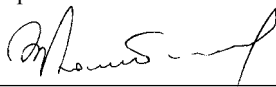


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра здравоохранения



В.В. Колбанов

19 декабря 2003 г.

Регистрационный № 127–1103

**ФАКТОРЫ РИСКА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН  
МОЛОДОГО ВОЗРАСТА И ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ  
ДИАГНОСТИКИ**

Инструкция по применению

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

*Авторы:* д-р мед. наук, проф. Е.Е. Вишневская, Л.М. Курьян

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ТЕХНОЛОГИЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ МЕТОДА

Метод применим при проведении массовых и индивидуальных профилактических осмотров женщин с выделением среди них контингента обследуемых, составляющих группу риска по возможному развитию опухолей органов репродуктивной системы, в том числе рака эндометрия (РЭ) у молодых.

Используется двухэтапная модель профилактических обследований. На первом этапе у пациенток собирается анамнез, включающий уточнение их общесоматического состояния, наличие или отсутствие *склерокистоза яичников, миомы матки, аденомиоза, эндокринно-метаболических нарушений (ожирения, сахарного диабета), бесплодия и невынашивания беременности*. Выясняются имевшиеся ранее изменения слизистой эндометрия типа *полипов, аденомиоза, простой, сложной, рецидивирующей или атипической гиперплазии*. Далее проводятся общий осмотр, осмотр и пальпация половых органов, а также взятие мазков с экто- и эндоцервикса для цитологического исследования на атипические клетки. Полученные данные суммируются, и ориентировочно формируется контингент женщин с признаками риска РЭ. Группа женщин с предварительно отобранными факторами риска подлежит углубленному обследованию (второй этап), проводимому в женских консультациях, а при необходимости и в гинекологических стационарах. При этом повторно уточняется анамнез, проводится общий и гинекологический осмотр, выполняются аспирационная биопсия из эндометрия и УЗИ органов малого таза, осуществляемое трансабдоминальным и трансвагинальным способами. По показаниям применяется гистероскопия с прицельным диагностическим кюретажем слизистой эндометрия либо тотальный кюретаж без гистероскопии и морфологическое исследование биоптата. В комплексе анализируются анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные и эхографические данные. Окончательно формируется группа риска.

В случае выявления предопухолевых заболеваний эндометрия или рака больные подлежат соответствующему лечению в специализированных стационарах, а при отсутствии изменений пациенток, включенных в группу риска, ставят на диспансерный учет и подвергают обследованию два раза в год.

Рак тела матки (РТМ) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости женщин. В Республике Беларусь, как и в экономически развитых странах Европы и Северной Америки, наблюдается неуклонный рост заболеваемости РТМ. В нашей стране в структуре заболеваемости злокачественными опухолями органов репродуктивной системы с 1987 г. он переместился с 3-го на 1-е ранговое место.

Среднеевропейский показатель летальности от злокачественных опухолей матки в 1989 г. составил 5,7 на 100 тыс. женщин, республиканский за 1999 г. — 6,7 на 100 тыс. (Океанов А.Е., Якимович Г.В., Золотько Н.И., 2000). Данные о высокой заболеваемости и смертности от РЭ свидетельствуют о необходимости поиска путей, предусматривающих его раннюю диагностику, которая может повысить эффективность лечения.

РТМ, как известно, чаще встречается у женщин, пребывающих в состоянии пре- и постменопаузы. В возрасте старше 50 лет заболевают РТМ 75% пациенток (Бохман Я.В., 1989, 1999; Вишневская Е.Е., 1994; Kubelka A., 1993). Поэтому для активного его выявления принято начинать профилактические осмотры женщин с указанного возраста, поскольку в этом периоде нарастает частота эндокринных и обменных нарушений, играющих немаловажную роль в патогенезе данного заболевания (Бохман Я.В., 1985, 1989). В последнее десятилетие используется подход к решению проблемы раннего выявления РТМ, основанный на патогенетическом принципе, позволяющем обосновать методологию формирования групп риска по возможному возникновению этой опухоли. Концепция групп риска относится только к контингенту женщин, возраст которых превышает 50 лет, при этом профилактическое обследование проводится не во всей популяции женщин, а в отобранной (скрининговой) группе (Бохман Я.В. и соавт., 1983; Вишневский А.С., Бобров Ю.Ф., 1983). Вместе с тем следует подчеркнуть, что в последние годы отмечено омоложение контингента больных, страдающих РТМ. Так, по данным Л.И. Веховой и О.В. Чулковой (2000), за 10-летний период наблюдения (1989–1998 гг.) заболеваемость этим новообразованием в возрастной группе до 29 лет увеличилась на 47%. По материалам клинических наблюдений НИИ онкологии и медицинской радиологии

им. Н.Н. Александрова (Вишневская Е. Е., 2002), за период с 1996 по 2001 г. количество больных РТМ молодого возраста (до 45 лет), прошедших лечение на базе онкогинекологического отделения института, утроилось по сравнению с периодом 1989–1995 гг. Стремительный рост заболеваемости РТМ у молодых женщин определяет проблему изучения факторов риска и скрининга этой локализации новообразования как одну из актуальных в системе его раннего распознавания.

В настоящее время клиническая практика ни в нашей стране, ни в других странах СНГ и дальнего зарубежья не располагает сведениями, отражающими клинические особенности РТМ у молодых женщин и оценку у них факторов риска. Этому вопросу был посвящен ряд наших работ (Вишневская Е.Е., 2001, 2002). На основе этих работ по обследованию больных РЭ молодого возраста была разработана настоящая инструкция по применению, подготовленная в рамках Государственной программы «Разработать и внедрить в учреждениях Министерства здравоохранения технологию скрининга рака молочной железы, гениталий, легких, предстательной железы».

Новизна настоящей инструкции по изучению факторов риска и скрининга больных РЭ заключается в том, что она касается женщин молодого возраста (до 45 лет) в отличие от существующих разработок скрининга у пожилых женщин, возраст которых превышает 50 лет. В инструкции описаны особенности организма и опухоли у 150 молодых больных РЭ, определены особенности общесоматического состояния и генеративной функции, показаны онкологические аспекты синдрома Штейна — Левенталя и склерокистоза яичников, а также установлено своеобразие локализации опухоли в матке, что раскрывает фон, на котором развивается процесс, и позволяет практическому врачу формировать группы женщин с факторами риска, обследование которых обеспечивает возможность выявлять заболевание на ранней стадии.

***Особенности общесоматического состояния и генеративной функции у больных РТМ молодого возраста.*** При анализе общесоматического состояния молодых больных РТМ установлено, что эта локализация злокачественного новообразования в 69,2% случаев развивается на фоне эндокринно-метаболических нарушений типа ожирения и сахарного диабета, а также гирсутизма, гиперто-

нической болезни, гипотиреоза и других заболеваний. У 53,1% пациенток имеются расстройства генеративной функции, проявляющиеся первичным либо вторичным бесплодием, когда наступившая беременность заканчивается самопроизвольным выкидышем, или эктопической локализацией беременности. У трети молодых больных РЭ обнаруживается миома матки либо аденомиоз.

У каждой второй исследуемой больной РТМ молодого возраста гормональные нарушения начинаются с периода менархе. Они проявляются поздним началом месячных (14–16 лет), протекающих 3–5 лет без особенностей, а далее сменяющихся аменореей либо опсоменореей, которые продолжаются 3–5 мес. и, как правило, переходят в меноррагию либо менометроррагию. Далее цикл может нормализоваться с помощью гормональных средств, но устойчивого равновесия в овариально-менструальной функции не наступает. Месячные приходят через 30–50 дней и продолжаются до 20 дней и более. У некоторых пациенток они бывают скудными, переходящими в кровотечение. Цикл обычно ановуляторный. У части молодых больных РТМ отсутствуют гинекологические жалобы либо жалобы проявляются в дисфункциональных расстройствах яичников.

Иллюстрацией к изложенному является следующее наблюдение.

*Пример 1.*

Больная Ш., 33 лет. Поступила в онкогинекологическое отделение НИИ ОМР для лечения по поводу РТМ. Анамнез показал, что нарушение менструальной функции яичников до установления вышеуказанного заболевания продолжалось более 10 лет. Месячные начались в 12 лет, были вначале регулярными, но спустя 4 года возникла опсоменорея и аменорея, которые сменились трудно корригируемой медикаментозно менометроррагией. Всего по этому поводу больная получила 4 курса гормонотерапии, однако кровотечение удавалось приостановить только методом выскабливания слизистой эндометрия, выполненного четырехкратно. Гистологически в соскобе постоянно выявлялась гиперплазия эндометрия.

Ожирение и склерокистоз яичников были констатированы с периода менархе.

На момент госпитализации вес больной составлял 126 кг.

Половая жизнь с 19 лет. В течение 11 лет не беременела, хотя не предохранялась. Прошла несколько курсов лечения клостильбегитом.

При очередном продолжительном кровомазании осуществлено 5-е по счету диагностическое выскабливание. В соскобе выявлена атипич-

ческая гиперплазия эндометрия. Назначена гормонотерапия препаратом ОК в течение 4 мес. По окончании курса подверглась обследованию эндометрия на предмет оценки эффективности этого лечения. В эндометриальном биоптате обнаружен рак.

Гистологически в удаленной матке диагностирована высококодифференцированная железисто-папиллярная аденокарцинома с глубиной инвазии опухоли в миометрий 2 мм.

Давность заболевания в этом случае составила 13 лет. В описанном наблюдении отражена этапность развития РЭ, начавшегося со склерокистоза яичников и ожирения, а также дисфункции яичников, проявляющейся аменореей и последующими ациклическими кровотечениями. В эндометрии на определенном этапе выявлена гиперплазия, далее — атипическая гиперплазия, а затем — аденокарцинома эндометрия; всё это происходило на фоне хронической ановуляции и бесплодия.

Первичное и вторичное бесплодие у половины больных РЭ в возрасте до 45 лет и высокая частота обменно-эндокринных заболеваний позволяют предполагать существование типа молодых женщин, предрасположенных к развитию аденокарциномы эндометрия. Изучение указанного вопроса дает возможность обосновать новые подходы к диагностике данного новообразования на ранней стадии. Они заключаются в формировании групп риска по заболеваемости аденокарциномой эндометрия среди молодых женщин с указанными нарушениями и тщательном их обследовании на предмет наличия или отсутствия рака.

***Синдром склерокистозных яичников (Штейна — Левенталя) как фактор риска РТМ.*** На материале проведенных исследований установлено, что у молодых больных (до 45 лет) сочетание РТМ и синдрома Штейна — Левенталя отмечается более чем в 30% случаев. Почти у всех у них нарушения проявляются с периода менархе. Все больные страдают бесплодием, по поводу которого длительно и безуспешно подвергаются лечению. Длительность расстройств функции яичников от момента их проявления до диагностирования РТМ варьируется от 3 до 15 лет.

При гистологическом изучении фона эндометрия, на котором развивается картина РТМ, выявлено, что более чем у 80% больных с синдромом Штейна — Левенталя изменения проявляются прос-

той или рецидивирующей железистой кистозной гиперплазией эндометрия, атипической гиперплазией эндометрия, аденоматозом. В яичниках почти у всех морфологически фиксируется гиперплазия тека-ткани и картина склерокистоза яичников. Склерокистозные яичники и фолликулярные кисты выявляются в 55,7% случаев, гиперплазия тека-ткани — в 36,5% из них, наличие миомы матки — в 36% случаев. Эти изменения со всей очевидностью свидетельствуют о роли хронической гиперэстрогении и прогестероновой недостаточности в генезе РТМ у больных молодого возраста с данным синдромом. Нарушение генеративной функции, отражающее ановуляторную дисфункцию яичников, длительное влияние эстрогенов на эндометрий и недостаточное антиэстрогенное действие прогестерона приводят к возникновению РЭ.

Возникновение РЭ у женщин с признаками синдрома Штейна — Левенталя и поликистозом яичников отличается длительностью развития процесса в эндометрии и в значительном проценте случаев — наличием предракового состояния в нем в виде аденоматоза либо атипической гиперплазии. Динамическое наблюдение и обследование больных с этим синдромом может помочь в усовершенствовании системы ранней диагностики РЭ у молодых.

У больных с первичным или вторичным склерокистозом яичников, синдромом Штейна — Левенталя и болезнью Иценко — Кушинга атипическая гиперплазия эндометрия и РЭ на начальной стадии не всегда сопровождаются маточными кровотечениями. В ряде случаев и запущенные формы РЭ при этих заболеваниях не имеют особых клинических проявлений кроме аменореи. Пассивное наблюдение за такими больными может явиться причиной несвоевременной диагностики РЭ.

*Пример 2.*

Больная В., 44 лет поступила в онкогинекологическое отделение НИИ ОМР с диагнозом «аденокарцинома эндометрия».

Из анамнеза выяснено, что после родов, осложнившихся профузной кровопотерей, у пациентки развилась картина болезни Иценко — Кушинга. Больная прибавила в весе на 59 кг, у нее прекратились месячные, которые отсутствовали 12 лет. Далее началось маточное кровотечение. По этому поводу осуществлено диагностическое выскабливание слизистой полости матки; диагностирован рак эндометрия.

Основной жалобой на момент поступления пациентки в стационар были непрекращающиеся в течение 4 недель кровянистые выделения из половой щели. У нее отмечались избыточная масса тела, изменение внешности, гипертрихоз на лице и туловище. Обращали внимание ожирение, оволосение по мужскому типу с выпадением волос на голове и наличие тонкой сухой кожи с багрово-мраморным рисунком.

При вагинальном исследовании обнаружена увеличенная матка до размеров 9-недельного срока беременности, а также несколько увеличенные, плотные яичники.

Поскольку морфологический диагноз аденокарциномы в НИИ ОМР был верифицирован, то пациентка подверглась хирургическому вмешательству.

При лапаротомии матка занимала срединное положение, размеры ее составляли  $13 \times 9 \times 6$  см. Яичники были в виде солидных образований, наибольший размер которых достигал 4 см.

Произведена тотальная гистерэктомия и оментэктомия.

На макропрепарате выявлена интерстициально расположенная миома. Полость матки была выполнена опухолью инфильтративного характера, протяженностью по всему эндометрию с вовлечением слизистой цервикального канала и инвазией в миометрий более чем на  $1/2$  его толщины. Гистологически выявлена миома матки. Опухоль эндометрия представлена низкодифференцированной аденокарциномой. В обоих яичниках и большом сальнике выявлены метастазы опухоли такой же структуры, как и в теле.

Описано наблюдение запущенной формы рака у пациентки, продолжительное время страдающей глубокими нарушениями менструальной функции на фоне болезни Иценко — Кушинга. По поводу аменореи больная неоднократно обращалась к врачам, которые констатировали отсутствие беременности, но никаких специальных исследований по уточнению состояния яичников и эндометрия, определяющих причину отсутствия месячных, не проводили. Длительная хроническая ановуляция и гиперандрогения привели к развитию рака.

При диспансерном наблюдении пациентов с болезнью Иценко — Кушинга, периодическом взятии эндометриальных аспиратов на атипические клетки и применении трансвагинального УЗИ можно своевременно определить начало развития РЭ и предотвратить распространение процесса за пределы матки.



Исходя из проведенных исследований, показавших, что у многих больных РТМ молодого возраста за много лет до клинического проявления опухоли имел место склерокистоз яичников и синдром Штейна — Левенталя, этот синдром следует рассматривать как фактор риска в развитии рака указанной локализации. Диспансерное наблюдение женщин с синдромом Штейна — Левенталя, их активное обследование являются рациональной формой целенаправленного выявления РТМ.

Из полученных нами данных также установлено, что РТМ у больных, страдающих синдромом Штейна — Левенталя, не является быстротечным процессом. У большинства из них он формируется на основе таких пролиферативных изменений эндометрия, как простая или рецидивирующая кистозная гиперплазия, очаговый аденоматоз, аденоматозные полипы. Их переход в рак длится в среднем 5–10 лет. То же самое относится и к пациенткам с болезнью Иценко — Кушинга и первичным поликистозом яичников.

Факт существования латентного периода, необходимого для трансформации гиперплазированного и атипического эндометрия при синдроме Штейна — Левенталя в рак, дает основание считать, что при условии диспансеризации этой категории женщин, их адекватном обследовании и лечении можно добиться предупреждения рака эндометрия либо выявления его на ранних стадиях.

Как свидетельствуют проведенные исследования, развитие РТМ у 70,1% женщин в возрасте до 45 лет преимущественно происходит на фоне таких предраковых состояний эндометрия, составляющих факторы риска, как атипическая гиперплазия, рецидивирующая железистая гиперплазия и полипы (железистые, аденоматозные).

**Локализация опухоли.** Изучение локализации опухоли эндометрия в тех или иных отделах матки имеет отношение к определению возможностей отдельных методов диагностики в ее распознавании. Из проведенных исследований установлено, что в 76,9% случаев опухоль занимает верхние отделы матки — дно и трубные ее углы. Только в 1,9% случаев основная ее часть локализуется в нижнем сегменте матки с вовлечением в процесс слизистой цервикального канала, и у 5,7% пациенток опухоль простирается по всему эндометрию — от дна и тела матки до внутреннего зева.

В связи с преимущественной локализацией опухоли в области дна и трубных углов матки, труднодоступных для биопсии, по морфологическому исследованию которой верифицируется диагноз, процент неправильных, неадекватных характеру заболевания заключений оказывается значительным. Поэтому у больных РТМ молодого возраста для углубленной диагностики заболевания в программу исследования помимо таких стандартных методов, как аспирационная биопсия, кюретаж и морфологическое исследование биоптата из слизистой, должны быть включены трансвагинальная эхография и гистероскопия. Эти методы обладают высокой чувствительностью и позволяют со значительной точностью установить локализацию опухоли, определить глубину инвазии новообразовательного процесса в миометрий и провести дифференциальную диагностику аномального маточного кровотечения, обусловленного опухолью тела матки либо дисфункцией яичников. Трансвагинальное УЗИ и диагностическая гистероскопия с прицельным взятием измененных тканей для морфологического исследования обеспечивают более высокую информативность в раннем обнаружении небольших очагов рака, чем исследование бесприцельно взятого биоптата. Такой очаг может не попасть в биоптат при бесприцельном выскабливании, особенно в тех случаях, когда опухоль локализуется в области трубных углов матки.

Исходя из полученных данных, следует принять за правило, что у больных с бесплодием, обменно-метаболическими нарушениями и нарушенной функцией яичников в случае появления ациклических маточных кровянистых выделений необходимо проводить УЗИ органов малого таза, аспирационную биопсию эндометрия и диагностический кюретаж слизистой с цитологическим и морфологическим исследованием биоптата.

Данные, полученные в результате анализа клинических материалов, характеризующих особенности организма и опухоли у больных РТМ молодого возраста, позволили рекомендовать врачам-акушерам-гинекологам с целью распознавания указанного новообразования на ранней стадии заболевания пользоваться в практической работе сведениями, вытекающими из материалов проведенных исследований.

РТМ у молодых женщин возникает преимущественно (в 60–70% случаев) при нарушенной менструальной и генеративной функции, у нерожавших, незамужних и небеременевших женщин, а также страдающих нарушением жирового и углеводного обмена, с ановуляторным менструальным циклом, обуславливающим гиперэстрогению и прогестероновую недостаточность, играющие роль в генезе рака у данной категории больных.

У 80% молодых пациенток с РТМ развитию новообразовательного процесса в слизистой эндометрия предшествует хроническая гиперэстрогения и ановуляция, у 32% — бесплодие и поликистоз яичников, обуславливающие в 70% случаев гиперпластические процессы в эндометрии, которые с течением времени трансформируются в рак.

Наиболее частая локализация рака в матке у молодых больных — область дна и тела (76,9%), что затрудняет диагностику этого заболевания на ранней стадии, поскольку данная область труднодоступна для взятия биопсии. Поэтому при обследовании женщин с факторами риска обязательно использование гистероскопии и прицельного кюретажа слизистой эндометрия.

Морфологические исследования показывают отсутствие в 89,4% случаев инвазии опухоли в строму. Это объясняет бессимптомность клинического проявления РЭ у ряда больных молодого возраста. Поэтому для выявления ранних стадий РТМ важно сосредоточить внимание на группе женщин, имеющих следующую сочетанную комбинацию факторов риска:

- нарушения овариально-менструального цикла по типу аменореи, опсоменореи, менометроррагии;
- ановуляторный менструальный цикл;
- первичный или вторичный склерокистоз яичников;
- бесплодие первичное или вторичное;
- неразвивающаяся беременность, самопроизвольные выкидыши на фоне длительного лечения бесплодия и нарушения овариально-менструальной функции;
- синдром Штейна — Левенталя и Иценко — Кушинга;
- ожирение в сочетании с гирсутизмом, сахарным диабетом и артериальной гипертензией;

- миома матки;
- аденомиоз;
- железистая, полиповидная, рецидивирующая или атипическая гиперплазия эндометрия.

Принцип формирования групп риска по РЭ у женщин до 45 лет должен включать три и более факторов риска, в частности таких, как ановуляция, гиперэстрогения, нарушение жирового и углеводного обмена.

При наличии факторов риска по РТМ у молодых женщин углубленному обследованию подлежат не только женщины с аномальными месячными, но и пациентки без клинических проявлений заболевания. С этой целью показано цитологическое исследование мазков из эндоцервикса и эндометриальных аспиратов.

Поскольку РЭ у молодых больных в 80% случаев отличается наличием опухоли небольших размеров и поверхностной ее инвазией в миометрий, особая роль в его диагностике должна отводиться трансвагинальной эхографии, способной зафиксировать опухоль до 2 мм. Уточняющее значение в выявлении измененного эндометрия отводится гистероскопии с прицельной биопсией эндометрия и морфологическим исследованием биоптата.