ОГЛАВЛЕНИЕ

Коллектив авторов	4
Рецензенты	4
Список сокращений и условных обозначений.....	5
Глава 1. Рак тела матки.....	6
Глава 2. Опухоли шейки матки.....	66
Глава 3. Опухоли яичников.....	113
Глава 4. Опухоли наружных половых органов.....	200
Глава 5. Трофобластические опухоли матки	231
Глава 6. Злокачественные опухоли и беременность.....	261
Глава 7. Тестовые задания	295
Список литературы.....	315
Предметный указатель	316

Глава 1

Рак тела матки

Наибольший удельный вес в структуре заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы — 39,2% (при этом опухоли половых органов составляют 18,2% всех злокачественных образований у женщин). Проблема рака тела матки (РТМ) вызывает интерес многих специалистов — морфологов, гинекологов, онкологов, эндокринологов. В последние десятилетия продолжается увеличение заболеваемости раком эндометрия (РЭ). С 1970 по 1995 г. заболеваемость РТМ увеличилась на 55% и заняла 1-е место среди злокачественных опухолей женской половой сферы. Частота РЭ выше в западных странах и значительно ниже — в восточных. Ежегодно в мире регистрируется 188 800 новых случаев РТМ и 73 800 смертей. РТМ занимает 3-е место в структуре заболеваемости среди женского населения, пропуская вперед рак молочной железы (РМЖ) (21,1%), новообразования кожи (14,6%, с меланомой — 16,6%); в структуре заболеваемости органов репродуктивной системы — 2-е место (после РМЖ); в структуре заболеваемости органов женской половой сферы — 1-е место (с 1995 г.)

В России в 2018 г. было выявлено 26 948 случаев злокачественных заболеваний тела матки, тогда как в 2008 г. — 18 789 и 6 826 смертей за 2018 г. в сравнении с 2008 г., когда этот показатель составлял 6 167. Стандартизированный показатель заболеваемости по России в 2018 г. составлял 18,79 на 100 000 женского населения, тогда как в 2008 г. — 1 515. В возрастной группе 65–69 лет наблюдается самый высокий показатель заболеваемости — 98,1 случая на 100 000 женского населения соответствующего возраста. В возрастных группах 50–54 и 55–59 лет злокачественные новообразования тела матки занимают 2-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости, 45–49, 60–64 и 65–69 лет — 3-е, 70–74 лет — 4-е, в других

возрастных группах — 6-е и ниже. Стандартизированный показатель смертности в 2018 г. — 3,98, а в 2008 г. — 4,39. В структуре смертности РТМ в 2018 г. занял 9-е место. Наиболее высокие значения показателя смертности отмечаются в возрастных группах 75 лет и старше — от 30,1 до 37,27 на 100 000 женского населения соответствующего возраста.

Отмечено во многих странах мира, в том числе и в России, что рост заболеваемости РЭ не может быть объяснен только увеличением продолжительности жизни. Во многом это связано с прогрессирующим ростом таких болезней цивилизации, как нарушение овуляции, хроническая гиперэстрогения, бесплодие, миома матки и генитальный эндометриоз. Перечисленные болезни, сочетаясь чаще всего с метаболическими нарушениями (ожирением, гиперлипидемией, гиперинсулинемией, сахарным диабетом), образуют синдром эндокринной патологии, который лежит в основе неуклонного и интенсивного роста заболеваемости атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) и РЭ.

Традиционное представление о данном заболевании как о болезни женщин пожилого возраста постепенно меняется. Наблюдается неуклонное увеличение удельного веса женщин молодого возраста. Доля женщин, заболевших РЭ в репродуктивном и в перименопаузальном возрасте, составляет почти 40% от общего числа больных.

В последние годы прирост заболеваемости отмечается среди женщин различных возрастных групп: так, в возрастной группе до 29 лет за 20 лет прирост составил 49,53%, в возрастной группе 30–39 лет — 16,4%, в группе от 40 до 49 лет — 21,9% и от 50 до 59 лет — 22,21%.

Эндометрий — одна из наиболее динамичных тканей организма человека. Для него характерны постоянная и быстрая смена процессов пролиферации, дифференцировки и гибели клеток, реагирование на изменения гормональных влияний на уровне целостного организма. Отличительной особенностью РЭ является его выраженная гормонозависимость. Согласно современным представлениям, нарушения процессов овуляции любой этиологии, приводящие к длительной гиперэстрогении и прогестероновой недостаточности, лежат в основе развития гиперпластических процессов эндометрия.

В литературе отсутствует единая точка зрения относительно частоты перехода железисто-кистозной гиперплазии и полипов эндометрия в рак. Отсутствует и единая трактовка предраковых заболеваний эндометрия, что затрудняет работу клиницистов. Невозможно поставить диагноз предрака только на основании данных гистологического исследования соскобов эндометрия. Необходимо оценивать морфоло-

гические изменения в соответствии с возрастом пациентки, с учетом клинического течения патологического процесса (отсутствие эффекта от проводимой терапии, рецидивы гиперпластических процессов), а также гормональных и обменных нарушений. Риск малигнизаций эндометриальных полипов и гиперплазии эндометрия (без морфологических признаков клеточной атипии) составляет 1–5%, что позволяет отнести их к фоновым, а не к предраковым состояниям. Доказано, что рак чаще возникает на фоне предопухолевых изменений эндометрия, вероятность озлокачествления которых колеблется в достаточно широких пределах — от 23 до 50% и определяется морфологическими особенностями заболевания, частотой его рецидивирования, возрастом пациентки, а также эндокринно-обменными нарушениями. К сожалению, истинных показателей заболеваемости предраком эндометрия нет, так как он не внесен в государственную статистическую отчетность.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Термином «гиперплазия» обозначается увеличение числа структурных элементов тканей, возникающее как компенсаторная реакция на утрату ткани того же самого вида или повышенные функциональные требования, которые нормальное количество тканевых элементов не может удовлетворить, или же как результат нарушенного гормонального контроля ткани. Гиперпластические процессы эндометрия составляют большую и разнообразную группу, в большинстве случаев связанную с гормональными нарушениями. Они отличаются от опухолей тем, что пролиферация ограничена в количестве образующихся элементов и во времени. Гиперпластические процессы продолжают ровно столько, сколько требует функциональная необходимость или действуют гормональные стимулы, вызвавшие их. Биологическое своеобразие эндометрия состоит в том, что эта гормоночувствительная ткань обладает способностью не только к циклическому обновлению почти всего клеточного состава, но и к определенному реагированию на все изменения гормонального статуса на уровне целого организма. Эндометрий как ткань — мишень, испытывающая на себе влияние половых гормонов, она чрезвычайно чувствительна к действию эстрогенов, которые оказывают специфическое действие на его структуру и функцию. Эстрогены — основной фактор, вызывающий пролиферацию эндометрия, которая при отсутствии достаточного влияния прогестерона про-

грессирует в железистую гиперплазию. Исходя из этого многие исследователи связывали возможность возникновения железистой гиперплазии и РЭ с избыточным влиянием эстрогенов на слизистую оболочку матки. Однако если развитие пролиферации и гиперпластических процессов является непосредственным результатом эстрогенной стимуляции, то причина возникновения на этом фоне РЭ остается такой же неясной, как и этиология рака вообще. Следует также иметь в виду, что очевидная связь между гиперплазией и неоплазией в отдельных случаях не должна вводить в заблуждение. Существует множество гиперпластических процессов, которые никогда не заканчиваются образованием опухоли. Наряду с этим имеется много опухолей, которые развиваются без какой-либо предшествующей гиперплазии.

Представляет интерес известное мнение Л.Б. Шабада, что предрак — это одно из фазовых состояний в общем комплексе онкогенеза. Для эндометрия этапы онкогенеза злокачественной опухоли выглядят следующим образом:

- первый этап — функциональные нарушения (ановуляция, гиперэстрогения);
- второй этап — формирование морфологических изменений, расцениваемых как фоновые (диффузная, очаговая гиперплазия эндометрия, полипы);
- третий этап — усугубление морфологических изменений, расцениваемых уже как предраковые (слабовыраженная и умеренная степени дисплазии эпителия тела матки);
- четвертый этап — развитие злокачественной опухоли с прогрессией, соответствующей следующим трем фазам
 - а) фаза преинвазивного рака (III, выраженная степень дисплазии эпителия тела матки или выраженная форма железистой АГЭ), рак *in situ*
 - б) рак с минимальной инвазией в миометрий
 - в) выраженные формы РТМ.

Таким образом, первые два этапа формирования опухоли следует отнести к функциональным и фоновым повреждениям с возможностью их излечения.

В группе эпидемиологических факторов риска РЭ выделяются своей частотой следующие нарушения:

- Алиментарные (повышенное содержание жиров в пище, высококалорийная диета).
- Нейроэндокринные (ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемия и т.д.).

- Репродуктивные (раннее менархе, поздняя менопауза, ановуляторные циклы, сниженная генеративная функция, бесплодие, роды крупным плодом, миома матки, синдром поликистозных яичников, гиперпластические процессы в эндометрии, дисфункции яичников).
- Опухоли, продуцирующие эстрогены (текаклеточные, гранулезоклеточные опухоли яичников). До 20% женщин с этими новообразованиями имеют РЭ.
- Генетические (синдром Линча II – синдром четырех гормонозависимых локализаций аденокарцином у родственников первой линии родства: молочной железы, колоректальной области, матки и яичников; наследственный неполипозный колоректальный рак – синдром Линча, является аутосомно-доминантным наследуемым процессом, вызванным мутациями в генах репарации несовпадения дезоксирибонуклеиновой кислоты – ДНК). Женщины с мутациями в генах MLH1, MSH6, PMS2 имеют 60% риск развития РЭ и колоректального рака в течение жизни, гормонозависимые первично-множественные опухоли.
- Сексуальные (позднее начало и длительное отсутствие половой жизни).
- Фармакологические (применение эстрогенов без комбинации с прогестинами, прием тамоксифена пациентками, получающими лечение по поводу РМЖ).

По классической, современной догматической схеме основную роль в патогенезе заболевания играет избыточная и не встречающаяся противодействий эстрогенная стимуляция эндометрия, сочетающаяся соответственно с недостаточностью гормонов желтого тела. Многие исследователи пытались осмыслить и обосновать эту теорию. В 1954 г. S. Way одним из первых подтвердил гипофизарную теорию возникновения РЭ. Он рассматривал гормональные и обменные нарушения, выявленные у больных РТМ, как следствие повышенной функции гипофиза. Патологическое усиление гипофизарной активности S. Way считал проявлением генетической предрасположенности. Именно с повышением функции гипофиза он связывал высокую частоту ожирения и диабета при РТМ, а также ряд нарушений в репродуктивной системе, которые он рассматривал как результат длительной и интенсивной стимуляции функций яичников и надпочечников. В.М. Дильман и соавт. убедительно показали, что РЭ этиологически связан с нарушением функции гипоталамо-гипофизарной системы. Изменения в репродуктивной, обменной, адаптационной системах зависят от состояния гипоталамо-ги-

пофизарной регуляции, которая у больных РТМ изменяется так же, как и при старении организма. В настоящее время имеются многочисленные исследования, подтверждающие гормональную обусловленность предрака и РТМ. Эстрогенная теория в настоящее время остается ведущей и значимой, и в нее укладываются многие имеющиеся факты и наблюдения. С ее позиций может быть объяснена связь возникновения болезни с бесплодием (в частности, через частые ановуляторные циклы), ожирением (в том числе через усиленную экстрагонадную продукцию эстрогенов), поликистозом яичников (через свойственное ему избыточное образование эстрогенного предшественника андростендиона) и т.д. Придается огромное значение эстрогениндуцированному митогенезу и отмечается, что корреляция между интенсивностью пролиферации эндометрия и концентрацией эстрогенов в крови имеется лишь до определенного порогового значения последней и что пролиферация — это еще далеко не злокачественная трансформация. Следует признать, что, несмотря на примерно одинаковую степень риска возникновения РМЖ и РТМ при повышении уровня эстрогенами в менопаузе, эстрогенозависимость нормального и малигнизированного эндометрия по ряду признаков существенно выше, чем соответствующих тканей молочной железы. Данный факт является одним из многих свидетельств того несходства, которое существует между этими тканями и исходящими из них злокачественными образованиями. Часть подобных различий (реакция на эстрогензаместительную терапию в менопаузе и постменопаузе, наличие переломов шейки бедра в анамнезе, величина митотического индекса в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла, роль курения как модификатора заболеваемости и т.д.) может быть на самом деле связана с особенностями эстрогенной стимуляции или с ее ограничением, в то время как другие (например, прием пероральных контрацептивов как фактор антириска РТМ), вероятно, обусловлены иными причинами. В ткани РЭ выявлены рецепторы лютеинизирующего гормона, и в его присутствии стимулируется рост клеточных линий этой опухоли, из этого можно сделать вывод о возможном антигонотропном механизме профилактического эффекта стероидных контрацептивов. В литературе обсуждается активность ароматазы в ткани РТМ и приводятся сведения о корреляции лютеинизирующего гормона в крови пациенток и активности ароматазы в ткани опухоли, и это еще раз подчеркивает важную роль эстрогенового компонента в данном случае. Нельзя не упомянуть широко обсуждающийся в литературе вопрос о роли относительной гиперэстрогении в патогенезе РЭ. Опубликованы сведения о развитии РЭ в группе женщин постменопаузального возраста

та, длительно получавших заместительную гормональную терапию эстроген-содержащими препаратами. Такое осложнение заместительной гормональной терапии проявляется преимущественно у некурящих женщин, что наиболее вероятно связано и с антиэстрогенным эффектом табачного дыма и его влиянием на метаболизм эстрогенов.

Среди других экзогенных факторов следует отметить курение, оказывающее наиболее заметное (причем прямо противоположное) воздействие на риск возникновения РТМ, заместительную гормональную терапию эстрогенами в менопаузе. Следует учитывать тот факт, что у курильщиц РЭ обнаруживается реже, но является клинически более агрессивным и менее гормонозависимым. Мнения о том, как долго после прекращения заместительной гормональной терапии эстрогенами сохраняется канцерогенное действие эстрогенов, не всегда совпадают. Ряд авторов считает, что подобное последствие весьма длительно, не отрицая наличие у эстрогенов не только промоторных, но и инициирующих свойств. Сторонники противоположного взгляда уверены в большей доброкачественности опухолей эндометрия, развивающихся под влиянием эстрогенов, и подтверждают это данными о более выраженной реакции таких новообразований на гормональную терапию и их более высокой гормоночувствительности. Следует подчеркнуть, что рецепторы прогестерона в ткани РТМ нередко обнаруживаются в более высокой концентрации и более значимы, чем рецепторы эстрогенов. Еще одной особенностью опухолей эндометрия является отсутствие в них реципрокных взаимоотношений между рецепторами стероидов и трансформирующим фактором роста. Отмечено, что тамоксифен (несмотря на то что на «короткой дистанции» по реакции на него рецепторного аппарата опухоли можно судить о гормонозависимости РТМ) повышает опасность возникновения РЭ у длительно принимавших препарат больных РМЖ; вероятность и промоторного, и генотоксического варианта гормонального канцерогенеза обсуждается при этом достаточно серьезно. Существенно, что в то время как канцерогенный эффект тамоксифена у женщин с избыточной массой тела, по некоторым данным, возрастает, аналогичное влияние заместительной гормональной терапии эстрогенами — причем не только на эндометрий, но и на эпителий молочных желез — чаще более выражено при нормальной массе тела, что заслуживает дальнейшего анализа. Важный момент, внешне сближающий особенности патогенеза РТМ и рака яичников, заключается в том, что длительный прием контрацептивов уменьшает риск развития и того и другого заболевания, хотя принято полагать, что

гонадотропный фактор более важен для второго из них. Еще одним из факторов риска развития РЭ является старение популяции.

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод, что основная причина заключается не столько в избыточной продукции эстрогенов, сколько в характере их влияния на ткань-мишень (эндометрий) или в непротиводействии ему. Избыточным эффектом эстрогенов обычно объясняется увеличение риска развития РЭ у женщин, страдающих ожирением. Помимо явной или неявной роли при этом внегонадного образования эстрогенов в жировой или мышечной ткани, обращает на себя внимание тот факт, что значение ожирения как фактора риска возникновения РЭ в репродуктивном возрасте существенно выше, чем в менопаузе.

Ожирение является одним из факторов риска развития РЭ. Клинические проявления ожирения варьируют, верхний тип жиротложения с присущей ему инсулинорезистентностью и иными эндокринно-обменными нарушениями (включая гиперлептинемию), свойственными канкрофилии, встречается у женщин, предрасположенных к развитию РЭ, чаще, чем у тех, у кого впоследствии выявляется РМЖ. Способность лептина, гормона, продуцируемого жировой тканью, препятствовать овуляции и выработке прогестерона в яичниках должна учитываться при оценке причин, приводящих к развитию РТМ.

Одной из лабораторных характеристик инсулинорезистентности и ее патогенетических составляющих является гиперинсулинемия, что находит подтверждение в выраженности последней у больных РЭ. Определенные особенности имеются у данной группы больных и в состоянии системы инсулиноподобных факторов роста: притом что абсолютный избыток инсулиноподобного фактора роста I в ткани малигнизированного эндометрия нередко не обнаруживается, его относительное преобладание может быть связано с недостаточностью инсулиноподобных факторов роста связывающих белков, синтез которых в эндометрии угнетается инсулином и стимулируется прогестинами.

Наряду с эстрогенным фактором, инсулинорезистентности и сопутствующим ей расстройством ныне чаще отводится роль в создании условий для развития РТМ, чем когда-то достаточно регулярно упоминавшимся в этом качестве нарушениям гипоталамо-гипофизарной системы. В то же время причина усиленной продукции надпочечниковых андрогенов, в частности андростендиона, важность которых как факторов риска в отношении развития РЭ доказывается, пока окончательно не установлена. Однако, являясь предшественниками эстрогенов, андрогены (в случае их избыточной продукции) могут

быть одним из факторов, обеспечивающих усиленную эстрогенную стимуляцию эндометрия. Ориентироваться на содержание эстрогенов в крови при этом не совсем верно, так как, во-первых, не удастся установить корреляцию между эстрогемией и отдельными клинико-морфологическими особенностями РТМ, включая величину индекса пролиферации; а во-вторых, признание существования разных патогенетических вариантов РЭ по определению допускает различия в уровне постменопаузальной эстрогемии и в степени влияния эстрогенов на эндометрий.

Необходимость подразделения данного заболевания на отдельные подтипы, такие как эстрогензависимый и эстрогеннезависимый, была определена уже с конца 1950-х гг., но прогресс в этом вопросе был достигнут позднее преимущественно благодаря исследованиям онкоэндокринологов и онкогинекологов петербургской школы. В механизмах патогенеза РЭ важным моментом является вовлечение отличающихся между собой молекулярно-генетических процессов и элементов в формировании различных типов РТМ. В настоящее время в литературе широко обсуждаются взаимопределяющая роль молекулярно-генетических и морфологических факторов в формировании типов РТМ. Я.В. Бохман предложил подразделять РЭ на два варианта течения. Первый патогенетический вариант — гормонозависимый, развивающийся на фоне нейроэндокринных и обменных нарушений, и второй патогенетический вариант — гормононезависимый, развивающийся при отсутствии нейроэндокринных и обменных нарушений, который имеет более злокачественное течение.

Сравнительная характеристика двух вариантов течения РЭ представлена в табл. 1.1.

Таблица 1.1. Сравнительная характеристика двух вариантов течения РЭ (по Я.В. Бохману)

Продолжительность симптомов	Обычно большая	Короткая
Наличие гиперплазии эндометрия	Развивается на фоне гиперпластических процессов эндометрия	Развивается на фоне атрофии эндометрия
Наличие нейроэндокринных и метаболических нарушений	Обязательное наличие	—