***Что такое рак шейки матки?***

Рак шейки матки – злокачественное новообразование, возникающее в области шейки матки. Из плоского эпителия развивается плоскоклеточный рак, из цилиндрического – аденокарцинома, имеющая высокую степень злокачественности (склонность к быстрому росту и метастазированию).

***Значимость и распространённость***

Исследования вопроса заболеваемости раком шейки матки проводились ещё в XIX веке, и полученные результаты показывали связь активности половой жизни и частоты встречаемости рака. Современные исследования подтверждают эти данные, наблюдается связь между частотой смены половых партнёров и риском заболевания раком шейки матки. В России в 2002 году было зарегистрировано 12 285 случаев заболевания раком шейки матки. Данное заболевание наиболее часто встречается у женщин среднего возраста (35–55 лет), в 20% случаев обнаруживается в возрасте старше 65 лет, в молодом возрасте встречается относительно редко. Следует отметить, что заболеваемость раком шейки матки значительно превышает заболеваемость другими опухолями женской половой системы. В начале XXI века отмечается увеличение больных раком шейки матки на поздних стадиях: доля рака IV стадии, по разным данным, составляет 37,1% – 47,3%.

***Причины возникновения рака шейки матки***

Вирус папилломы человека (ВПЧ). Инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека (ВПЧ), передается от человека к человеку половым путем и является наиболее важным фактором риска в развитии рака шейки матки.

Нормальные клетки вырабатывают вещества (генные вещества, угнетающие рост опухоли), которые предотвращают слишком быстрый рост клеток и превращение их в опухолевые. Два белка (Е 6 и Е 7), которые вырабатываются некоторыми типами ВПЧ, могут изменять функцию генных веществ, угнетающих рост опухоли.

Однако инфекция ВПЧ не полностью объясняет причину развития рака шейки матки, так как ни у всех женщин с такой инфекцией возникает рак шейки матки.

Курение. При курении появляются канцерогенные вещества, повреждающие ДНК клеток шейки матки, что может способствовать развитию рака.

Дефицит иммунной системы. Иммунная система защищает нас от рака. Вирус СПИДа делает иммунную систему женщины менее способной сопротивляться вирусу папилломы человека и раннему раку шейки матки.

Плохое питание с низким потреблением фруктов и овощей также повышает риск развития рака шейки маки.

***К факторам риска*** развития рака шейки матки относятся следующие:

Инфекция ВПЧ является наиболее важным фактором риска. В эту группу входит более 100 типов вирусов, которые могут вызывать развитие папиллом (бородавок). Некоторые типы вирусов могут приводить к возникновению рака шейки матки (HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV45 и др.) Почти половина всех случаев рака шейки матки вызываются вирусами HPV16 и HPV18.

Другие типы ВПЧ вызывают развитие бородавок на различных частях тела (ладонях, стопах, губах или языке). Некоторые типы вируса могут инфицировать половые органы и область заднего прохода у женщин и мужчин. Эти вирусы передаются от человека к человеку при половых контактах. Такие вирусы редко ассоциируются с раком шейки матки и относятся к группе низкого риска.

Эти вирусы могут вызывать плоские папилломы (бородавки) на шейке матки или во влагалище, протекающие без симптомов. Они, как правило, не оказывают влияния на возникновение рака шейки матки. С другой стороны, плоские папилломы, вызванные вирусами из группы высокого риска, могут превращаться в рак шейки матки или влагалища.

В настоящее время нет способов лечения инфекции, вызванной ВПЧ, однако папилломы лечатся с эффектом, что предотвращает развитие из них рака.

У большинства женщин эта инфекция проходит самостоятельно без лечения за счет иммунных механизмов организма женщины.

Вероятность приобретения ВПЧ увеличивается в случае:

– Начала половой жизни в очень молодом возрасте

– Наличия многих половых партнеров

– Половых контактов с мужчинами, которые не подвергались операции обрезания

Презервативы не защищают от ВПЧ, но их использование необходимо для предотвращения СПИДа и других заболеваний, передающихся половым путем.

Курение. Курящие женщины в два раза чаще заболевают раком шейки матки. Канцерогенные вещества табачных изделий воздействуют не только на легкие. Они поглощаются легкими и через кровоток распространяются по организму. Табачные продукты обнаруживаются в слизистом отделяемом шейки матки. Эти вещества повреждают ДНК клеток шейки матки, что может способствовать развитию рака.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) вызывает синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). В результате нарушения иммунной системы организм женщины становится восприимчивым к ВПЧ, что увеличивает риск рака шейки матки. Иммунная система уничтожает опухолевые клетки и замедляет их рост и распространение. У женщин со СПИДом предопухолевое состояние шейки матки может превратиться в инвазивный рак быстрее, чем у других женщин.

Хламидийная инфекция. Хламидия – относительно частый вид бактерии, которая поражает женскую репродуктивную систему. Она распространяется половым путем. Многие женщины не знают о наличии у них этой инфекции до тех пор, пока она не была выявлена при исследовании мазка с шейки матки. Наличие хламидийной инфекции увеличивает риск развития рака шейки матки.

Диета. Недостаточное употребление фруктов и овощей может повышать риск рака шейки матки. Избыточный вес также увеличивает вероятность развития рака.

Противозачаточные средства. Длительное применение противозачаточных препаратов (в течение 5 и более лет) повышает риск развития рака шейки матки. Среди женщин, использовавших такие препараты в течение 10 и более лет, риск рака шейки матки повышен в 4 раза.

Множественные беременности. У женщин с множественными беременностями, которые закончились родами, риск развития рака шейки матки повышен.

Низкий социально-экономический статус также сопровождается повышенным риском возникновения рака шейки матки.

Случаи рака шейки матки в семье. У женщин, чьи матери или сестры страдали раком шейки матки, имеется повышенный риск развития такого рака.

***Патогенез***

Злокачественные новообразования возникают в результате повреждения механизмов апоптоза. В случае рака шейки матки антионкогенную активность проявляют гены p53 Rb. При персистирующей инфекции вирусом папилломы человека эти антионкогены блокируются белками, производимыми вирусными генами Е5 и Е6. Белок, синтезируемый геном Е6, инактивирует опухолевый супрессор, запускающий механизм клеточной смерти бесконтрольно пролиферирующих клеток. Кроме того, данный белок активирует теломеразу, что увеличивает шансы возникновения бессмертных клонов клеток и, как следствие, развития злокачественных образований. Следует отметить, что белок, синтезируемый геном Е6, не активен в отсутствии белка, синтезируемого геном Е7. Белок, вырабатываемый геном Е7, способен и самостоятельно вызывать опухолевую трансформацию клеток, но его действие значительно усиливается в присутствии белка синтезируемого Е6. Блок Е7 блокирует циклин, зависимые киназы р21 и р26, что позволяет поврежденной клетке начать делится. Таким образом мы видим, *что вирус папилломы человека в результате своей жизнедеятельности повреждает противоопухолевую защиту клетки, значительно увеличивая риск развития злокачественных новообразований.*

***Клиника***

Симптоматика на ранних стадиях может отсутствовать или проявляться в виде трудно дифференцируемого дискомфорта. На более поздних стадиях развития заболевания могут возникать следующие клинические признаки. [8]

* Патологические вагинальные кровотечения.
* Кровотечения после полового акта, спринцевания или вагинального осмотра гинекологом.
* Изменения характера и длительности менструации.
* Возникновение кровянистого отделяемого во влагалище после наступления менопаузы.
* Боль в области малого таза.
* Боль во время полового акта.

Все приведенные выше клинические признаки неспецифичны. Также развитие рака шейки матки может сопровождаться системными эффектами, например:

* Нарастающая слабость, утомляемость.
* Быстрая потеря веса.
* Длительно сохраняющаяся субфебрильная температура, не превышающая 37,5° С.
* Анемия и повышение СОЭ.

Отсутствие характерных клинических признаков и отсутствие жалоб в дебюте заболевания значительно затрудняют раннюю диагностику и при отсутствии регулярного гинекологического осмотра приводят к поздней диагностике заболевания, значительно ухудшающей прогноз выздоровления.

***Диагностика***

В связи со стёртостью клинических проявлений и отсутствием специфической клиники наиболее эффективным методом диагностики являются регулярные гинекологические осмотры, призванные выявить ранние стадии злокачественных новообразований.

Все женщины должны проходить скрининг (досимптомное обследование) на рак шейки матки через 3 года после начала половой жизни, но не позже 21 года. Скрининг нужно проводить ежегодно с исследованием мазков из шейки матки.

– Начиная с 30-летнего возраста, женщины, имевшие три последовательных отрицательных результата при исследовании мазков из шейки матки, могут проходить скрининг каждые 2–3 года. Женщины с ВПЧ или ослабленной иммунной системой в результате трансплантации, химиотерапии или длительного применения стероидных гормонов, должны продолжить ежегодный скрининг.

– Женщины 70 лет и старше с тремя и более нормальными результатами исследования мазков из шейки матки за последние 10 лет могут не участвовать в скрининге. Женщины, переболевшие раком шейки матки, имеющие ВПЧ или ослабленную иммунную систему, должны продолжать скрининг пока им позволяет здоровье.

– Женщины, перенесшие удаление матки и шейки матки, могут не участвовать в скрининге, если операция была выполнена не по поводу рака или предракового состояния шейки матки. Женщины, которым произведено удаление матки без удаления шейки матки, должны продолжать участие в скрининге.

Некоторые женщины считают, что они не должны обследоваться в связи с тем, что больше не собираются иметь детей. Такая точка зрение неправильна.

Исследование органов таза является частью обследования женщины. При этом исследовании врач оценивает состояние репродуктивных органов, включая матку и яичники, а также может выявить заболевания, передающиеся половым путем. Однако при данном исследовании нельзя диагностировать рак шейки матки на ранней стадии или обнаружить измененные клетки шейки матки.

Мазки из шейки матки выполняются перед самым началом обследования органов таза, При этом врач с помощью специального инструмента получает определенное количество клеток с шейки матки, которые затем исследуются под микроскопом.

Кольпоскопия: Если, по данным проведенного обследования заподозрен рак шейки матки, то рекомендуется выполнение кольпоскопии. При этой процедуре врач осматривает шейку матки кольпоскопом (аппарат с увеличивающими линзами). При этом детально исследуется поверхность шейки матки. При обнаружении подозрительного участка производится биопсия (взятие маленького кусочка ткани для исследования). Только биопсия позволяет с уверенностью судить о том, имеется ли у женщины предопухолевое состояние, истинный рак или что-либо другое.

***Лечение***

Хирургическое лечение

При распространенных инвазивных формах рака шейки матки применяется расширенная гистероэктомия по методу Вертгейма–Мейгса, суть которой заключается в одномоментном иссечении тазовой клетчатки с заключёнными в ней лимфоузлами, удалении матки с придатками и не менее трети влагалищной трубки. В некоторых случаях производится экзентация таза, но в настоящее время данный метод применяется относительно редко в связи с его высокой травматичностью для больного и эффективностью, незначительно превышающей гистероэктомию.

Лучевая терапия

Лучевая терапия является ведущим методом лечения рака шейки матки и зачастую, в сочетании с химиотерапией, единственно возможным на 3–4 стадии в связи с невозможностью хирургического вмешательства. Применяется дистанционная гамма-терапия. Разовая доза, подаваемая на область воздействия, составляет 2 грей. Как правило, дистанционная гамма терапия сочетается с внутриполостным облучением шейки матки.

Есть данные о выраженном сочетанном эффекте лучевой терапии и индукторов апоптоза растительного происхождения (лектин купены, входящий в состав антинеобластического препарата ГА-40). Эффективность последнего показана в исследовании на клетках HeLa. России препарат не прошел процедуру обязательной сертификации, и его эффективность не подтверждена с точки зрения доказательной медицины.

Химиотерапия

В сочетание с лучевой терапией проводится полихимиотерапия несколькими цитостатическими препаратами. С одной стороны, эта терапия позволяет повысить эффективность лучевой терапии, добиться снижения дозы облучения и снизить шансы возникновения радиоиндуцированных опухолей. С другой стороны, сочетание химио- и лучевой терапии плохо переносится больными и приводит к усилению побочных эффектов. Ряд специалистов придерживаются мнения, что курсовая полихимиотерапия в сочетании с лучевой терапией малоэффективна и даже опасна.

Однако многие специалисты сходятся во мнении, что регионарная внутриартериальная химиотерапия цитостатиками желательна при проведении лучевой терапии, исследования показали повышение выживаемости больных, получавших подобное сочетание.

Считается доказанной эффективность введения на фоне проведения лучевой терапии препаратов платины (цисплатин).

Иммунотерапия

В настоящее время активно изучается вопрос сохранения иммунитета при лучевой и химиотерапии с целью обеспечения возможности организму задействовать и свои противоопухолевые механизмы. Считается, что относительно эффективным является введение интерферонов; относительно дозировки препаратов в научной среде идут активные дискуссии, и единого консенсусного мнения в настоящее время не существует.

***Прогноз***

Прогноз при раке шейки матки во многом зависит от стадии, на которой было диагностировано заболевание и проведено лечение. При 1 стадии большинство больных живет 5 и более лет без признаков заболевания. И, напротив, при 4 стадии большинство больных не доживает до 5-ти летнего рубежа, умирая от распространения опухоли или осложнений, которые она вызвала.

***Раннее выявление***

Для выявления рака шейки матки на ранних стадиях существует специальный тест. Его регулярное прохождение рекомендовано каждой женщине после 40 лет. С помощью небольшой палочки берется мазок со стенки шейки матки. Затем этот мазок окрашивается специальным красителем и исследуется под микроскопом. Метод называется «цитологическое исследование мазка с поверхности шейки матки», в англоязычных странах – тест по Папаниколау, в США – pap smear.

При нахождении клеток подозрительных на раковые, проводится дополнительное, более точное исследование. В США каждая женщина, как минимум раз в год, проходит данное исследование. В России, по закону положено проводить такое исследование 1 раз в 2 года.

Стадирование рака шейки матки

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| TNM классификация | FIGO стадия | Описание |
| Тх |  | Недостаточно данных для оценки опухоли |
| Т0 |  | Первичная опухоль не определяется. |
| Тis | 0 | Карцинома преинвазивная |
| Т1 | I | Рак, ограниченный шейкой матки (без учета тела матки) |
| Т1а | IА | Инвазивная опухоль только микроскопически. |
| Т1 а1 | IА 1 | Стромальная инвазия до 3,0 мм в глубину и до 7,0 мм поверхности |
| Т1 а2 | IА 2 | Стромальная инвазия до 5,0 мм в глубину и до 7,0 мм по поверхности  (Поражение сосудов не влияет на классифицирование). |
| Т1b | IB | Клинически определяемый очаг поражения, ограниченный шейкой или микроскопически определяемое поражение большего размера, чемТ1А/1A2 |
| Т1b1 | IB1 | Клинически определяемый очаг поражения до 4,0 см в наибольшем измерении |
| Т1b2 | IB2 | Клинически определяемый очаг поражения более 4,0 см |
| Т2 | II | Опухоль шейки матки с распространением за пределы матки, но без прорастания стенки таза или нижней трети влагалища |
| Т2а | IIА | Без инвазии параметрия |
| Т2b | IIB | С инвазией параметрия |
| Т3 | III | Рак шейки матки с распространением на стенку таза, поражение нижней трети влагалища, нарушение функции почки |
| Т3а | IIIА | Опухоль поражает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку таза |
| Т3b | IIIB | Опухоль распространяется на стенку таза и / или приводит к гидронефрозу и нефункционирующей почке |
| Т4 | IVА | Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и / или выходит за пределы малого таза |
| М1 | IVB | Отдаленные метастазы |