

Российский научный центр
рентгенодиагностики
Минздрава РФ, Москва

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕ- И МИКРОИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Л.А.Ашрафян, проф., Н.В.Харченко, В.Л.Огрызкова,
И.Б.Антонова

В современной онкологии рак шейки матки является, пожалуй, единственной локализацией, где сконцентрированы одновременно и успехи (в этиологии, патогенезе, ранней диагностике, лечении и профилактике), и множество сомнений. Особенно это касается принципов лечения начальных форм опухолевого процесса – преинвазивного и микроинвазивного рака.

В современной онкологии рак шейки матки является, пожалуй, единственной локализацией, где сконцентрированы одновременно и успехи (в этиологии, патогенезе, ранней диагностике, лечении и профилактике), и множество сомнений. Особенно это касается принципов лечения начальных форм опухолевого процесса – преинвазивного и микроинвазивного рака. Накопленный более чем 30-летний опыт в лечении этих вариантов рака шейки матки, тем не менее, не позволяет говорить о четко детерминированных стандартах. Чаще всего принципы терапии определяются профилем учреждения, его научной тематикой, а также уровнем профессиональной подготовки персонала и качеством медицинского оборудования. Парадоксальность ситуации заключена в том, что практически все авторы свидетельствуют о стабильно высоких показателях 5-летнего излечения, достигающих 95–98%. По образному высказыванию Я.В.Бохмана (1985), при начальном раке шейки матки «важнее не то, какой из методов выбран для лечения, а как он осуществляется с точки зрения врачебного искусства».

В целом необходимо отметить, что проблема лечения начальных форм рака шейки матки на протяжении всей истории развития и изучения этой тематики достаточно хорошо освещена и представлена в научной литературе. Сегодня же наибольшую актуальность приобретает обозначение тех основных принципов, по которым формируется стратегия выбора той или иной методики лечения этой формы заболевания. В проблеме моментно сплетена необходимость поиска четких морфологических критериев, учета конкретной клинической ситуации, стремление к оптимистическому прогнозу (радикальное лечение) и вместе с тем широкое использование щадящих вариантов терапии. Несомненно, что принятие наиболее оптимального решения при многофакторных исходных данных должно опираться на четко детерминированные принципы.

Основные принципы

Итак, для любого специалиста, занимающегося лечением начальных форм рака шейки матки, необходимо следовать четырем основным принципам:

- 1) располагать качественной и точной (по целому ряду морфологических параметров) диагностикой;
- 2) владеть различными методами адекватного и радикального лечения;
- 3) широко использовать органосохраняющие и щадящие варианты лечения у пациенток молодого возраста;
- 4) включить в систему мер медицинской реабилитации патогенетическую профилактику рака шейки матки.

Поскольку диагностические и терапевтические проблемы при начальных формах рака шейки матки тесно взаимосвязаны и взаимозависимы, необходимо наиболее полно обозначить методы и основные морфологические критерии, от которых зависит правильный выбор варианта лечения.

В современной медицине сформировалась концепция трехэтапного диагностического процесса: I этап - скрининг (или синдромная диагностика), II этап – нозологическая диагностика и III этап – внутринозологическая (или заключительная) диагностика. В онкологии чаще всего имеет место принцип двухэтапного диагностического процесса, где первый этап (скрининг) реализуется на уровне первичной медико-санитарной помощи, а второй этап (нозологическая и внутринозологическая диагностика) – в специализированной онкологической клинике. Не углубляясь в положительные и отрицательные аспекты подобного варианта диагностического процесса, следует отметить, что модель рака шейки матки – одна из немногих локализаций, где отработаны и нашли практическое воплощение принципы популяционного скрининга. Цитологический скрининг рака шейки матки стал одним из важных и глобальных достижений медицины и здравоохранения XX века. Именно с внедрением цитологического скрининга возникла и сформировалась проблема ранней онкологической патологии шейки матки. Следующий этап – нозологическая и внутринозологическая диагностика, по сути, в рамках ранней онкологической патологии шейки матки должен стать единым процессом. В основе этого этапа диагностики лежит установление основных гистологических критериев злокачественного процесса, которое строится на основе изучения материала прицельной биопсии или конизации шейки матки. Один из важных принципов при этом заключен в том, что **недопустимы многократные биопсии шейки матки, а также категорически нельзя производить биопсию конхотомом**. Биопсия должна быть максимально прицельной под эндоскопическим контролем (кольпоскопия) с выскабливанием эндоцервикса. Отдельно необходимо высказаться о месте кольпоскопии в диагностике рака шейки матки. Кольпоскопическая семиотика различных патологических процессов шейки матки многократно и подробно описана в монографиях и атласах. Естественно, что 15-кратное увеличение дает возможность более дифференцированно судить о вариантах патологического процесса на шейке матки, являясь надежным ориентиром для прицельной биопсии. Кольпоскопия как бы фиксирует этап тканевой перестройки поверхностного эпителия шейки матки. Из этого следует, что **кольпоскопия не может рассматриваться в качестве метода скрининга рака шейки матки**. Необходимость возвращения в дискуссию этого вопроса связана с тем, что, до настоящего времени ряд гинекологов ассоциируют скрининг рака шейки матки с широким внедрением кольпоскопии, что подкреплено финансировани-

ем ряда целевых программ на уровне Минздрава России. С этим, естественно, трудно согласиться.

Некоторые усовершенствования кольпоскопии (световая и люминесцентная кольпоцервикоскопия, кольпомикроскопия), хоть и расширяют диагностические возможности метода, однако, неприменимы в качестве скрининга, сохраняя высокий процент ложноположительных (специфичность) и ложноотрицательных (чувствительность) заключений при дифференцировании некоторых доброкачественных патологических процессов, дисплазии и рака шейки матки. С позиций диагностической значимости и целесообразности кольпоскопия может рассматриваться в двух аспектах:

- как достаточно точный и обязательный метод при выполнении прицельной биопсии;
- как метод динамического наблюдения в ходе консервативного лечения доброкачественных процессов и некоторых вариантов дисплазии (CIN I и CIN II) на фоне воспалительных процессов.

Следующий важный момент в рамках диагностики начального рака шейки матки – это многолетняя дискуссия вопроса о целесообразности прицельной биопсии или конусовидной эксцизии шейки матки. На наш взгляд, в этой проблеме наиболее предпочтителен опыт немецкой онкогинекологической школы, в основе которой сформирован следующий принцип. **При цитологических признаках плоскоклеточного рака и кольпоскопической семиотике начального этапа злокачественного процесса у пациенток репродуктивного периода целесообразно предпринять выскабливание слизистой оболочки цервикального канала с одномоментной или конусовидной лазерной эксцизией, или ножевой ампуацией шейки матки, или электроконизацией** [2–6]. Ряд исследователей даже считают, что конизация шейки матки является единственно полноценным методом диагностики при плоскоклеточном раке шейки матки в диапазоне *Ca in situ* – Ia стадия [8]. У пациенток **постменопаузального периода из-за атрофии шейки матки, сглаженности влагалищных сводов** отсутствует реальная возможность выполнения полноценного конуса. В этих случаях важное значение имеет получение **полноценного соскоба из цервикального канала и прицельная клиновидная (уходящая вглубь цервикального канала) биопсия шейки матки**.

Основная логика этих рассуждений сводится к тому, что при диагностике начального этапа злокачественного процесса очень важно подвергнуть тщательному гистологическому исследованию все зоны патологической трансформации, захватывая часть здоровых тканей, так как на фоне диспластических изменений или преинвазивного рака нередко уже

имеются очаги инвазивного роста. Для пациенток репродуктивного периода подобный вариант диагностического пособия может оказаться вполне адекватным с точки зрения лечения не только преинвазивной, но даже и микроинвазивной карциномы (при определенных условиях). Здесь, как нигде лучше, выражена идея диапетического подхода, когда в одной процедуре одномоментно реализовано решение диагностических и лечебных задач.

Для пациенток постменопаузального периода подобный путь лишен смысла вследствие того, что при любых вариантах начального рака шейки матки следует предпочесть экстирпацию матки с придатками.

В целом необходимо отметить, что проблема преинвазивного и микроинвазивного плоскоклеточного рака шейки матки «...остается сложной и трудно разрешимой проблемой до той поры, пока отсутствует четкий и убедительный гистологический диагноз» [7]. Процесс его формирования всецело зависит от двух специалистов: врача, выполняющего биопсию, и патологоанатома. Гистологическая картина преинвазивного рака достаточно хорошо отработана и включает в себя дифференцирование диспластических изменений эпителиального пласта шейки матки. В морфофункциональном аспекте под термином «дисплазия» следует понимать процесс нарушения созревания и дифференцировки многослойного плоского эпителия без каких-либо структурных изменений стромы. Различают три варианта дисплазии плоского эпителия шейки матки: легкая, средняя и тяжелая. На II Международном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии (1975) для обозначения понятия дисплазия принят термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (CIN). При CIN I – соответствующей легкой дисплазии – отмечается аномалия базальных клеток нижней трети эпителиального пласта. В мазках нарастает число клеток (20–25%) базального-парабазального слоя с явлениями дискариоза, гиперхромией ядер, нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения. При CIN II – умеренная дисплазия – изменения уже затрагивают 1/2 толщины эпителия, количество митозов нарастает по направлению к базальной мембране. При CIN III – тяжелая дисплазия и преинвазивный рак – аномалия захватывает большую часть эпителиального пласта за исключением поверхностного слоя при тяжелой дисплазии. Резко возрастает митотическая активность. Весь эпителиальный пласт представлен аномалистическими клеточными элементами, полностью потеряна комплексоность и полярность слоев.

Преинвазивная форма рака является промежуточным звеном в развитии следующего этапа – микроинвазивного рака шейки матки. Выделение

микроинвазивного варианта на этапах эволюции злокачественного процесса является значительным достижением в онкологии, осмыслением того, где и когда происходит качественный скачок, определяющий этап перехода опухолевого процесса из локального состояния в состояние начальной генерализации (регионарное метастазирование). Потребовались десятилетия с того времени, когда впервые G.Mestwerdt (1947) предложил термин и высказал идею о микроинвазивном раке шейки матки, целенаправленные усилия многих и многих исследователей для научного обоснования и доказательства параметров этого варианта рака шейки матки. Сама по себе история этого вопроса весьма поучительна и интересна. В ней, как в человеческих судьбах, нашли свое отражение робость первых результатов, сомнения и уверенность, радость и разочарование, надежда и упорный ежедневный труд. Вся сложность проблемы заключалась в одном – по каким основным параметрам следует формировать критерии микроинвазивного рака, при которых частота регионарного метастазирования была бы минимальной. Сегодня вполне определенно можно указать два критерия, рекомендованные Всемирной ассоциацией гинекологов онкологов (SGO, 1996) [9,10], по которым строится гистологическая концепция микроинвазивного рака шейки матки:

- **стромальная инвазия на глубину до 3 мм (при объеме опухоли не более 100 мм³);**

- **отсутствие комплекса опухолевых клеток в лимфатических сосудах шейки матки (LVI –).**

Таким образом, приступая к лечению начальных форм рака шейки матки, необходимо иметь четкий убедительный гистологический диагноз. Наряду с этим, крайне важно получить максимально полную информацию о гинекологическом и наследственном анамнезе, знать планы пациентки в отношении репродукции. Все это в совокупности предопределяет основной принцип, по которому должна формироваться программа лечения при начальном раке шейки матки – **оптимально-радикальное, но максимально функционально-щапящее лечение.**

Варианты лечения при преинвазивном раке шейки матки

Репродуктивный период: конусовидная электроэксцизия, ножевая ампутация, криодеструкция, лазерная деструкция, лазерная конусовидная эксцизия, ультразвуковая ампутация шейки матки.

При небольшой зоне поражения или укороченной шейки матки, а также при вариантах, когда патологический процесс частично переходит на слизистую оболочку влагалища, возможна диатермокоагуляция или лазерная коагуляция.

В определенных клинических ситуациях у молодых пациенток приходится выполнять экстирпацию матки:

- при обширном поражении сводов влагалища (экстирпация матки с верхней третью влагалища);
- при резком укорочении шейки матки;
- когда имеется морфологически доказанный факт распространения злокачественного процесса на эндоцервикс;
- при сопутствующих гинекологических заболеваниях (миома матки, выраженный наружный и внутренний эндометриоз, опухоли яичников);
- при нерадикальной органосохраняющей операции (рак по линии разреза).

В постменопаузальном периоде всем пациенткам желательно выполнить экстирпацию матки с придатками.

Варианты лечения при микроинвазивном раке шейки матки

Самым распространенным и надежным методом лечения является экстирпация матки без придатков у пациенток репродуктивного периода и с придатками у пациенток старше 50 лет. Наряду с этим, допустимы варианты органосохраняющего лечения (удаление только шейки матки) у молодых пациенток, желающих сохранить генеративную функцию. Однако подобный подход требует особо тщательного и точного выяснения параметров заболевания, внимательного изучения операционного препарата по линии разреза и упорных мероприятий по патогенетической профилактике в послеоперационном периоде. Такие пациентки требуют строгого динамического наблюдения с обязательным цитологическим контролем.

За последние годы, благодаря интенсивному развитию и внедрению лапароскопии в гинекологическую и онкогинекологическую практику, при микроинвазивном раке могут рассматриваться варианты сочетания ножевой (лазерной, ультразвуковой) ампутации шейки матки и лапароскопической лимфаденэктомии (при LVI+).

При всей очевидной спорности подобных подходов в лечении микроинвазивного рака шейки матки безусловно одно: в гинекологической практике развиваются и формируются новые технологические приемы, реализация которых в онкогинекологии – это дело времени.

Один из важных моментов в оценке результатов лечения начальных форм рака шейки матки – это критерий излечения, который должен рассматриваться с онкогинекологических и гинекологических позиций.

Онкогинекологические принципы включают в себя:

- тщательное изучение послеоперационного препарата, особенно зоны края разреза;
- обязательная характеристика состояния лимфатических сосудов удаленного органа;
- длительное динамическое наблюдение (не менее 5 лет) с цитологическим контролем.

Что касается гинекологических принципов, то они формируются из концепции о роли инфекционных агентов в этиологии рака шейки матки. Общеизвестны данные, касающиеся роли вирусной инфекции, особенно вируса папилломы человека, в возникновении рака шейки матки. ДНК вируса папилломы человека (16,18,31 и 45 серотипы) выявляется практически у всех больных с дисплазиями и раком шейки матки. Несмотря на то, что генитальный штамм (тип 2) вируса простого герпеса является довольно распространенным, передающимся половым путем инфекционным агентом, а также ряд исследований, указывающих на содержание его в клетках при интраэпителиальной неоплазии и раке шейки матки, этиологическая роль генитального герпеса в процессе канцерогенеза остается все еще недостаточно ясной. Нам кажется, что проблема вирусного канцерогенеза при раке шейки матки сегодня несколько упрощена, она лишь верхушка айсберга. Большая часть проблемы заключена в оценке влагалища как сложной экосистемы, имеющей определенные химические, физические и биологические параметры. Причем, многие из составляющих эти параметры (особенно микрофлора влагалища, иммунная и гормональная системы) претерпевают изменения не только на протяжении жизни женщины, но и в течение всего менструального цикла. А такой раздел этой проблемы, как микробиология влагалища, дополнился за последние годы целым рядом сведений, в корне меняющих наше представление об инфекционно-воспалительных заболеваниях мочеполювых органов. Иными словами, сегодня необходимо говорить о сложном комплексном характере изменений во влагалищной среде, предшествующих вирусному канцерогенезу плоскоклеточного рака шейки матки. Исходя из этой концепции, лечение дисплазии и начального рака шейки матки следует разделить на этапы:

I этап – устранение вероятного этиологического агента и иммуномодулирующая терапия;

II этап – радикальная терапия;

III этап – динамический мониторинг и коррекция влагалищного микробиоценоза;

IV этап – контроль чистоты влагалища.

Таким образом, своевременная коррекция экосистемы влагалища является не только патогенетически обоснованным фактором профилактики рака шейки матки, но и обязательным компонентом программы лечения дисплазии и начального рака шейки матки.

Литература

1. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. – Ташкент: Медицина, 1985. – С.303.
2. Benedet J., Anderson G., Boyes D. Colposcopic accuracy «in the diagnosis of microinvasive and occult invasive carcinoma of the cervix» // *Obstet. Gynecol.* – 1985. – Vol.65. – 557p.
3. Burghardt E. Microinvasive carcinoma in gynaecological pathology // *Clin. Obstet. Gynaecol.* – 1984. – Vol.11(1). – 239p.
4. Burghardt E. Pathology of early invasive squamous and glandular carcinoma of cervix (FIGO Stage Ia) // *Gynecologic Oncology* / Ed. M. Coppleson. – Edinburgh: Sec. Ed. Churchill Livingstone, 1992. – 609p.
5. Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions and staging // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* – 1996 – Vol.103. – 405c.
6. Hoffman M., Collins E., Roberts W. et al. Cervical conization with frozen section before planned hysterectomy // *Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol.82. –P.394.
7. Mestwerdt G. Die Fruhdiagnose des Kollumkarzinom // *Zentralb Gynakol.* – 1947. – Bd.69. – 198s.
8. Samlall R.A.K., J. van der Velden, M. S. Schilthuis et al. Influence of diagnostic conization on surgical morbidity and survival in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA cervical carcinoma // *Europ. J. Gynaecol. Oncol.* – 1997. – Vol.XVIII, n.6. – P.478-482.
9. Lecuru F., Neji K., Robin F. et al. Microinvasive carcinoma of the cervix. Rationale for conservative treatment in early squamous cell carcinoma // *Europ. J. Gynaecol. Oncol.* – 1997. – Vol.XVIII, n.6. – P.465-470.
10. SGO Clinical Practice Guidelines. Management of gynecologic cancer // *Soc. Gynecol. Oncol. Vol. I, n.1.* – P.5-11.