результаты цитологического исследования мазков значительно отличаются от данных биопсии шейки матки, проведенной под кольпоскопическим контролем.
4. Конизацию следует производить, когда кольпоскопия не выявляет такого поражения влагалищной части шейки матки, которое соответствовало бы выраженной цитологической патологии.
5. Больным, у которых криотерапия не дала положительных результатов и которые находятся в больницах, где не проводят лазерную терапию.
6. При тяжелой форме дисплазии или рака шейки матки *in situ*, когда криотерапия малоэффективна.

Если после конизации не производят микрокопии послойных срезов резецированной ткани, то весьма вероятно, что участки дисплазии на границе резекции не будут выявлены. В результате этого в 19-35% случаев при исследовании тканей, полученных с помощью гистерэктомии, последовавшей за конизацией, выявляют рак шейки матки *in situ*. Если больная не желает сохранить фертильность, то для лечения тяжелых форм дисплазии гистерэктомия бывает предпочтительнее, чем конизация или криотерапия [9]. Она может быть оптимальной даже при лечении молодых женщин, поскольку данные статистических таблиц продолжительности жизни свидетельствуют о том, что им вероятнее всего придется в дальнейшем подвергнуться этой операции. Когда перед гистерэктомией необходимо произвести конизацию шейки матки для уточнения данных гистологического исследования соскоба со стенок цервикального канала, а также при наличии большой области поражения, большинство авторов предпочитают экспресс-анализ замороженных срезов, который производят пока больная находится на операционном столе под наркозом. Следует отметить, что если конизация производится непосредственно перед гистерэктомией, то значительно снижается частота послеоперационных инфекционных осложнений. Частота рецидивов рака шейки матки *in situ* после конизации и микрокопического анализа стандартных срезов удален-

ных тканей шейки матки, проводимого с целью обеспечения контроля за полноценностью резекций, составляет 1,2%. Хотя число рецидивов дисплазии уменьшается после гистерэктомии, большинство авторов считает, что в таких случаях нужно периодически исследовать мазки. Основными препятствиями для широкого применения конизации шейки матки при лечении дисплазии являются риск хирургической операции и возможные осложнения, нарушающие способность к деторождению [1].

Согласно *единым европейским стандартам качества лечения CIN* на современном этапе широко применяется петлевая эксцизионная процедура. По своей сути это удаление аномальной ткани шейки матки с частью цервикального канала, выполняемое в пределах здоровых тканей. Показания к проведению процедуры такие же, как и для других видов конизации шейки матки. Операцию проводят после санации влагалища и лечения возможных инфекционно-воспалительных процессов органов малого таза. Оптимальным методом эксцизии считается использование техники радиоволновой хирургии. Оперативное вмешательство возможно проводить в амбулаторных условиях. Удаление осуществляется одномоментно, в пределах здоровых тканей. При наличии экзоцервикального поражения ткань должна быть удалена на глубину не менее 6 мм. Удаленная ткань подвергается гистологическому исследованию. Через 3–4 месяца после хирургического лечения дисплазии проводится первое контрольное цитологическое исследование, которые затем повторяются ежеквартально в течение года [8].

Выводы.

Таким образом, диагноз цервикальная интраэпителиальная неоплазия, в том числе и инвазивный рак – не приговор, а вполне подающаяся решению проблема. Как и в большинстве случаев возникновения неприятностей, касающихся здоровья, здоровый образ жизни, своевременное выявление (посещение гинеколога каждые 6–12 месяцев для профилактического осмотра) и точное выполнение всех назначений врача-гинеколога – гарантия того, что вы не столкнетесь с непоправимыми ситуациями, связанными с женским здоровьем.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бохман Я.В. *Руководство по онкогинекологии [Текст] / Я.В. Бохман. – Л.: Медицина, 1989. – С.173-271.*
2. Запорожан В.М. *Гінекологічна патологія. Атлас. Навчальний посібник [Текст] / В.М Запорожан, М.Р Цегельський. – Одеса: Одеський державний медичний університет, 2002. – С.73-79.*
3. Адамян Л.В. *Репродуктивная функция после ножевой конизации шейки матки по поводу тяжелой интраэпителиальной неоплазии. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний [Текст] / Л.В.Адамян, А.Х.Исраилова, А.В.Козаченко, Я.А. Темнищева, А.О.Оламова. – М.: МЕДИ Экспо, 2010. – С.238-240.*
4. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. *Предрак шейки матки [Текст] – М.: Аэрографмедиа, 2001. – С. 69-112.*
5. Подистов Ю.И. *Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение) [Текст] / Ю.И.Подистов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 136*

6. Кедрова А.Г. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки [Текст] / А.Г. Кедрова, Ю.И. Подистов, В.В. Кузнецов // Гинекология. – 2005. – № 7 (3). – С. 170–173.

7. Кулаков В.И. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий у женщин и их значение для скрининга рака шейки матки (обзор литературы) [Текст] / И.А. Аполихина, В.Н. Прилепская,

А.И. Гус и др. // Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, РМЖ. – 1999. – Т.1, № 2.

8. Shapiro K., Комплексная борьба с раком шейки матки. Краткое практическое руководство. [Текст] / K.Shapiro, E.Ottolenghi, P. Claeys P. et al. – Всемирная организация здравоохранения, 2008 – С.133-175.

9. Кулаков В.И., Национальное руководство по гинекологии [Текст] / Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б., М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 498-502, С.415-418.

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З НЕІНВАЗИВНИМ РАКОМ ШИЙКИ МАТКИ

Пучко М.С.

Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

Резюме. Рак шийки матки ніколи не розвивається на незміненому епітелії, йому завжди передують передпухлинні зміни, які називаються дисплазіями чи цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями (CIN). Тяжка ступінь дисплазії за своєю суттю є карциномою in situ. Основною причиною CIN є тривала персистенція в слизовій оболонці шийки матки онкогенних типів вірусу папіломи людини. Враховуючи можливий безсимптомний перебіг захворювання, обстеження кожної жінки, яка звертається до лікаря-гінеколога, має бути комплексним і поетапним, з урахуванням попередніх досліджень. В сучасних умовах для лікування CIN 3 вводиться єдиний європейський стандарт якості, а саме – петльова ексцизійна процедура. Неінвазійний рак шийки матки – не вирок, якщо його своєчасно виявити і правильно лікувати.

Ключові слова: рак шийки матки, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, вірус папіломи людини.

MODERN ASPECTS OF THE NON-INVASIVE UTERINE CERVIX CANCER MANAGEMENT

Marina S. Puchko

National O.O.Bohomolets Medical University,
Kyiv, Ukraine

Summary. Uterine cervix cancer doesn't develop on the unchanged epithelium. It always preceded by the pre-tumourous changes of the epithelium – dysplasia or cervical intraepithelial neoplasia (CIN). In fact the highness dysplasia is the cancer in situ. The main reason of CIN is a long-term persistence of oncogenic types of Human Papilloma Virus in the mucous membrane of the uterine cervix. Considering the possibility of asymptomatic clinical course of the disease, inspection by the gynecologist of every woman, must be complex and sequential. Nowadays, loopback excision procedure for treatment of CIN is an European quality standard. Early diagnosed and treated non invasive uterine cervix cancer is not a verdict.

Keywords: uterine cervix cancer, cervical intraepithelial neoplasia, Human Papilloma Virus.