

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ

КАРЦИНОСАРКОМА ЭНДОМЕТРИЯ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2024

УДК 618.14-006.68(075.8)

ББК 55.6я73

К27

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 31.10.2023 г., протокол № 10

Авторы: д-р мед. наук, проф., зам. зав. каф. онкологии по научной работе Белорусского государственного медицинского университета Т. М. Литвинова; д-р мед. наук, проф., начальник образовательного центра Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова И. А. Косенко; канд. мед. наук, врач онколог-хирург Минского городского клинического онкологического центра А. Е. Анищенко; аспирант-соискатель Белорусского государственного медицинского университета, зав. химиотерапевтическим отделением № 2 Минского городского клинического онкологического центра С. А. Демидова

Рецензенты: канд. мед. наук, доц., зав. каф. онкологии Белорусской медицинской академии последиplomного образования А. Г. Жуковец; каф. акушерства и гинекологии Белорусского государственного медицинского университета

Карциносаркома эндометрия : учебно-методическое пособие / К27 Т. М. Литвинова [и др.]. – Минск : БГМУ, 2024. – 44 с.

ISBN 978-985-21-1479-0.

Изложены единичные современные литературные данные по эпидемиологии, этиопатогенезу, клинике, диагностике, принципам лечения и методам профилактики одного из самых агрессивных раков эндометрия — карциносаркомы, рост заболеваемости которой отмечен в последние годы в Беларуси.

Предназначено для студентов 6-го курса лечебного факультета

УДК 618.14-006.68(075.8)

ББК 55.6я73

Учебное издание

Литвинова Татьяна Михайловна

Косенко Ирина Александровна

Анищенко Анна Евгеньевна

Демидова Светлана Анатольевна

КАРЦИНОСАРКОМА ЭНДОМЕТРИЯ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Прохоров

Корректор Н. С. Кудрявцева

Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 06.02.24. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,13. Тираж 30 экз. Заказ 58.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-1479-0

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2024

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 6 ч.

Карциносаркома эндометрия (КСЭ), именуемая ранее как злокачественная мезодермальная смешанная опухоль, метапластический рак или злокачественная смешанная опухоль Мюллера, относится к редким, высокоагрессивным, активно метастазирующим новообразованиям, имеет неблагоприятный прогноз. Ее отличительной чертой от всех существующих злокачественных опухолей, в том числе и от рака эндометрия, в группу которого она входит, является двухфазность, поскольку новообразование состоит одновременно из двух морфологических гистотипов — железистого эпителия и мезенхимальной ткани.

КСЭ может быть представлена различными гистотипами карцином и сарком. Из-за целого ряда особенностей, характерных как для рака эндометрия, так и саркомы, врачи обычно диагностируют опухоль в запущенных стадиях, что приводит к высокой одногодичной летальности и резкому снижению эффективности ее терапии. Эти данные, одновременно с отсутствием в настоящее время наличия минимальной информации у врачей акушеров-гинекологов и онкологов о КСЭ, способствуют несвоевременной постановке правильного диагноза и позднему началу радикальной терапии заболевания, что в конечном итоге приводит к быстрому метастазированию злокачественного процесса и повышению смертности.

В предлагаемом пособии будущий врач сможет изучить клинику и современные методы диагностики КСЭ, что поможет ему в дальнейшем, благодаря полученным знаниям, своевременно обнаружить КСЭ, которая до настоящего времени крайне редко диагностируется акушерами-гинекологами, хотя и стала встречаться в нашей стране намного чаще. Это подтверждает показатель заболеваемости, выросший в Беларуси за последние 30 лет, согласно данным Белорусского канцер-регистра (БКР), в 7,3 раза, а в г. Минске — в 13,5 раза.

Цель занятия: приобретение студентами 6-го курса, специализирующимися в области акушерства и гинекологии, а также онкологии, современных научных знаний по эпидемиологии, этиологии, патогенезу, морфологии, клинике, диагностике, дифференциальной диагностике, основным методам лечения, факторам прогноза и профилактике КСЭ.

Задачи занятия:

1. Повторить информацию по анатомическому строению матки, яичников, труб, придатков и гистологическому строению эндометрия.
2. Познакомиться с литературными данными и информацией, взятой из белорусского канцер-регистра по эпидемиологии карциносаркомы.

3. Повторить современную морфологическую характеристику рака эндометрия и классификацию по стадиям FIGO и TNM.
4. Изучить заболевания, на фоне которых могут развиваться саркомы тела матки и рак эндометрия.
5. Познакомиться с этиологией и патогенезом КСЭ.
6. Изучить гистологические особенности строения КСЭ.
7. Познакомиться с методами современной лабораторной и инструментальной диагностики КСЭ.
8. Приобрести знания по основным принципам и существующим методам специальной противоопухолевой терапии.
9. Изучить факторы прогноза и вопросы диспансеризации, а также основные методы профилактики КСЭ.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы необходимо повторить:

- из нормальной анатомии: анатомическое строение матки, яичников, маточных труб, брюшины таза, большого сальника и органов брюшной полости;
- топографической анатомии: расположение органов в тазу, брюшной полости, тазовых и забрюшинных лимфатических узлах, а также взаимоотношение матки со всеми органами таза;
- гистологии: строение матки, лимфатических узлов, брюшины и большого сальника;
- патологической анатомии: морфологическое строение сарком матки и рака эндометрия;
- оперативной хирургии: современные технологии, используемые для хирургического лечения опухолей органов таза (миом, рака яичников и карцином эндометрия), канцероматоза брюшины, метастазов рака эндометрия в печень, селезенку, петли кишечника, лимфатические узлы (тазовые и забрюшинные);
- акушерства и гинекологии: клинику, диагностику, дифференциальную диагностику, основные методы лечения доброкачественных заболеваний тела матки.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Эпидемиология рака эндометрия и карциносаркомы.
2. Этиология и патогенез указанных выше заболеваний.
3. Фоновые и предопухолевые заболевания сарком и рака тела матки.
4. Морфологическая классификация рака эндометрия и сарком тела матки.
5. Классификация рака эндометрия по системе FIGO и TNM.
6. Клиника КСЭ и ее отличие от клиники рака тела матки.

7. Пути метастазирования карциносаркомы.
8. Лабораторные и инструментальные методы исследования, используемые для диагностики.
9. Возможности МРТ-ДВИ таза и всего тела в диагностике КСЭ, их особенности.
10. Роль морфологического, иммуногистохимического и генетического исследований в верификации диагноза КСЭ.
11. Современные методы лечения КСЭ.
12. Хирургический метод лечения злокачественной опухоли.
13. Химиотерапевтический метод в лечении карциносаркомы и характеристика наиболее часто используемых цитостатиков.
14. Прогноз для пациентов с изучаемой опухолью, пролеченной различными методами.
15. Рецидивы и метастазы КСЭ, их локализация, сроки появления, клиника и диагностика.
16. Профилактика КСЭ.
17. Диспансеризация пациентов с КСЭ.

Задание для самостоятельной работы. Для успешного изучения темы студенту следует внимательно ознакомиться с содержанием учебно-методического пособия. В процессе его чтения необходимо вести записи вопросов и замечаний, которые впоследствии можно выяснить в ходе дальнейшей работы с дополнительной литературой или на консультации у преподавателя. Решая ситуационные задачи, предложенные в качестве самоконтроля, студент с одной стороны, может адекватно оценить собственные знания, полученные ранее, а с другой — продемонстрировать преподавателю их уровень, достигнутый в результате работы над учебным материалом.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О КАРЦИНОСАРКОМЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Карциносаркома эндометрия — редкое высокоагрессивное двухфазное злокачественное новообразование, входящее в группу 200 редких опухолей, которое развивается из эпителия и мезодермы эндометрия, входящего в состав структуры тела матки. КСЭ одновременно представлена двумя различными опухолевыми гистотипами: канцероматозным и саркоматозным, составляющими одну злокачественную опухоль. Это новообразование впервые было детально описано в 1974 г. Р. В. Clement и R. E. Scully, хотя оно известно уже около 150 лет. Вначале опухоль имела такие названия, как смешанная Мюллера опухоль, злокачественная мезодермальная смешанная опухоль и

метапластический рак. В 2003 г. все они были объединены в одно и это злокачественное новообразование получило новое название, существующее до сих пор — КСЭ (рис. 1).



Рис. 1. Карциносаркома эндометрия (схема)

В отличие от рака тела матки или карциномы эндометрия, которая развивается только из железистого эпителия эндометрия, КСЭ возникает, как отмечено ранее, одновременно из эпителия и стромы, т. е. из всего эндометрия, выстилающего полость матки (рис. 2).



Рис. 2. Внутренние половые органы женщины

Среди всех злокачественных опухолей тела матки, куда входит и КСЭ, рак составляет 94–96 % и имеет код С54 по МКБ-10. Остальные 4–6 % злокачественных заболеваний этой группы приходятся на саркомы тела матки. Вначале КСЭ была включена в группу сарком тела матки, но с 2009 г. по рекомендации ВОЗ это новообразование, учитывая его клиническую и морфологическую характеристики, перенесли из группы сарком в группу карцином эндометрия (рис. 3).

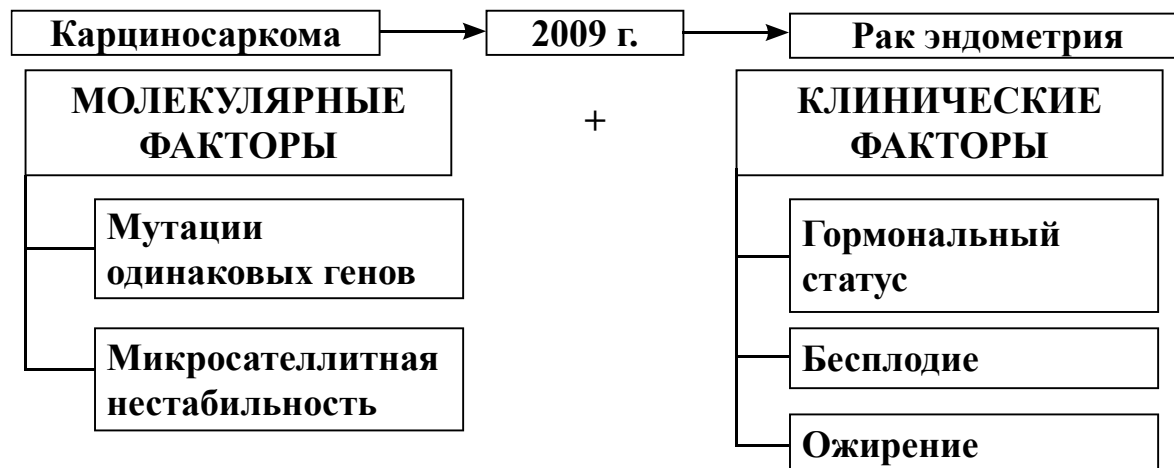


Рис. 3. Молекулярная и клиническая характеристики рака и карциносаркомы эндометрия

Однако по морфологической классификации КСЭ только в 2020 г. стала входить в состав рака тела матки, в подгруппу неэндометриоидных карцином. Отличием от рака и сарком эндометрия является ее высокая степень злокачественности, что связано с активным метастазированием, поскольку она способна распространяться одновременно тремя путями — гематогенным, лимфогенным и имплантационным. Последний начинается с проникновения раковых клеток через маточные трубы в таз, которые метастазируют по брюшине таза и брюшной полости. Именно это делает КСЭ более агрессивной, имеющей крайне неблагоприятный прогноз.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Сведения об эпидемиологии КСЭ во всех странах мира представлены минимально. По последним данным GLOBOCAN 2020 в ВОЗ имеется информация только о злокачественных опухолях тела матки (ЗОТМ), включающих весь рак эндометрия и саркомы. В 2020 г. ЗОТМ в мире были выявлены у 417 367 женщин, а умерло от них — 97 370 человек. В структуре всех

злокачественных опухолей, встречающихся у человека, эти новообразования составляли около 4,5 %, занимая 6-е место по заболеваемости и 13-е — по смертности среди всех злокачественных опухолей (рис. 4).

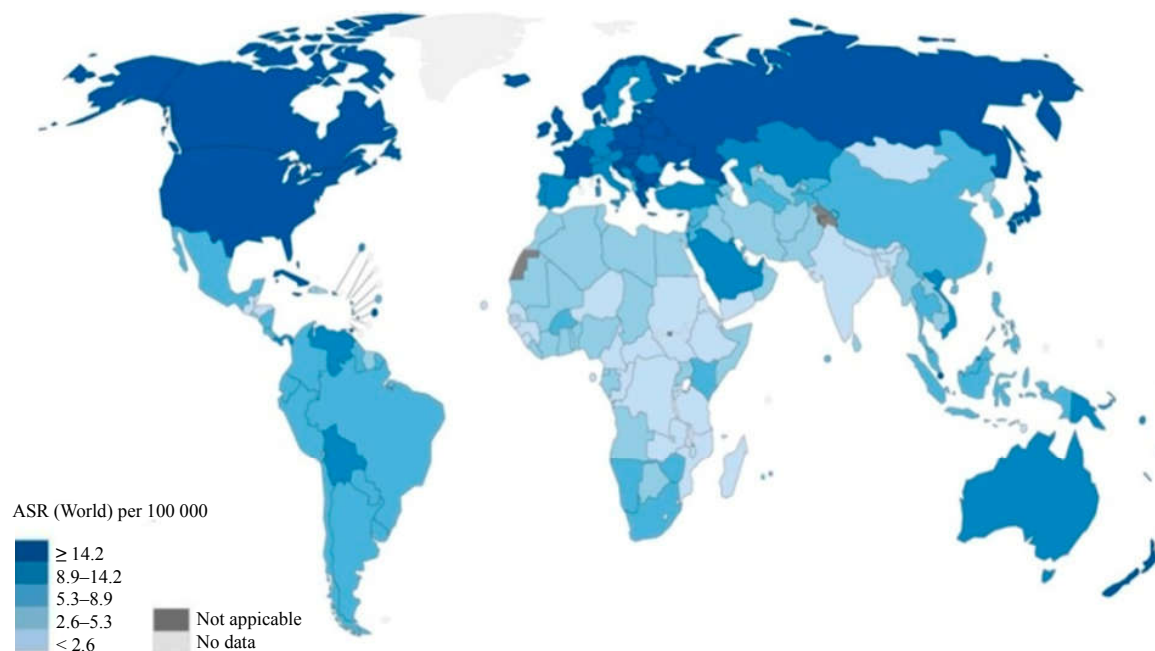


Рис. 4. Заболеваемость злокачественными опухолями тела матки в мире (GLOBOCAN 2020)

Стандартизированный показатель заболеваемости ЗОТМ в мире равен $8,7 \text{ ‰}$, при этом самая высокая заболеваемость в 2020 г. отмечена в Польше — $26,2 \text{ ‰}$, самая низкая — в Йемене ($0,18 \text{ ‰}$) (рис. 5).

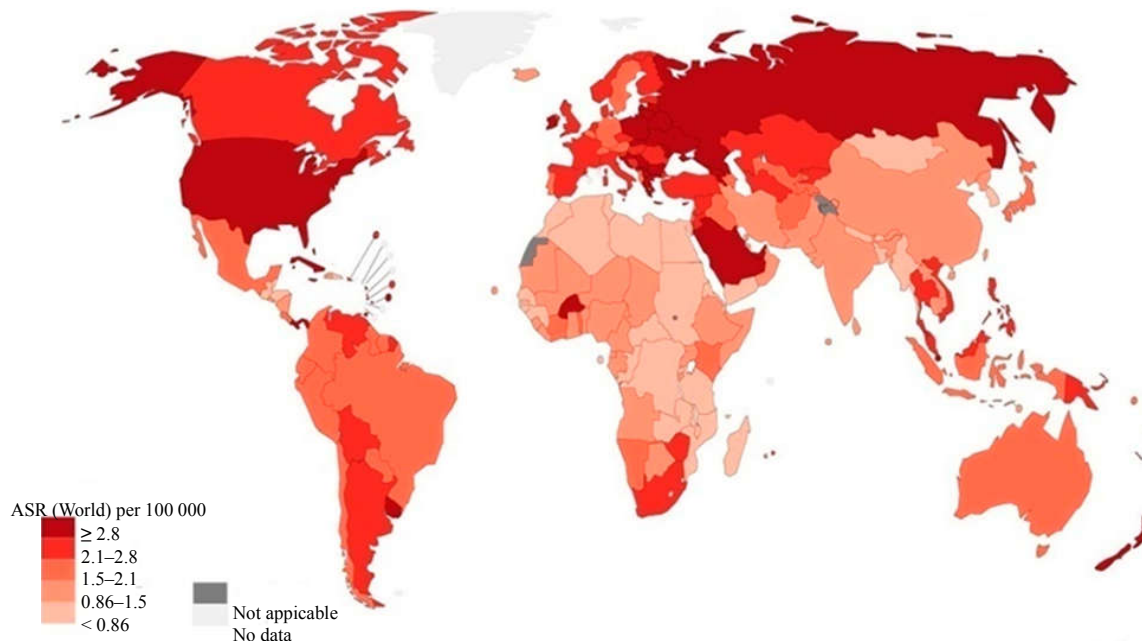


Рис. 5. Смертность от опухолей тела матки в мире (GLOBOCAN 2020)

Показатель смертности от ЗОТМ в мире в 2020 г. составлял $2,2 \text{ ‰}$ и варьировал от $0,12 \text{ ‰}$ в Йемене и до $7,6 \text{ ‰}$ — на Багамах.

Среди 186 стран, представивших свои эпидемиологические данные, Беларусь по заболеваемости ЗОТМ в 2020 г. занимала 4-е место ($23,6 \text{ ‰}$), смертности — 20-е ($3,7 \text{ ‰}$). С 1970 по 2021 гг., т. е. за 50 лет абсолютное число заболевших в Республике Беларусь увеличилось в 8,6 раз (с 251 женщины до 2162). В структуре онкологической заболеваемости женщин Беларуси эта опухоль занимает 3-е место после рака молочной железы и карциномы щитовидной железы. Грубый интенсивный показатель заболеваемости ЗОТМ был равен $43,2 \text{ ‰}$, стандартизованный — $22,7 \text{ ‰}$, смертности соответственно — $8,1 \text{ ‰}$ и $3,6 \text{ ‰}$. В 2021 г. ЗОТМ I-II стадий были выявлены у 80,7 %, при этом одногодичная летальность от этих заболеваний составила 8,5 %.

Литературные данные в мире об эпидемиологии КСЭ крайне скудны. Известно, что от сарком, входящих в состав ЗОТМ, процент которых равен 3–7, она составляет 40 %, от всего рака эндометрия — 5–6 %, а от неэндометриодной карциномы — 20 %. Заболеваемость в США составляет $0,6 \text{ ‰}$. В зависимости от стадий злокачественного процесса показатель 5-летней выживаемости в мире при КСЭ I стадии равен 64,5 %, II — 57,7 %, III — 45,9 %, IV — 4,1 %, а для всех стадий он не превышает 30,0 %. За три последних десятилетия этот показатель в мире практически не изменился.

С 1989 г. в Беларуси КСЭ заболело согласно данным БКР 748 женщин, умерло — 385. На рис. 6 представлена заболеваемость и смертность в Республике Беларусь от КСЭ.

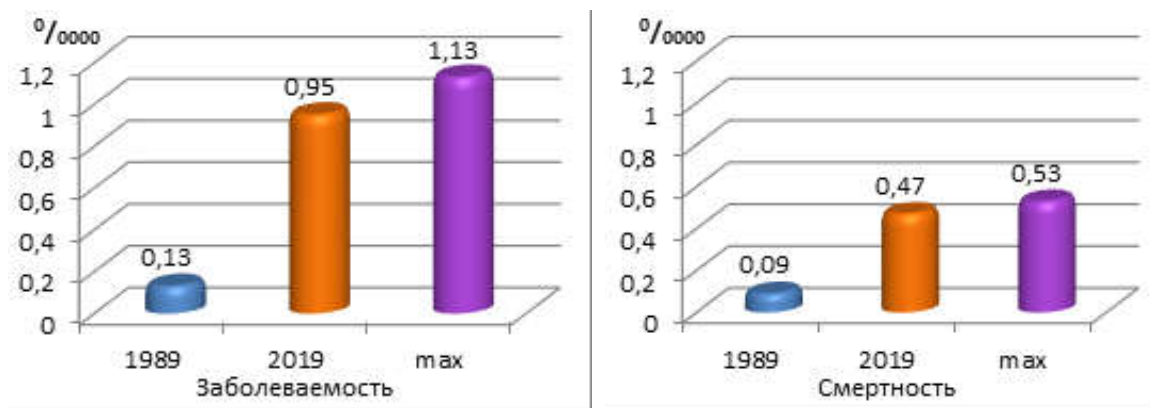


Рис. 6. Заболеваемость и смертность от карциносаркомы эндометрия в Беларуси

За изучаемый период заболеваемость в стране выросла с $0,13 \text{ ‰}$ до $0,95 \text{ ‰}$, т. е. в 7,3 раза, достигая в некоторые годы увеличения в 8,7 раза, а смертность — с $0,09 \text{ ‰}$ до $0,53 \text{ ‰}$ (в 5,2 раза), что видно на рис. 6. В Беларуси процент запущенных стадий КСЭ составляет 37,4 против 13

в мире, что в 2,9 раза выше (рис. 7). Возраст пациенток с этой опухолью варьирует от 68 до 79 лет. В последние годы наблюдается увеличение числа заболевших молодых женщин в мире в 2,5 раза, что нельзя сказать о Республике Беларусь.

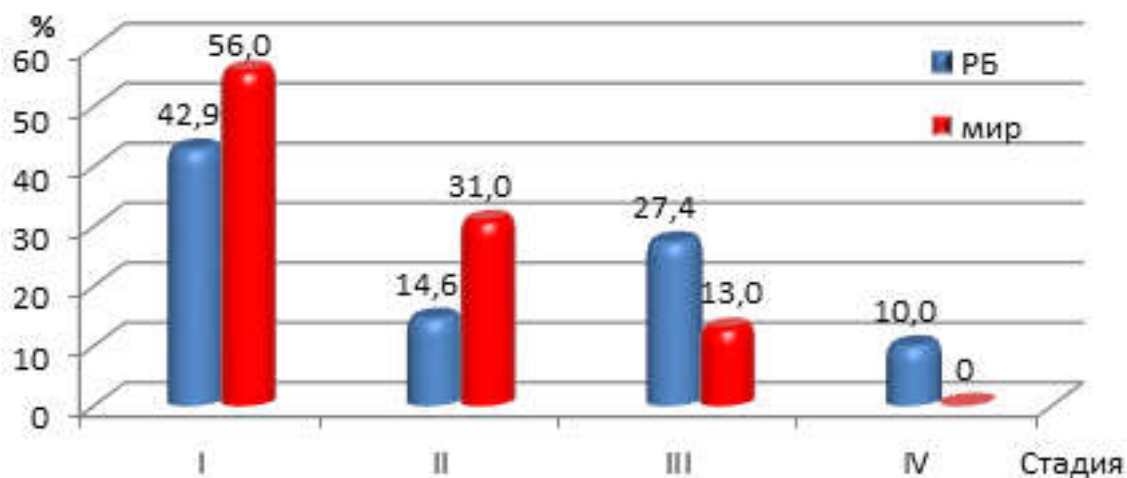


Рис. 7. Распределение карциномы эндометрия по стадиям в Республике Беларусь и в мире

Общий показатель 5-летней выживаемости в Республике Беларусь изучен за 4 периода по годам. В сроки с 2000 по 2004 гг. он составил 51,9 %, с 2005 по 2009 гг. — 37,6 %, с 2010 по 2014 гг. — 47,1 %, с 2015 по 2019 гг. — 38,2 %. По сравнению с первым периодом величина этого показателя уменьшилась с 51,9 % до 38,2 %, т. е. на 13,7 %.

ЭТИОЛОГИЯ

Основная причина, приводящая к возникновению КСЭ, также как и других раков этой локализации до настоящего времени не установлена. Общеизвестно, что в развитии КСЭ играет роль большое число факторов, но основным из них является гиперэстрогения. Доказано развитие КСЭ у женщин в постменопаузе после приема эстрогенов, а также у 6–26 % женщин после пролеченного рака молочной железы на фоне профилактики его тамоксифеном. Обнаружено, что КСЭ встречается при ожирении, сахарном диабете, артериальной гипертензии. Играть также роль отсутствие родов в анамнезе, наличие миомы, маточных кровотечений, злоупотребление алкогольными напитками, возраст пациента, расовая принадлежность женщин и воздействие в прошлом радиации на организм (рис. 8).

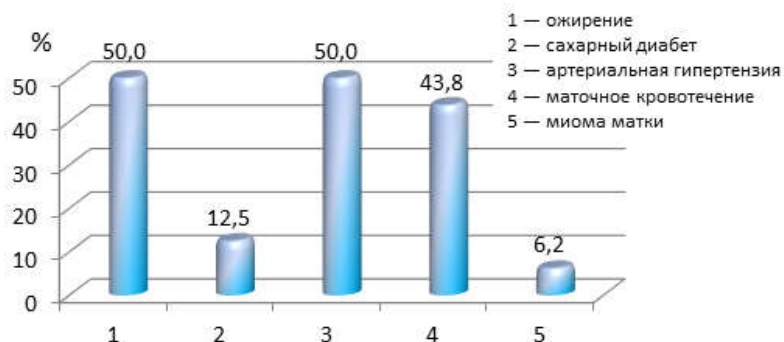


Рис. 8. Сопутствующие заболевания у пациенток с карциносаркомой эндометрия

Саркомы, что может иметь значение и для развития КСЭ, возникают согласно данным экспериментальных и клинических исследований по 3 основным причинам, которые и приводят к их развитию:

1) наличие вируса герпеса 2-го типа, способного в эксперименте вызвать у кроликов опухоль;

2) нейроэндокринные заболевания и нарушения (бесплодие, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, маточные кровотечения и миома матки), что связано с наличием хронической гиперэстрогении;

3) ионизирующее излучение, которое приводит к возникновению радиоиндуцированных опухолей и химические канцерогены, длительно действующие на организм.

В последние годы в возникновении КСЭ установлена роль целого ряда генов, из которого наиболее изучены гены P53, POLE и MMR. Ген P53 — это ген, регулирующий клеточный цикл и контролирующий апоптоз. При наличии в нем мутации клетка бесконтрольно делится, т. к. процесс апоптоза в ней отсутствует. Ген POLE представлен эpsilon полимеразой. Он контролирует репликацию ДНК, уничтожает «ошибки», совершенные полимеразой.

Система MMR представлена четырьмя ключевыми генами: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, которые занимаются заменой одиночных ошибочных нуклеотидов на правильные.

Наличие мутаций в перечисленных трех генах встречается в различных процентах при КСЭ, при этом для опухоли наиболее значим ген P53 (табл. 1).

Таблица 1

Молекулярно-геномное профилирование карциносаркомы эндометрия

Автор, год	Количество пациентов	POLE мут	MMR	p53 дикий
McConechy et al, 2015 г.	30	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)	23 (76,7 %)
Cherniack et al, 2017 г.	57	1 (1,8 %)	2 (3,5 %)	50 (87,7 %)
Jones et al, 2017 г.	361	Не оценено	Не оценено	68,8 %
Gotoh et al, 2019 г.	92	10 (10,9 %)	24 (26,1 %)	49 (53,3 %)
Saijo et al, 2019 г.	57	Не оценено	6 (10,5 %)	34 (59,6 %)
Jones et al, 2021 г.	27	Не оценено	12 (44,4 %)	11 (40,7 %)

ПАТОГЕНЕЗ

Канцерогенез КСЭ до настоящего времени мало изучен. Известно, что он многоступенчатый и представлен различными генетическими нарушениями, в результате которых изменяется регуляция клеточного цикла, пролиферация и апоптоз. Все это вместе приводит к утрате способности клеток к дифференцировке, из-за чего и развивается КСЭ и начинается процесс метастазирования.

Согласно последним данным существует 3 теории возникновения КСЭ:

- 1) теория столкновения;
- 2) теория комбинации;
- 3) теория конверсии.

Теория столкновения предполагает, что происходит слияние синхронных, рядом расположенных, существующих независимо друг от друга в эндометрии клеток карциномы и саркомы, что приводит к формированию злокачественной опухоли, состоящей из 2 гистотипов.

По *теории комбинации* считается, что общим предшественником КСЭ является стволовая клетка, которая подвергается двунаправленной дифференцировке, в результате чего происходит создание 2 опухолевых гистотипов.

Согласно *теории конверсии* КСЭ возникает только из одной части злокачественного эпителиального компонента, который подвергается метапластической дифференцировке за счет эпителиально-мезенхимального перехода, в результате чего образуется участок саркомы. В настоящее время моноклональное происхождение КСЭ (т. е. последняя теория) подтверждено генетическими, молекулярными и клиническими данными. Однако окончательно вопрос о происхождении карциносаркомы не решен.

Большинство КСЭ имеет общие черты с серозными опухолями яичников и эндометрия. Меньшее число двухфазных опухолей обладает молекулярными особенностями, идентичными эндометриоидной аденокарциноме, что подтверждает возможность развития некоторых карциносарком из эндометриоидного рака. В последние годы установлено, что в основе патогенеза КСЭ лежит дивергентная патологическая дифференцировка ее эпителиального компонента.

КСЭ, которая имеет в своем составе раковый компонент, как эндометриоидный, так и неэндометриоидный также можно как и рак тела матки разделить на два патогенетических варианта (табл. 2).

Первый патогенетический вариант встречается чаще у женщин моложе 60 лет, второй — старше 70. Так, если средний возраст заболевших составляет 67 лет, то чаще КСЭ встречается у женщин в возрасте от 70 до 80 лет, т. е. при втором патогенетическом варианте. Поскольку растет средний возраст жизни женщин в мире, то увеличивается и заболеваемость КСЭ в пожилом возрасте.

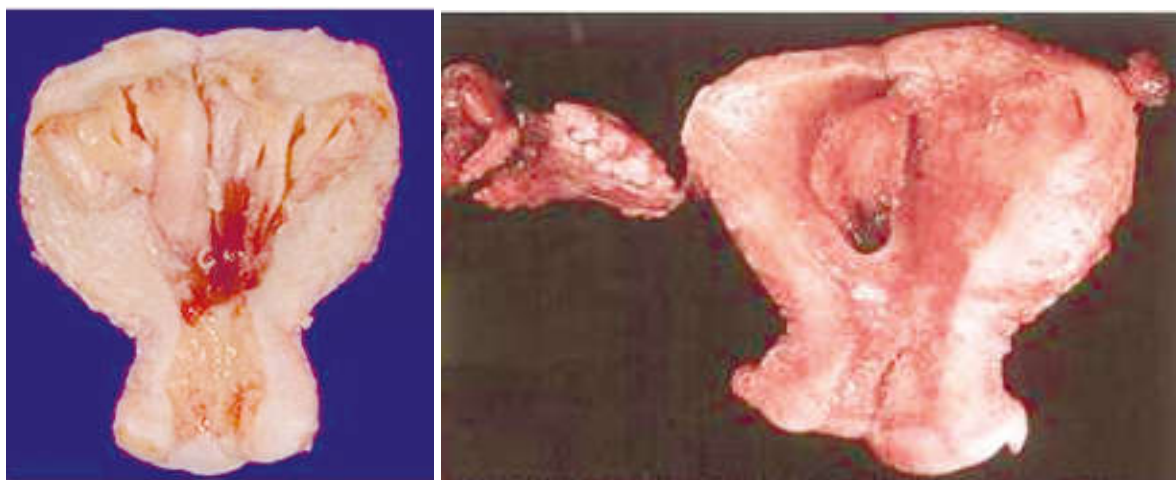
Признаки двух патогенетических вариантов карциносаркомы эндометрия

Признак	Патогенетические варианты	
	первый (I)	второй (II)
Менструальная функция	Кровянистые выделения или ановуляторное маточное кровотечение в анамнезе	Длительное время нет кровянистых выделений, но затем появляется кровотечение
Генеративная функция	Снижена, бывает бесплодие	Не нарушена
Возраст наступления менопаузы	После 50 лет	До 50 крайне редко и после 60 лет
Морфологическое состояние яичников	Гиперплазия стромы (текаткани), синдром склерокистозных и поликистозных яичников. Феминизирующие опухоли	Фиброзные изменения
Гистотип эпителиальной ткани	Эндометриоидная аденокарцинома (I тип), чаще низкодифференцированный	Неэндометриоидная карцинома (II тип) — серозный, светлоклеточный и недифференцированный раки
Гистотип мезинхимального компонента	Гомологические (лейомиосаркома, эндометриальная стромальная саркома, ангиосаркома)	Гетерологические и гомологические (рабдомиосаркома, эндометриальная стромальная саркома, хондросаркома, фибросаркома)
Мутации p53	10–20 %	80–90 %
PTEN (утрата функции)	50–80 %	10 %
Мутация K-ras	11–30 %	0–5 %
Гиперэкспрессия Her-2/neu	10–30 %	40–80 %
Микросателлитная нестабильность	20–40 %	0–5 %
Состояние миометрия	Лейомиома, аденомиоз	Лейомиома, аденомиоз
Ожирение	Имеется у большинства пациенток	Встречается у 50 % женщин
Сахарный диабет	Имеется у большинства пациенток	Отсутствует чаще, чем бывает
Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца	Имеется у большинства пациенток	Имеется у 50 % пациенток
Стадии КСЭ	I–II	III–IV
Метастазирование	Редко	Часто
Прогноз	Благоприятный или сомнительный	Неблагоприятный

Патогенетические варианты КСЭ незначительно, но отличаются, как видно из табл. 2, по наличию сопутствующих заболеваний.

ФОНОВЫЕ И ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Развитие КСЭ начинается с карциноматозных изменений железистого эпителия, который затем, согласно теории конверсии (в настоящее время именно ей отдают предпочтение), подвергается в результате эпителиально-мезенхимального перехода частично саркоматозной дифференцировке. Поэтому фоновые и предраковые заболевания, из которых на первом этапе возникает карцинома и только затем КСЭ, будут для этой опухоли такими же, как и для рака тела матки. В группу фоновых заболеваний следует отнести доброкачественную гиперплазию эндометрия и некоторые виды полипов: *железистый* полип функционального и базального типа, *железисто-фиброзный* и *стромальный эндометриальный* полипы. Последние бывают чаще фоновыми заболеваниями для КСЭ, чем гиперплазия (рис. 9).



а

б

Рис. 9. Фоновые заболевания:

а — доброкачественная гиперплазия эндометрия; *б* — полип эндометрия

К предраковым заболеваниям КСЭ относится эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (EIN), которая раньше называлась атипическая гиперплазия или аденоматоз, а также аденоматозный и аденомиоматозный полипы.

Диагноз фонового и предракового заболеваний устанавливается только после морфологического исследования, при этом основным методом является гистологический, а цитологический — лишь ориентировочным. Пациенты в большинстве случаев при наличии этих изменений в эндометрии жалоб не предъявляют, но иногда их все же беспокоят кровянистые выделения или кровотечения из половых путей, которые могут встречаться в любом периоде жизни женщины. Более того, перечисленные процессы в эндометрии в отдельных случаях способны привести к анеминизации женщины. Болевой

синдром при данной патологии, как правило, отсутствует. Диагноз ставится с помощью экоскопии, аспирационной биопсии, гистероскопии и отдельного диагностического выскабливания слизистой полости матки и цервикального канала, который является основным, т. к. только гистологическое исследование удаленной ткани из полости матки позволяет поставить окончательный диагноз.

Основным методом лечения EIN служит хирургический метод в объеме гистерэктомии I типа, при этом вопрос о сальпингоофорэктомии решается индивидуально и зависит от возраста женщины. В случае отказа пациентки от удаления матки возможно провести лечение гормонами (гестагены, андрогены, антиэстрогены, агонисты релизинг-гормона, антигонадотропины) или путем абляции гиперплазированного эндометрия (разрушение всего слоя эндометрия) электрическим током, лазерным излучением или путем криодеструкции, которая используется в последнее время крайне редко. Из гормональных препаратов наиболее часто назначают гестагены, такие как провера, 17-оксипрогестерон капронат (ментен), медроксипрогестерон ацетат (Депо-провера), гестерон капронат (Депостат). При полипах производят их удаление из полости матки через цервикальный канал путем резектоскопии — оперативного вмешательства, выполняемого под эндотрахеальным наркозом.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ КАРЦИНОСАРКОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ

КСЭ по своей морфологической структуре состоит из двух тканей, в одной из которых (цилиндрический или железистый эпителий эндометрия) развивается карцинома, во второй (строма эндометрия) — саркома. Это единственная опухоль тела матки, возникающая одновременно из всего слоя эндометрия. При этом злокачественный процесс представлен эндометриоидной (53,8 %) и неэндометриоидной (46,2 %) карциномами, которые у белорусских женщин по процентному составу практически не отличаются друг от друга, хотя в мире преобладает серозный рак, относящийся к неэндометриоидному.

В Республике Беларусь карциносаркома с наличием серозного рака диагностируется в 25,0 % случаев, светлоклеточного — в 19,2 % и недифференцированного — в 1,9 %. Высокодифференцированная аденокарцинома обнаружена патологоанатомами в 21,2 % случаев, умеренно дифференцированная — в 3,9 %, низкодифференцированная — в 28,7 %, т. е. последняя встречается в карциносаркоме несколько чаще. Гистологическое строение всех гистотипов эпителиальных опухолей представлено на рис. 10.

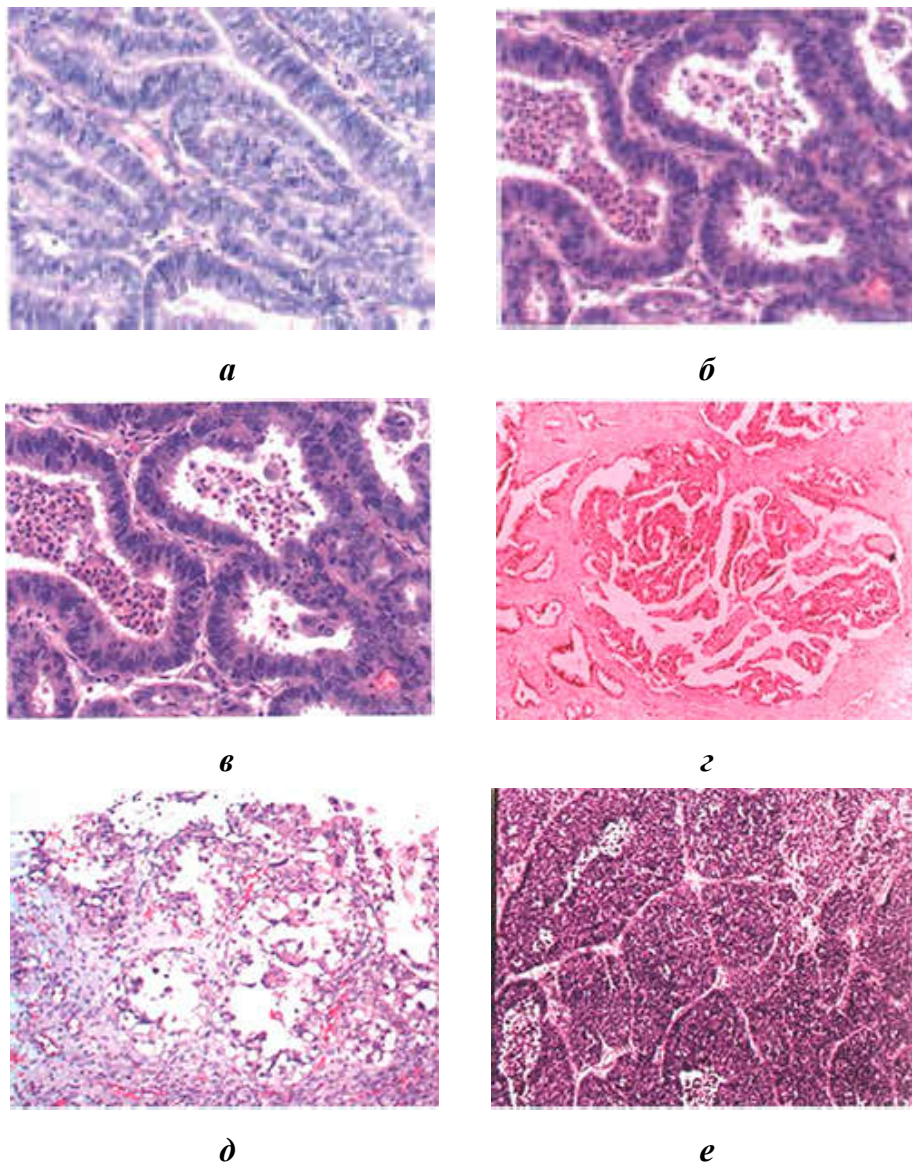


Рис. 10. Эпителиальный компонент карциносаркомы эндометрия: *a* — аденокарцинома G1; *б* — аденокарцинома G2; *в* — аденокарцинома G3; *г* — серозный рак; *д* — светлоклеточный рак; *е* — плоскоклеточный рак

Плоскоклеточный рак, недифференцированный и мелкоклеточный встречаются в составе КСЭ в единичных случаях.

Саркомы, развивающиеся из мезенхимальной ткани эндометрия, делятся на 2 большие группы: *гомологические* и *гетерологические*. Первые состоят из тканей, входящих в состав тела матки — эндометрия и гладкой мышцы, вторые — из тканей, официально в ней не присутствующих: скелетные мышцы, кости или хрящи.

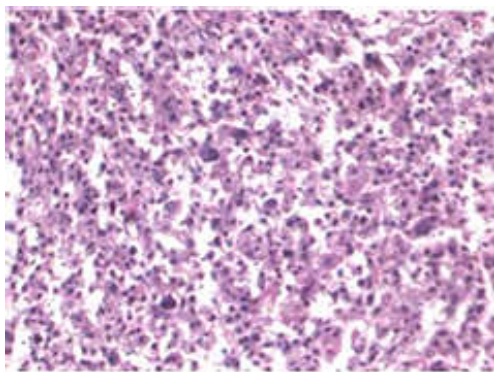
Классификация сарком матки по R. Kempson and W. Basi (1970):

I. Гомологические:

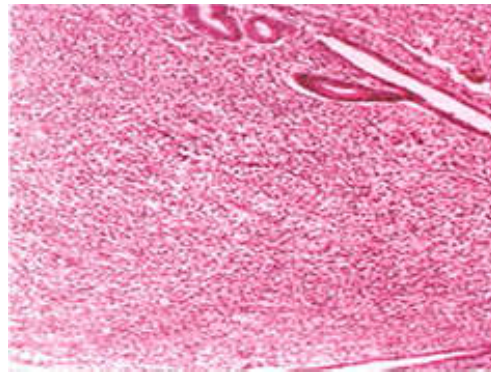
1. Лейомиосаркома.

2. Стромальная саркома.
 3. Эндолимфатический стромальный миоз.
 4. Ангиосаркома.
 5. Аденосаркома.
- II. Гетерологические:
1. Рабдомиосаркома.
 2. Остеосаркома.
 3. Липосаркома.
 4. Хондросаркома.
 5. Фибросаркома.

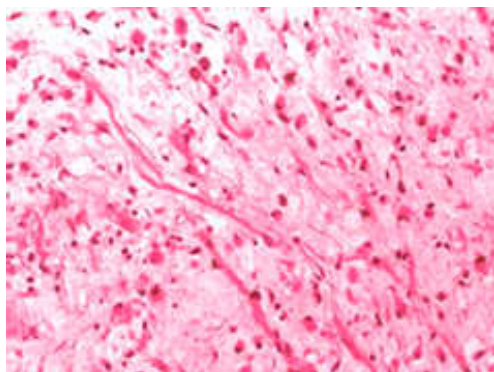
Саркоматозный компонент КСЭ также делится на гомологическую и гетерологическую составные части. Среди гомологических опухолей в КСЭ встречается лейомиосаркома (11,5 %) и эндометриальная стромальная саркома (42,3 %); гетерологических — рабдомиосаркома (23,1 %), хондросаркома (3,9 %), фибросаркома (1,9 %) и некоторые другие редкие формы (рис. 11).



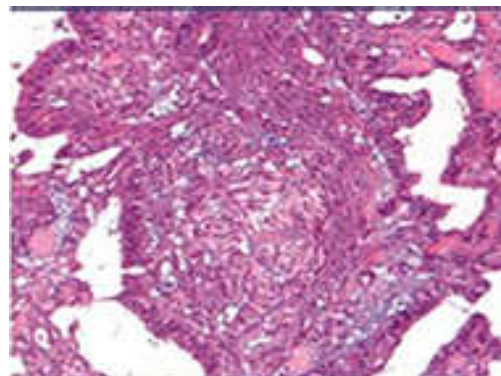
а



б



в



г

Рис. 11. Саркомы, наиболее часто встречающиеся в карциносаркоме эндометрия: *а* — лейомиосаркома; *б* — эндометриальная стромальная саркома; *в* — рабдомиосаркома; *г* — хондросаркома

КСЭ относится к раку эндометрия и основным ее компонентом, наиболее злокачественным, дающим метастазы, считается канцероматозный, хотя в отдельных случаях при эндометриоидном раке агрессия опухоли может быть обусловлена саркомой. Установлено, что различные гистотипы рака в Беларуси сочетаются с разными гистотипами сарком, что представлено на рис. 12 и 13.



Рис. 12. Сочетание неэндометриоидных карцином и сарком

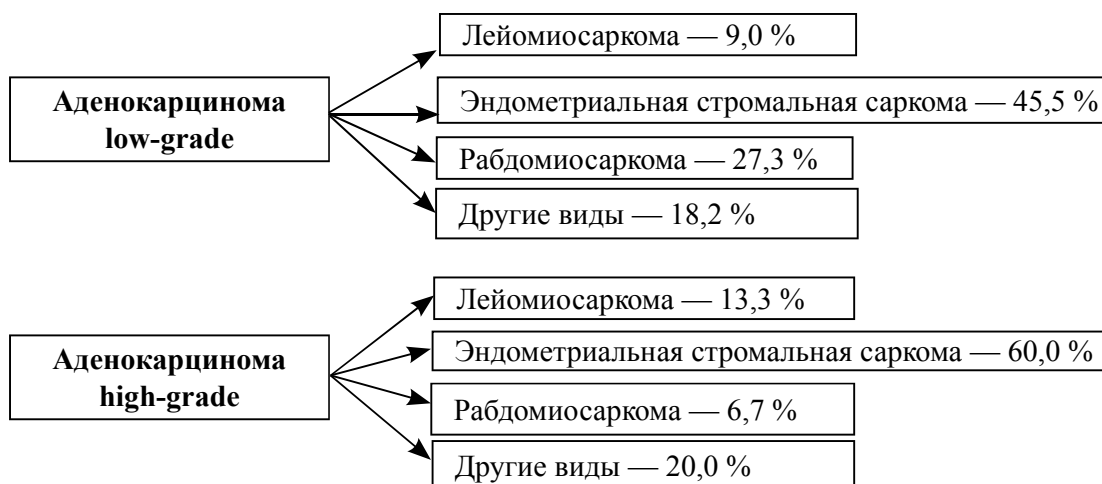


Рис. 13. Сочетание эндометриоидных карцином и сарком в карциносаркоме эндометрия

Эти сочетания различных гистотипов сарком и карцином изучены по данным удаленных опухолей у пациентов в Минском городском клиническом онкологическом центре. Наиболее часто серозный рак сочетается с рабдомиосаркомой и эндометриальной стромальной саркомой, а светлоклеточный — с эндометриальной стромальной саркомой.

Аденокарцинома G1 также, как и серозный рак чаще сочетается с эндометриальной стромальной саркомой и рабдомиосаркомой, а низкодифференцированная аденокарцинома G3 — с эндометриальной стромальной саркомой. Установлено также, что КСЭ I–II стадии представлена в 62,5 % случаев эндометриоидной карциномой, чаще сочетающейся с эндометриаль-

ной стромальной саркомой (41,7 %) и рабдомиосаркомой (20,8 %). В состав КСЭ III стадии в 66,6 % случаев входит светлоклеточный и серозный раки, в основном сочетающиеся с рабдомиосаркомой (40,0 %) и эндометриальной стромальной саркомой (33,3 %). При IV стадии в КСЭ в 80 % случаев обнаружены серозный, светлоклеточный и недифференцированный раки, которые в 50 % случаев сочетаются с рабдомиосаркомой и эндометриальной стромальной саркомой.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиника злокачественной опухоли имеет как типичную, так и неспецифическую для КСЭ картину. К типичному проявлению этого заболевания относится наличие водянистых выделений с последующим вагинальным кровотечением, которое у молодых женщин проявляется до кровотечения метроррагией, меноррагией и гиперполименоррагией, а у пожилых — кровянистыми выделениями. Реже пациентов беспокоят боли внизу живота и гнойные выделения в связи с некрозом опухоли, локализованной в органе. При вагинальном осмотре у 50–95 % женщин диагностируется увеличение матки, которая по размерам в отдельных случаях пальпируется через переднюю брюшную стенку над лоном. У 58 % заболевших при осмотре в зеркалах наблюдается выпячивание участка КСЭ из цервикального канала в виде некротического и кровоточащего полипа, который иногда ошибочно принимают за эндофитную форму рака шейки матки (рис. 14).

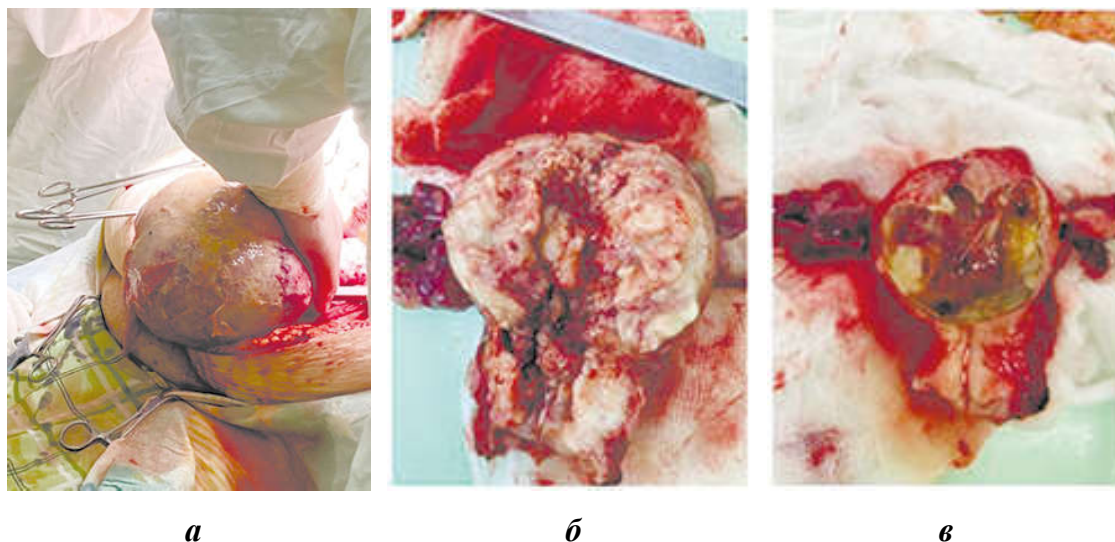


Рис. 14. Разновидности карциносаркомы эндометрия:
а — общий вид матки при карциносаркоме эндометрия; *б* — карциносаркома эндометрия с некрозом, выходящая в цервикальный канал; *в* — карциносаркома эндометрия с некрозом в пределах тела матки

Чаще опухоль расположена в пределах тела матки. В полости матки КСЭ выглядит иногда как большой саркоматозный узел без некроза и кровоизлияний (рис. 15).

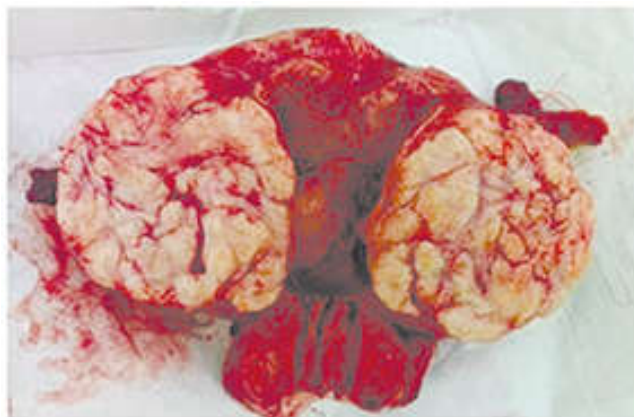


Рис. 15. Карциносаркома эндометрия без некроза, похожая на саркому

Некоторые зарубежные авторы считают, что существует «триада симптомов», свидетельствующая о наличии КСЭ у пациентки. Она включает боль, кровотечение из опухоли и выделение из влагалища некротической ткани со сгустками крови. Пациентки часто имеют избыточный вес, артериальную гипертензию, сахарный диабет II типа, слабость и сниженную работоспособность, что подтверждает деление опухоли по патогенезу на 2 варианта. При запущенных стадиях для КСЭ характерно отсутствие признаков интоксикации, повышения температуры и снижение веса, поэтому женщины обращаются к врачу только при кровотечении из половых путей или наличии образования в брюшной полости. На кровянистые выделения пациенты в большинстве случаев внимания не обращают.

ПУТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Для КСЭ, как и для рака эндометрия, существуют три вида путей метастазирования: лимфогенный, имплантационный, гематогенный.

Лимфогенный путь. Регионарными лимфатическими узлами являются узлы таза и группа забрюшинных лимфатических узлов (парааортальных и поясничных), которые являются основными для распространения КСЭ. При наличии в КСЭ высокодифференцированной эндометриоидной карциномы вероятность поражения лимфатических узлов составляет 3 %, умеренно дифференцированной — 9 %, низкодифференцированной — 18 %. Если опухоль имеет размеры до 2 см, то процент наличия метастазов в тазовых лимфа-

тических узлах не превышает 4, более 2 см — 15, а при поражении злокачественным процессом всей полости матки — 32. В случаях инвазии опухоли менее $\frac{1}{2}$ мышечного слоя риск появления метастазов в лимфатических узлах таза составляет 5 %, при прорастании более половины мышечного слоя матки — 25 %.

КСЭ редко прорастает серозную оболочку органа, поэтому процент метастазирования в лимфатические узлы не превышает 25. При метастатическом поражении тазовых узлов у 50–70 % пациенток может появиться раковый процесс и в забрюшинных.

Способствует появлению метастазов в лимфатических узлах опухолевое поражение придатков матки, канцероматоз брюшины и наличие раковых клеток в перитонеальных смывах. Для КСЭ, локализованной только в дне тела матки, чаще характерны метастазы в забрюшинных лимфатических узлах, а при переходе злокачественного процесса на среднюю и нижнюю трети полости матки и цервикальный канал — в тазовых. Метастазы в лимфатические узлы более характерны для ракового компонента КСЭ, что подтверждает их гистологическое исследование после операции.

Имплационный путь метастазирования или распространения на соседние органы возникает редко, когда опухоль прорастает серозную оболочку матки, что при КСЭ встречается редко. Для нее более характерно проникновение опухолевых клеток в таз через маточные трубы. При этом возникают метастазы по брюшине с появлением асцита, в большом сальнике, яичниках и трубах. Имплационное метастазирование в большей степени характерно для таких гистотипов рака, как серозный, светлоклеточный и низкодифференцированный.

Гематогенный путь — путь, который, в первую очередь, характерен для саркоматозного компонента КСЭ. В этом случае появляются метастазы в легких, печени, головном мозге, костях и пупке (рис. 16).



Рис. 16. Метастазы в пупок

ДИАГНОСТИКА

Для выявления КСЭ необходимо тщательно собирать анамнез и использовать комплекс методов исследования, которые помогут правильно поставить диагноз. При сборе анамнеза необходимо уточнить состояние менструальной и генеративной функций, включающих время появления менархе, длительность репродуктивного периода, перенесенные гинекологические заболевания, обратив особое внимание не только на маточные кровотечения, но и нарушения менструального цикла у молодых женщин, т. к. КСЭ в этом возрасте тоже может встречаться. Следует оценить особенности течения постменопаузального периода у пожилых пациенток. При осмотре следует решить вопрос о наличии у женщины ожирения (по данным индекса массы тела), сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Индекс массы тела (*BMI* (ИМТ)) следует рассчитать по формуле:

$$BMI = \frac{m}{h^2},$$

где *m* — масса тела человека (кг), а *h* — рост человека (м).

По рекомендации ВОЗ выделяется 5 видов нарушения веса, каждый из которых зависит от индекса массы тела (табл. 3).

Таблица 3

Величина индекса массы тела (ВОЗ)

Степень ожирения	ИМТ						
	< 16	16–18,5	18,5–25	25–30	30–35	35–40	40 и более
	Выраженный дефицит массы тела	Недостаточная масса тела	Норма	Избыточная масса тела (предожирение)	Ожирение I степени	Ожирение II степени	Ожирение III степени

Физикальное обследование и методы лабораторной диагностики КСЭ включают:

- общий осмотр пациента;
- пальпацию молочных желез, лимфатических узлов (надключичных, подмышечных, забрюшинных и паховых) и органов брюшной полости, области пупка;
- перкуссию и аускультацию легких, живота;
- осмотр женских половых органов (в зеркалах, вагинально, ректовагинально);
- взятие мазка для цитологического исследования с экзо- и эндоцервикса во время осмотра в зеркалах;

– взятие аспирационной биопсии из полости матки после эхоскопии при отсутствии большого полипозного образования, исходящего из полости матки, т. к. при его наличии возможно кровотечение, что часто встречается при КСЭ;

– ОАК, ОАМ;

– БАК;

– определение показателей коагулограммы;

– определение онкомаркеров Ca-125 и HE-4, расчет показателей ROMA.

Неинвазивные методы диагностики без выделения КСЭ представлены:

– эхоскопией органов брюшной полости, таза, забрюшинного пространства, надключичных и паховых лимфатических узлов, вен нижних конечностей и сердца;

– КТ легких, при невозможности выполнения этого исследования следует назначить рентгенографию;

– ДМВ МРТ органов брюшной полости с контрастированием (по показаниям);

– ДВИ МРТ органов таза с контрастированием (по показаниям);

– колоноскопией (по показаниям), в случае необходимости — выполнить биопсию;

– цистоскопией (по показаниям), в случае необходимости — взять биопсию;

– сканированием костей скелета (по показаниям);

– ПЭТ-КТ (по показаниям).

Эхоскопия КСЭ позволяет определить размер злокачественной опухоли, ее форму, структуру, локализацию, глубину инвазии КСЭ в миометрий, а также установить ее переход из полости в цервикальный канал шейки матки, на яичники, висцеральную париетальную брюшину, большой сальник и обнаружить метастазы в органах брюшной полости и забрюшинном пространстве.

При эхоскопии используют 3 вида датчиков: *абдоминальный, вагинальный и ректальный*. Для изучения матки и придатков лучше использовать вагинальный датчик. Для осмотра органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов следует применять абдоминальный датчик. В тех случаях, когда невозможен осмотр гениталий датчиком через влагалище, используется ректальный датчик, который позволяет оценить состояние внутренних женских половых органов.

Показанием к трансректальному УЗИ служат: кровотечение, гнойные выделения с примесью крови из распадающейся опухоли, сужение преддверия влагалища, аномалии развития половых органов, заращение влагалища, наличие перегородок в нем и девственной плевы.

Современная эхоскопия органов брюшной полости и таза состоит из 4 этапов. На I этапе проводится трансабдоминальное сканирование органов

брюшной полости и таза; II — трансвагинальное УЗИ таза; III — цветное доплеровское картирование (выявление сосудов в опухоли); IV — доплерометрия (определение параметров гемодинамики в сосудах опухоли и маточных артериях).

Информативность сонографии у обследуемых женщин для диагностики КСЭ различных возрастных групп не отличается друг от друга. Совпадение диагнозов при наличии большого образования в полости матки, переходящего в цервикальный канал без прорастания его стенок у пациенток, находящихся в постменопаузе, составляет 97,1 %. Более того эхоскопия позволяет диагностировать метастазы в большом сальнике, печени, селезенке, лимфатических узлах таза, брюшной полости, паховых, подмышечных и надключичных, а также иногда обнаруживает канцероматоз в тазу и брюшной полости.

Цитологическая верификация лишь злокачественного процесса, а не КСЭ методом аспирационной биопсии возможна лишь при начальных стадиях, когда опухоль не выходит из цервикального канала. Для этого используют зонды отечественного производства (рис. 17).



Рис. 17. Зонды аспирационные:

а — с пластмассовым переходником; *б* — с металлическим переходником

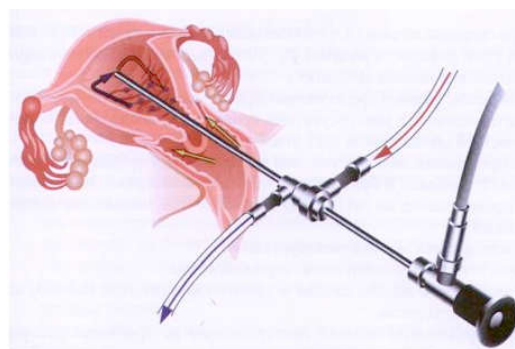
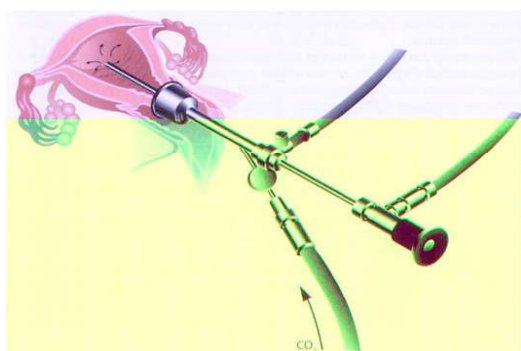
Содержимое из полости матки берется в асептических условиях одним из этих зондов, лучше зондом с пластмассовым переходником. Полученный материал наносится на несколько стекол. Обнаружение в полученном аспирате раковых клеток свидетельствует не только о наличии карциномы эндометрия, но возможно и о КСЭ, а также о присутствии злокачественной опухоли в маточной трубе.

Инвазивные методы диагностики КСЭ включают:

- раздельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и слизистой полости матки;
- гистероскопию с прицельной биопсией, которая возможна при отсутствии большого образования в цервикальном канале, для чего используют различные виды гистероскопов (рис. 18).

Выполнение раздельного диагностического выскабливания слизистой полости матки и цервикального канала (последнее необходимо для уточнения перехода рака на цервикальный канал) следует выполнять во всех случаях. Оно не может быть заменено аспирационной биопсией. При небольших

размерах опухолевого процесса надо тщательно проконтролировать оба рога и дно матки, т. к. на этих участках чаще всего локализуется опухоль, видимая не во всех случаях при гистероскопии.



а

б



д

Рис. 18. Гистероскопы:

а — с жестким тубусом; *б* — гибкий гистероскоп; *в* — для газовой гистероскопии; *г* — жидкостной; *д* — «офисной»

Цитоскопию, колоноскопию, а также КТ или ДВИ МРТ органов таза и брюшной полости, ПЭТ/КТ и сцинтиграфию костей скелета следует выполнять только при наличии показаний.

Онкомаркеров, специфичных для КСЭ, до настоящего времени не существует. Однако установлено, что при этом гистотипе рака эндометрия мо-

жет быть повышено в крови содержание Ca-125 (20 Ед/л). У 87 % женщин с увеличенным содержанием этого маркера встречаются метастазы опухоли в лимфатических узлах и/или яичниках. Онкомаркер НЕ-4, увеличение которого характерно для серозного рака, встречающегося наиболее часто при КСЭ, свидетельствует о возможном повышении уровня и этого маркера.

Одним из основных неинвазивных методов диагностики КСЭ является ДВИ МРТ с контрастированием, используемая для изучения органов таза. Этот метод, как показали исследования, можно использовать:

- 1) для уточнения наличия именно карциносаркомы в полости матки;
- 2) обнаружения метастазов в яичниках, которые не выявлены при сонографии;
- 3) решения вопроса о резектабельности опухоли (рис. 19, 20).

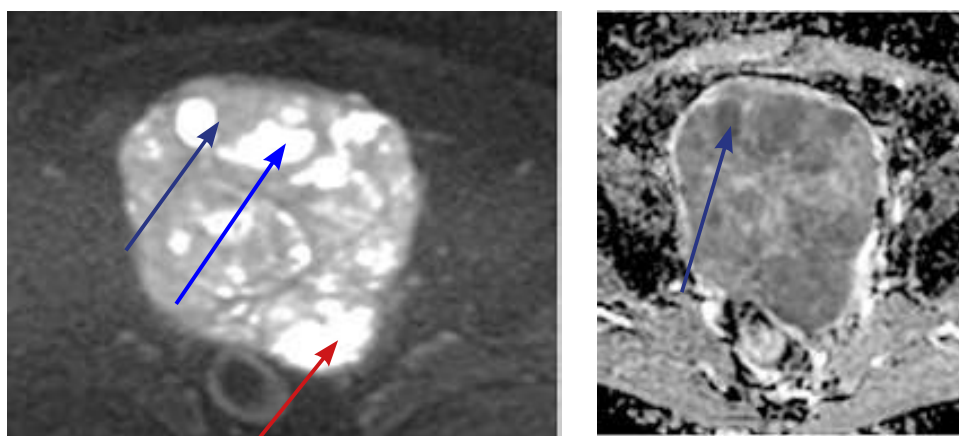
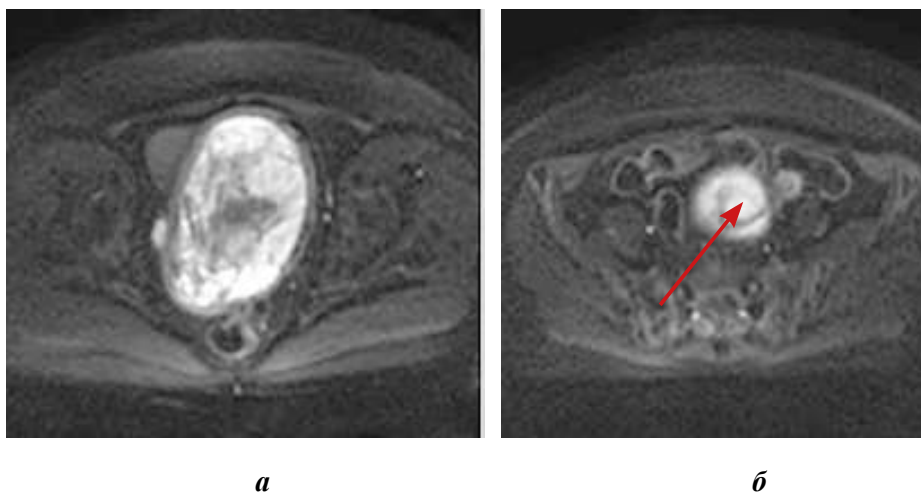


Рис. 19. Карциноматозные (красная стрелка) и саркоматозные узлы (синие стрелки) в опухоли



а

б

Рис. 20. Карциносаркома эндометрия с метастазом в яичник:
а — общий вид опухоли в матке; *б* — метастаз, не обнаруженный при УЗИ

Одной из основных особенностей ДВИ МРТ перед эхоскопией является возможность определить резектабельность опухоли. Об этом свидетельствует отсутствие прорастания серозной оболочки матки и наличия злокачественного процесса в параметральной клетчатке (рис. 21).

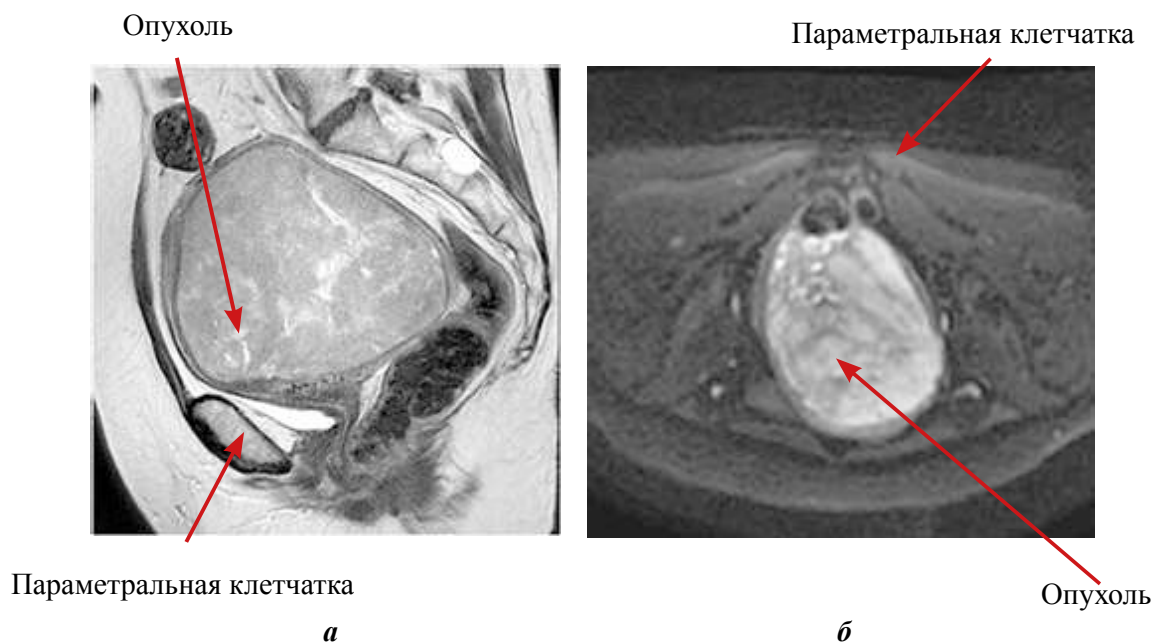


Рис. 21. Опухоль и параметральная клетчатка (карциносаркома расположена только в полости матки и не переходит на параметральную клетчатку, что свидетельствует о ее резектабельности):

a — сагиттальная проекция таза; *б* — переднезадняя проекция таза

Метод ДВИ МРТ всего тела, который не очень давно стали использовать в клинике, имеет следующие преимущества перед другими методами визуализации:

- 1) высокая контрастная разрешающая способность;
- 2) отсутствие специальной подготовки пациента;
- 3) возможность количественно оценить наличие опухолевого процесса с помощью измеряемого коэффициента диффузии и отдифференцировать доброкачественный процесс от злокачественного;
- 4) отсутствие ионизирующего излучения по сравнению с ПЭТ/КТ;
- 5) возможность получить информацию о наличии метастазов и осложнений в отличие от ПЭТ-КТ сразу после получения гистологического ответа и иммуногистохимии после операции.

Делают ДВИ МРТ всего тела сразу после гистологической верификации диагноза КСЭ, что возможно после удаления матки и гистологического исследования опухоли с обязательной иммуногистохимией, т. к. при изучении соскоба не во всех случаях удается поставить правильный диагноз КСЭ (рис. 22, 23, 24).

Метод ДВИ МРТ с контрастированием позволяет диагностировать опухолевые изменения в любых органах и тканях пациенток с КСЭ. ДВИ МРТ всего тела можно использовать через 2 нед. после операции и верификации диагноза КСЭ, в отличие от ПЭТ/КТ, который можно использовать лишь через 3 мес. после операции. Метод ДВИ МРТ всего тела позволяет быстрее выявить имеющиеся у женщины метастазы и осложнения (в частности послеоперационную гематому передней брюшной стенки).



а *б*
 Рис. 22. Карциносаркома матки с распространением на верхнюю треть влагалища. Выявленные метастазы при дообследовании:
а — в печени; *б* — в легком

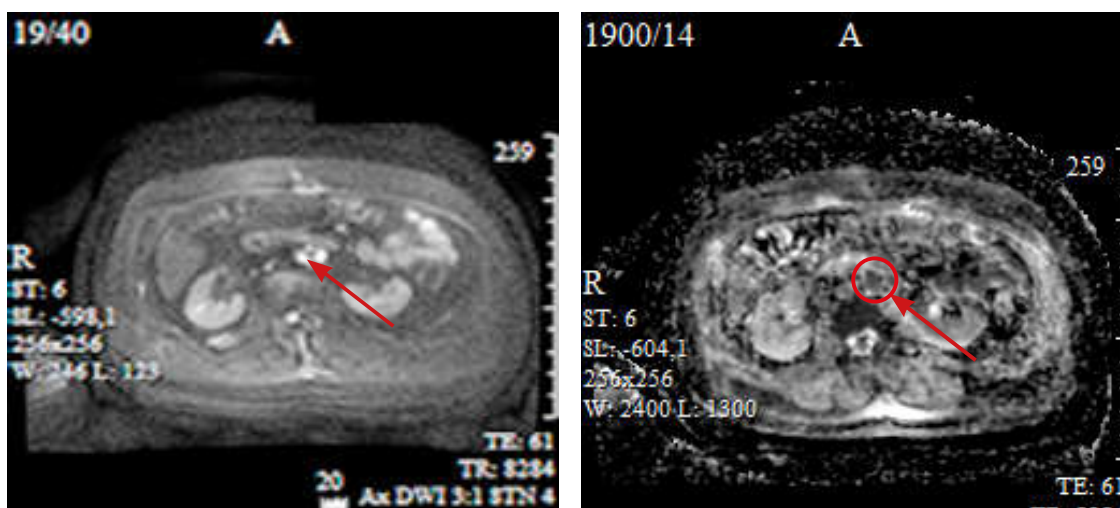


Рис. 23. Карциносаркома матки 3С ст с МТС в парааортальных лимфатических узлах

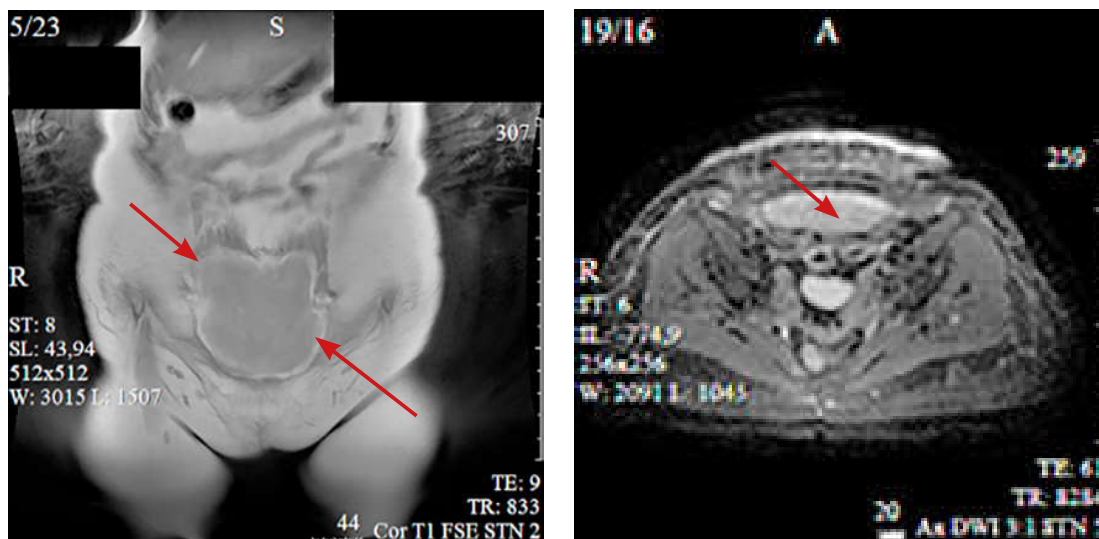


Рис. 24. Послеоперационная гематома передней брюшной стенки после экстирпации матки с придатками по поводу рака эндометрия 1А ст.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

КСЭ необходимо дифференцировать со следующими доброкачественными и злокачественными опухолями:

- 1) с полипом цервикального канала больших размеров;
- 2) полипом эндометрия;
- 3) раком шейки матки эндофитной формы в виде полипа;
- 4) миомой матки;
- 5) саркомой матки;
- 6) раком яичников, переходящим на тело матки;
- 7) раком маточной трубы с прорастанием яичника и тела матки;
- 8) раком сигмовидной кишки с переходом на тело матки;
- 9) первичной перитонеальной карциномой;
- 10) канцероматозом брюшины с асцитом.

КЛАССИФИКАЦИЯ КАРЦИНОСАРКОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ

Для КСЭ, как представителя карциномы эндометрия, существует 3 классификации, рекомендованные ВОЗ: две — для определения стадии злокачественного процесса (TNM — 2017 г. и FIGO — 2009 г.) и одна морфологическая (2020 г.). Согласно МКБ-10 маркировка опухоли зависит от локализации злокачественного процесса: C54-0 — в перешейке матки, C54-3 — в дне органа, C54-1 — в эндометрии. Для КСЭ следует использовать шифры C54-1 и C54-3.

Новая морфологическая классификация является модификацией предыдущей гистологической классификации опухолей (ВОЗ, 2014 г.), в которой учтены современные представления об опухолях, а указанные в ней новые коды одобрены Комитетом МАИР/ВОЗ для ICD-O в 2020 г. В ниже расположенной табл. 4 указаны только злокачественные опухоли, т. к. КСЭ, будучи двухфазной опухолью, состоит из компонентов high grade карциномы и high grade саркомы.

Таблица 4

Морфологическая классификация злокачественных опухолей тела матки (ВОЗ, 2020 г.)

Эндометриальные эпителиальные опухоли и предшественники	
Эндометриальная аденокарцинома БДУ <i>POLE-ультрамутантная эндометриоидная карцинома.</i> <i>MMR-дефицитная эндометриоидная карцинома.</i> <i>p53-мутантная эндометриоидная карцинома.</i> <i>Эндометриоидная карцинома без специфического молекулярного профиля (NSMP)</i>	8380/3
Серозная карцинома	8441/3
Светлоклеточная аденокарцинома	8310/3
Недифференцированная карцинома	8020/3
Дифференцированная карцинома	8020/3
Смешанноклеточная аденокарцинома	8323/3
Мезонефральная аденокарцинома	9110/3
Плоскоклеточная карцинома	8070/3
Муцинозная карцинома, кишечный тип	8144/3
Мезонефроподобная аденокарцинома	9111/3
<i>Карциносаркома</i>	8980/3
Мезенхимальные опухоли матки	
Лейомиосаркома БДУ	8890/3
<i>Веретеноклеточная лейомиосаркома</i>	8891/3
<i>Эпителиоидная лейомиосаркома</i>	8896/3
<i>Миксоидная лейомиосаркома</i>	8896/3
Эндометриальная стромальная саркома, low-grade	8931/3
Эндометриальная стромальная саркома, high-grade	8930/3
Другие	

Кроме перечисленных в табл. 4 двух видов сарком в КСЭ могут встречаться: рабдомиосаркома, фибросаркома, хондросаркома и некоторые другие.

Молекулярно-генетическая классификация эндометриальной аденокарциномы применяется только для гистотипа high-grade с целью определения

прогностической группы риска. Для выделения групп риска (низкого, промежуточного и высокого) имеется алгоритм, который может быть использован и для КСЭ (рис. 25).

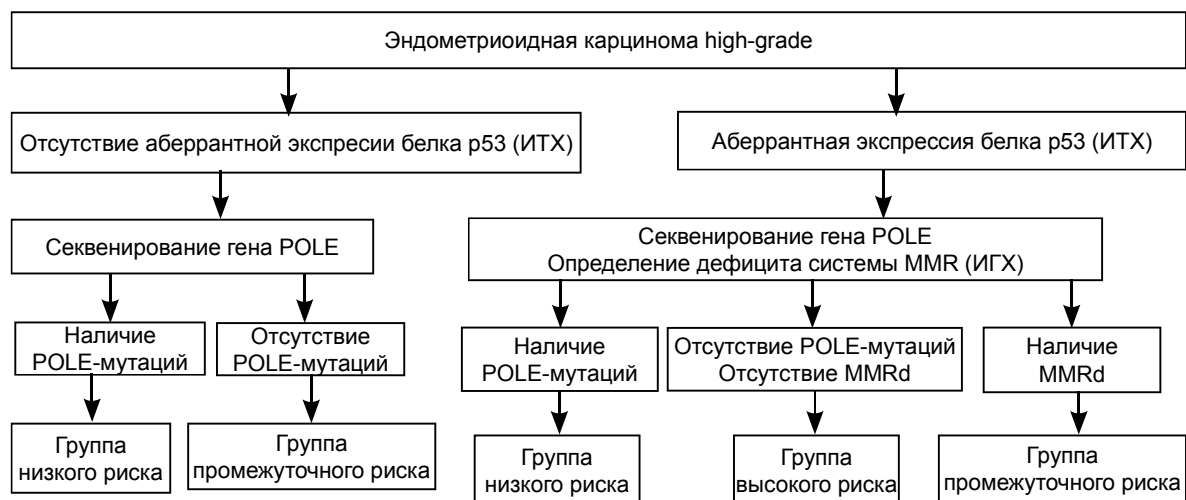


Рис. 25. Алгоритм стратификации пациенток на группы риска с учетом молекулярно-генетических критериев

В послеоперационном морфологическом заключении патологоанатома должно быть представлено следующее: гистологический тип опухоли; степень дифференцировки опухоли (согласно классификации ВОЗ 2020 г. рекомендуется выделять эндометриоидный рак низкой (low-grade) и высокой (high-grade) степени злокачественности). К опухолям низкой степени злокачественности относятся карциномы с дифференцировкой G1 и G2, а к высокой степени злокачественности — G3. Следует указывать также размеры опухоли; глубину инвазии миометрия; толщину миометрия в месте наибольшей инвазии опухоли; прорастание опухолью серозной оболочки матки; наличие опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах; переход опухоли на шейку матки, врастание в строму шейки матки; выход опухоли в параметральную клетчатку; общее количество удаленных и пораженных тазовых лимфатических узлов (справа и слева); общее число удаленных и пораженных забрюшинных лимфатических узлов; метастатическое поражение яичников, маточных труб; а также любые другие находки в удаленных органах и тканях.

Стадирование по системам TNM и FIGO создано для карцином эндометрия, в группу которых входит и КСЭ, а также для двух сарком: лейомиосаркомы и эндометриальной стромальной саркомы.

При определении стадии обязательно следует учитывать гистологическое строение опухоли (цитологическая верификация не подходит) и степень дифференцировки карциномы. Стадирование по FIGO основано на хирургических данных и результатах морфологии удаленной матки, а по TNM — на клинической и/или патологоанатомической классификации, что определяют только после операции.

Регионарными лимфатическими узлами для рака эндометрия являются тазовые (гипогастральные [обтураторные, внутренние подвздошные], общие подвздошные, наружные подвздошные, параметральные и сакральные) и парааортальные. Поражение других внутрибрюшных лимфатических узлов, в том числе надключичных и паховых относится к отдаленным метастазам. В зависимости от наличия или отсутствия метастазов в лимфатических узлах они должны быть обозначены следующим образом: NX — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены; N0 — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах; N0(i+) — изолированные опухолевые клетки в регионарных лимфатических узлах не более 0,2 мм; N1 — метастазы в регионарных тазовых лимфатических узлах; N1mi — метастазы более 0,2 мм, но менее 2,0 мм в тазовых лимфатических узлах (микрочелюстные метастазы); N1a — метастазы более 2,0 мм в тазовых лимфатических узлах; N2 — метастазы в регионарных парааортальных лимфатических узлах с/без метастазов в тазовых лимфатических узлах; N2mi — метастазы более 0,2 мм, но менее 2,0 мм в парааортальных лимфатических узлах (микрочелюстные метастазы); N2a — метастазы более 2,0 мм в парааортальных лимфатических узлах.

Отдаленные метастазы оцениваются как M0 (нет отдаленных метастазов) или M1 (отдаленные метастазы, исключая метастазы во влагалище, по брюшине таза или придатках матки, включая метастазы в паховых лимфатических узлах, а также внутрибрюшных лимфатических узлах, кроме парааортальных или тазовых лимфатических узлов). Поражение большого сальника расценивается как M1.

Требования к определению категорий pT, pN и pM соответствуют таким же требованиям, как и при категориях T, N и M. При исследовании 10 и более тазовых лимфатических узлов и отсутствии в них метастазов в диагнозе ставится pN0.

По гистологической дифференцировке (G) КСЭ делятся на G1 (высокая степень дифференцировки); G2 (средняя степень дифференцировки); G3 (низкая степень дифференцировки).

Для написания стадии по FIGO используют римские цифры и заглавные буквы, а по TNM — арабские цифры и прописные буквы. Классификация КСЭ, как опухоли, вошедшей в состав карциномы эндометрия по FIGO (2009 г.) и TNM (2017 г.), представлена в табл. 5.

Таблица 5

Стадирование КСЭ по классификациям TNM (2017) и FIGO (2009)

TNM	FIGO	
TX		Первичная опухоль не может быть оценена
T0		Первичная опухоль не определяется
T1	I ¹	Опухоль в пределах тела матки
T1a	IA ¹	Опухоль ограничена эндометрием или прорастает до половины миометрия

TNM	FIGO	
T1b	IB	Опухоль прорастает миометрий наполовину или более
T2	II	Опухоль поражает строму шейки матки, но не распространяется за пределы матки
T3	III	Локальное и/или регионарное распространение, как указано ниже
T3a	IIIA	Серьезная оболочка/придатки матки (непосредственное распространение или метастазы) ²
T3b	IIIB	Влагалище/параметрий (непосредственное распространение или метастазы)
N1, N2	IIIC	Метастазы в тазовых или парааортальных лимфатических узлах
N1	IIIC1	Метастазы в тазовых лимфатических узлах
N1mi	IIIC1	Метастазы более 0,2 мм, но менее 2,0 мм в тазовых лимфатических узлах
N1a	IIIC1	Метастазы более 2,0 мм в тазовых лимфатических узлах
N2	IIIC2	Метастазы в парааортальных лимфатических узлах с или без метастазов в тазовых лимфатических узлах
N2mi	IIIC2	Метастазы более 0,2 мм, но менее 2,0 мм в парааортальных лимфатических узлах
N2a	IIIC2	Метастазы более 2,0 мм в парааортальных лимфатических узлах
T4	IVA	Слизистая оболочка мочевого пузыря/кишки ³
M1	IVB	Отдаленные метастазы

Примечания: ¹Вовлечение эндоцервикальных желез относят к I стадии.

²На стадию не влияет наличие положительной цитологии, о ней следует сообщать отдельно.

³Наличие буллезного отека не является достаточным доказательством, чтобы классифицировать опухоль как T4.

Группировка по стадиям TNM и FIGO представлена в табл. 6.

Таблица 6

Группировка по стадиям TNM (2017) и FIGO (2009)

Стадия по FIGO	Стадия по TNM		
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b	N0	M0
Стадия IIIC1	T1, T2, T3	N1/N1mi/N1a	M0
Стадия IIIC2	T1, T2, T3	N2/N2mi/N2a	M0
Стадия IVA	T4	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ КАРЦИНОСАРКОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ

КСЭ, входящая в группу рака тела матки, имеет не только идентичные с ним свойства, но и отличительные черты. Так, ее степень дифференцировки всегда бывает только низкодифференцированной G3, а гистотип одновременно может быть представлен различными видами рака (эндометриоидным либо неэндометриоидным) и саркомами, что свидетельствует о ее более высокой агрессивности, чем при раке эндометрия, независимо от стадии злокачественного процесса.

Для того чтобы вылечить КСЭ необходимо всегда использовать комплексное лечение, которое представлено следующим одно за другим хирургическим, лучевым и химиотерапевтическим методами. Основным из них является хирургический, т. к. именно он позволяет верифицировать окончательный диагноз по удаленной матке, определить стадию злокачественного процесса при ревизии органов брюшной полости и таза и выполнить необходимый объем операции. Дистанционная лучевая терапия (ЛКН) и полихимиотерапия (ПХТ) относятся к адъювантному, но обязательному при КСЭ. Отказ от операции возможен только тогда, когда риск смертельного исхода после нее превышает риск смерти от нелеченной КСЭ. Во всех других случаях этот отказ должен быть четко аргументирован и зафиксирован в истории болезни.

Хирургический метод — это не только основная лечебная технология, но и главный метод для стадирования КСЭ, поскольку при клиническом определении гистотипа опухоли и стадии злокачественного процесса врачи допускают большое число ошибок.

Современное хирургическое стадирование опухоли, идущее параллельно с выполнением операции, включает:

- 1) лапаротомию;
- 2) взятие смывов из брюшной полости и таза для срочного цитологического исследования (при наличии асцита для цитологического исследования направляется к цитологам последняя часть удаляемой жидкости — не более 400 мл);
- 3) ревизию (осмотр и пальпация) органов брюшной полости и таза (печени, диафрагмы, селезенки, петель тонкой и толстой кишки, большого сальника, брюшины, матки с придатками); можно использовать пошаговое стадирование, как при раке яичников;
- 4) биопсию всех подозрительных очагов, найденных при ревизии;
- 5) гистерэктомию II типа с билатеральной сальпингоофорэктомией и тазовой лимфодиссекцией и обязательной оментэктомией;
- 6) изучение хирургом во время операции полости удаленной матки на разрезе для определения размеров опухоли, глубины ее инвазии в миоме-

трий, степени распространенности опухолевого процесса и выбора дальнейшей оперативной тактики;

7) удаление всех групп тазовых и лимфатических узлов; при удалении до 10 узлов считается, что произведена их биопсия, более 10 — селективное удаление, более 20 — полное;

8) вопрос об удалении забрюшинных лимфатических узлов (до настоящего времени не решен, хотя многие ученые считают, что это делать необходимо);

9) послойное ушивание передней брюшной стенки.

Объем хирургического вмешательства не уменьшается в зависимости от стадии КСЭ, т. к. она и при I стадии входит в группу высокого риска.

Дальнейшее адьювантное лечение проводится по схеме:

2 курса ПХТ → курс ДЛТ → 4 курса ПХТ.

Полихимиотерапия при КСЭ проводится согласно национальным стандартам только по двум схемам:

1. ИФОСФАМИД/ЦИСПЛАТИН: ифосфамид 1500 мг/м^2 + цисплатин 20 мг/м^2 в 1–4-е дни + месна 2000 мг/м^2 в течение 12 ч, начиная за 15 мин до введения ифосфамида.

Интервал между курсами — 21 день.

2. ИФОСФАМИД/ПАКЛИТАКСЕЛ: ифосфамид 1600 мг/м^2 в 1–3-е дни + паклитаксел 135 мг/м^2 в 1-й день + месна 2000 мг/м^2 в течение 12 ч, начиная за 15 мин до введения ифосфамида + филграстим 5 мкг/кг подкожно с 4-го дня до достижения уровня нейтрофилов более $2 \times 10^9/\text{л}$.

Интервал между курсами — 21 день.

При появлении рецидивов и метастазов на фоне лечения вопрос о полихимиотерапии решается индивидуально.

Дистанционная лучевая терапия начинается через 3 нед. после 2 курсов ПХТ. Она проводится тормозным излучением высокоэнергетических ускорителей с использованием современных (конформной) технологий. Облучается область удаленной матки и регионарных тазовых лимфатических узлов (первичный очаг) разовой дозой (РОД) 2 Гр 5 раз в нед. до суммарной опухолевой дозы (СОД) 44–46 Гр. При наличии метастазов в общих подвздошных лимфатических узлах проводится ДЛТ парааортальной области в СОД 44 Гр.

Через 3 нед. после ДЛТ выполняется еще 4 курса ПХТ указанными ранее цитостатиками. При нерезектабельности опухоли пациентке следует провести либо 3 курса ПХТ, либо сеансы ДЛТ до дозы 30 Гр для того, чтобы появилась возможность прооперировать опухоль.

РЕЦИДИВЫ И МЕТАСТАЗЫ

О наличии отдаленных метастазов может свидетельствовать повышение температуры тела, слабость, желтушность кожных покровов, боли в правом подреберье, пояснице, одышка, кашель и головная боль, что однако при КСЭ встречается крайне редко. Наиболее часто вторичный опухолевый процесс при гематогенном метастазировании возникает в легких (27,2 %) с поражением плевры и наличием плеврита, печени (28,6 %) и в костях скелета (8,7 %). Встречаются гематогенные метастазы, обусловленные и раковым компонентом КСЭ, особенно такими гистотипами, как серозный, светлоклеточный и недифференцированный, что установлено при аутопсии 423 пациенток, имевших карциному эндометрия (рис. 26).

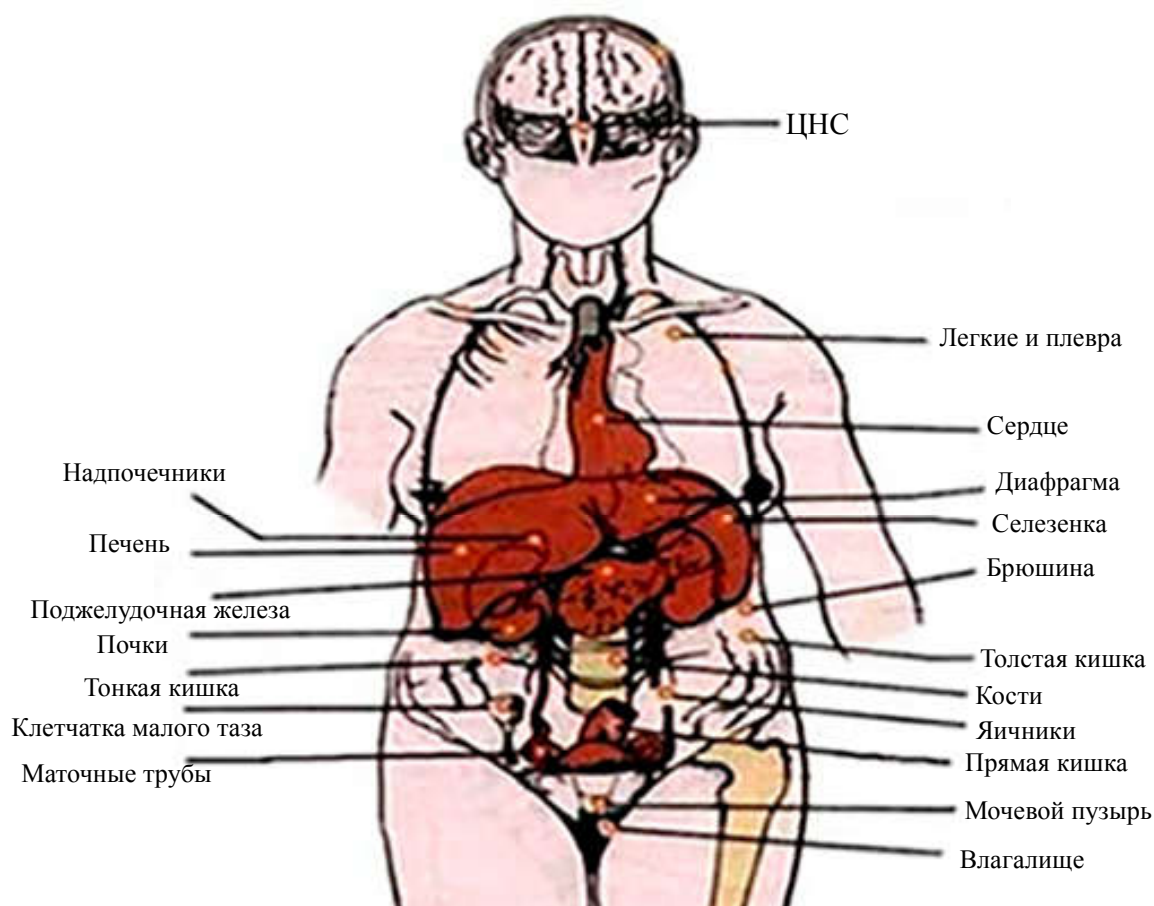


Рис. 26. Метастазы у пациенток с карциномой эндометрия

Для саркоматозного компонента характерны гематогенные метастазы, которые зависят также от гистотипа злокачественной опухоли. Так, в яичниках их процент при лейомиосаркоме составляет 10, а эндометриальной стромальной саркоме — 15,4.

Метастазы КСЭ у пациенток, пролеченных в МГКОЦ, представлены на рис. 27.

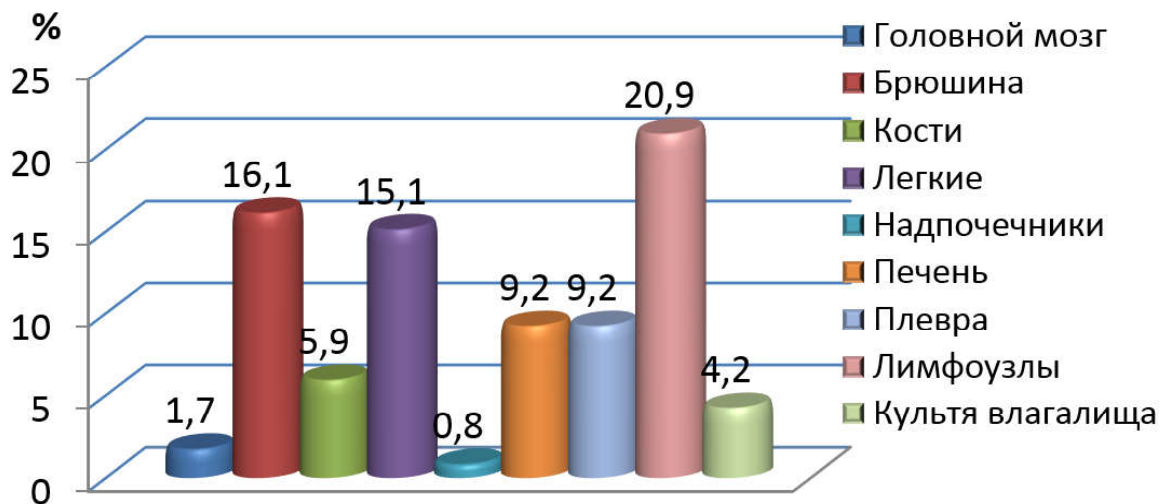


Рис. 27. Метастазы при карциносаркоме эндометрия

Они встречаются в различных группах лимфатических узлов (20,9 %), по брюшине (15,1 %), в легких (15,1 %), головном мозге (1,7 %), костях (5,9 %), печени (9,2 %), надпочечниках (0,8 %), в плевре (9,2 %) с наличием плеврита и культе влагалища (4,2 %).

Для КСЭ чаще характерно наличие метастазов, а не рецидивов. Метастазы после лечения КСЭ встречаются в 22,8 раза чаще, чем рецидивы, что подчеркивает значимость полихимиотерапии для лечения этой злокачественной опухоли (рис. 28).

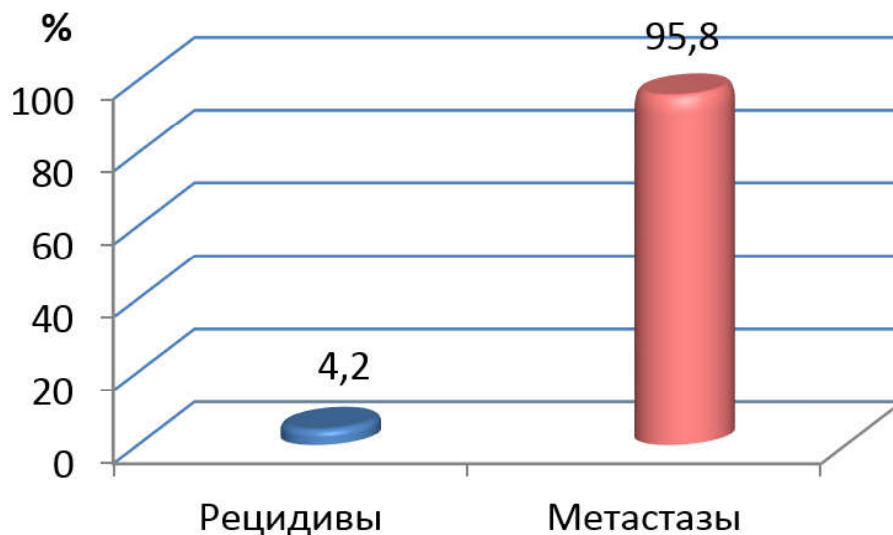


Рис. 28. Рецидивы и метастазы при карциносаркоме эндометрия

ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Прогноз КСЭ коррелирует с гистологическим гистотипом, размером опухоли (> 5 см — 60 %), стадией по Figo, вовлечением лимфососудистого аппарата (60 %), неудаленными метастазами опухоли, наличием раковых клеток в перитонеальной жидкости и уровнем СА-125 после лечения.

Согласно национальным стандартам 2018 г. все факторы прогноза для рака эндометрия делятся на несколько групп, что можно использовать и для КСЭ, входящей в эту группу заболевания (табл. 7).

Таблица 7

Факторы прогноза рака эндометрия

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с организмом	Экзогенные факторы
Основные	Глубина инвазии в миометрий. Степень дифференцировки. Морфологический тип опухоли. Лимфососудистая инвазия	—	Послеоперационное лечение
Дополнительные	Метастазы в лимфатических узлах. Локализация отдаленных метастазов	Возраст. Объективный статус. Расовая принадлежность. Сопутствующие заболевания	Объем операции. Послеоперационное лечение
Новые и изучаемые	Молекулярный профиль опухоли	—	—

ВИДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Для КСЭ, как и для любой злокачественной опухоли, существует 3 вида профилактики: первичная, вторичная и третичная, которые по своей характеристике идентичны профилактике других новообразований.

Первичная профилактика (санитарно-гигиеническая, онкогигиеническая) — это «система регламентированных, государственных, социально-гигиенических мероприятий и усилий самого населения, направленных на предупреждение возникновения злокачественных опухолей и предшествующих им состояний путем устранения, ослабления или нейтрализации воздействия на организм неблагоприятных факторов окружающей среды и образа жизни». Цель ее — снизить заболеваемость злокачественными опухолями.

Вторичная профилактика представлена различными видами скрининга. Для КСЭ существует только 2 вида — оппортунистический и селективный. *Оппортунистический* — это обследование самой женщины по ее желанию. Она захотела и обратилась к врачу. При *селективном* ежегодно наблюдаются и обследуются женщины, входящие в группы риска, которые формируются на основании трех факторов риска, характерных для рака эндометрия, при этом особо значимы ожирение и сахарный диабет, а также пациентки, пролеченные по поводу рака молочной железы и получающие с целью профилактики тамоксифен. Популяционный скрининг, как и для всего рака эндометрия для КСЭ до настоящего времени не разработан.

Третичная профилактика — это система мероприятий, направленная на предупреждение или снижение смертности среди онкогинекологических пациенток, получавших радикальное и/или паллиативное лечение, а также диагностика синхронных или метасинхронных полинеоплазий, которые могут возникнуть после радикального лечения. В основе третичной профилактики лежит диспансерный метод пожизненного наблюдения онкологами за пролеченными пациентками.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь пациентки после специального лечения наблюдаются в течение двух лет в том онкологическом учреждении, где они лечились, а затем пожизненно — у врача акушера-гинеколога по месту жительства. В течение первых двух лет необходимо посещать врача онколога 1 раз в 3 мес., следующие 3–4 года — 1 раз в 6 мес., а затем 1 раз в год пожизненно у врача акушера-гинеколога по месту жительства.

В план обследования после завершения лечения включены следующие методы: клинический и лабораторный, а также гинекологический осмотр, взятие мазков из влагалища для цитологического исследования, а также УЗИ органов малого таза и брюшной полости. Такие методы, как осмотр молочных желез и рентгенография или КТ органов грудной клетки выполняются 1 раз в год. Все другие методы обследования пациентки следует использовать, в первую очередь, при подозрении на рецидивы, либо метастазы для уточнения диагноза.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

ЭТАЛОНЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

Задача 1

Условие. У пациентки 76 лет появилось кровотечение из половых путей, с которым ее госпитализировали в гинекологическую клинику. После раздельного диагностического выскабливания через 7 дней получен гистологический ответ: серозный рак и рабдомиосаркома. Как называется опухоль и что нужно сделать для окончательной постановки диагноза?

Ответ. У пациентки имеется КСЭ, для окончательной верификации диагноза нужно выполнить иммуногистохимию.

Задача 2

Условие. Пациентке 70 лет выполнено раздельное диагностическое выскабливание слизистой полости матки и цервикального канала. В соскобе из полости матки получен ответ: КСЭ, состоящая из аденокарциномы G1 и хондросаркомы. К какому патогенетическому варианту надо относить опухоль и какой прогноз этой опухоли?

Ответ. Опухоль следует отнести к I патогенетическому варианту, наиболее благоприятному, прогноз благоприятный.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

Пациентка (36 лет) жалуется на кровянистые выделения между месячными. В течение года лечилась у гинеколога женской консультации (ЖК), после чего началось кровотечение. Госпитализирована. Произведено раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) слизистой полости матки и цервикального канала, в соскобе — аденокарцинома G1 и эндометриоидная стромальная саркома G3. За период наблюдения матка выросла до пупка.

Проведите дополнительные методы обследования. Поставьте диагноз. Назначьте лечение, определите прогноз.

Задача 2

Пациентка 72 лет доставлена в гинекологическое отделение с обильным кровотечением. При осмотре женщины обнаружен полип с некрозом и кровянистыми выделениями, расположенный в цервикальном канале. Взята биопсия. В биоптате — рабдомиосаркома. Пройти в полость матки не удалось, слизистая полости матки не обследована, хотя по имеющимся данным эхоскопии злокачественная опухоль исходит из дна тела матки.

Проведите обследование. Поставьте диагноз. Назначьте лечение.

Задача 3

Пациентка 67 лет явилась без жалоб к гинекологу для осмотра. Взяты мазки из шейки и цервикального канала для цитологического исследования. В цервикальном канале найдены клетки плоскоклеточного рака. По данным УЗИ в полости матки в области дна имеется образование в виде полипа. Что это за опухоль?

Проведите дополнительное обследование. Поставьте диагноз и назначьте лечение.

Задача 4

Пациентка 71 года обратилась к гинекологу женской консультации с гноевидными выделениями темно-коричневого цвета и неприятным запахом из половых путей. Проведено противовоспалительное лечение, эффекта не было. Обследована. В аспирационной биопсии найдены злокачественные клетки, а по данным УЗИ в полости матки — пиометра. В области пупка — опухолевое образование, в пунктате из которого обнаружен серозный рак.

Проведите дополнительное обследование. Поставьте диагноз. Назначьте лечение.

Задача 5

Пациентка 81 года жалуется на светло-розовые выделения из половых путей и боли внизу живота. Обратилась к гинекологу. Взята аспирационная биопсия из полости матки. Обнаружены клетки недифференцированного рака. По данным УЗИ в полости матки имеется полип. Выполнено раздельное диагностическое выскабливание слизистой полости матки и цервикального канала. Найдена недифференцированная саркома.

Назначьте дополнительные методы обследования. Поставьте диагноз. Назначьте лечение. Определите прогноз.

Задача 6

Пациентка 72 лет обратилась к гинекологу с наличием образования в брюшной полости. При сборе анамнеза оказалось, что в течение 4 лет у женщины имеются скудные кровянистые выделения из половых путей. Осмотрена на кресле. Обнаружено, что в цервикальном канале имеется кровоточащий полип, а матка увеличена до 10 нед. беременности. При биопсии полипа выявлена рабдомиосаркома.

Проведите обследование. Поставьте диагноз. Назначьте лечение. Определите прогноз.

Задача 7

У пациентки 65 лет появились боли внизу живота с небольшими кровянистыми выделениями из половых путей. Обратилась к гинекологу через 6 мес., когда кровянистые выделения усилились. Взяты мазки из шейки и из цервикального канала. В последних обнаружены раковые клетки. При эхоскопии в полости матки найдено солидное образование, занимающее всю полость.

Проведите обследование для верификации КСЭ. Назначьте лечение. Определите прогноз.

Задача 8

Пациентка жалуется на наличие образования в области пупка. Обратилась к гинекологу, который клинически исключил пупочную грыжу. В пунктате из пупка найдены клетки светлоклеточного рака. К какому врачу следует направить пациентку? Как ее обследовать в дальнейшем, чтобы исключить КСЭ? Как лечить опухоль?

Задача 9

Пациентка 58 лет обратилась к терапевту с жалобой на увеличение живота в объеме. У гинеколога не была 5 лет. Терапевт отправил пациентку на УЗИ. Было обнаружено увеличение матки до 10 нед. беременности, а в полости — большое образование 5 × 4 см. Направлена в гинекологическую клинику на раздельное диагностическое выскабливание слизистой полости матки и цервикального канала. В соскобе обнаружен серозный рак и рабдомиосаркома.

Обследуйте пациентку для окончательной верификации диагноза. Поставьте диагноз. Назначьте лечение.

Задача 10

У пациентки 73 лет появились боли в костях таза и скудные кровянистые выделения из половых путей. Обратилась к гинекологу. Обследована. Поставлен диагноз КСЭ.

Какими методами был подтвержден диагноз? Назначьте лечение. Оцените прогноз заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Онкология* : учеб. пособие. В 2 ч. Ч. 1. Общая онкология / О. Г. Суконко [и др.] ; под ред. А. В. Прохорова. Минск : Новое знание, 2016. 430 с.
2. *Онкология* : учеб. пособие. В 2 ч. Ч. 2. Частная онкология / О. Г. Суконко [и др.] ; под ред. А. В. Прохорова. Минск : Новое знание, 2019. 480 с.

Дополнительная

3. *Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных белорусского канцер-регистра за 2012–2021 гг.* / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. С. Л. Полякова. Минск : Национальная библиотека Беларуси, 2022. 296 с.
4. *Endometrial carcinosarcoma* / G. Bogani [et al.] // *Int J. Gynecol Cancer*. 2023. N 33. P. 147–174.
5. *Карциносаркома матки. Стратификация лечебной тактики* / Д. А. Кадушкин [и др.] // *Онкогинекология*. 2022. № 2. С. 25–33.
6. *Шелкович, С. Е.* Рак тела матки : учеб.-метод. пособие / С. Е. Шелкович, Т. М. Литвинова, О. П. Матылевич. Минск : БелМАПО, 2022. 30 с.
7. *Carcinosarcomas of the Uterus: Prognostic Factors and Impact of Adjuvant Treatment* / K. Beckmann [et al.] // *Cancer Management and Research*. 2021. N 13. С. 4633–4645.
8. *Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : клинический протокол* : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 06.07.2018 № 60. Минск : Профессиональные издания, 2019. 616 с.
9. *Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли : практические рекомендации RUSSCO* / В. М. Нечушнина [и др.]. 2022. Т. 12. С. 260–275.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Общие сведения о карциносаркоме эндометрия.....	5
Эпидемиология.....	7
Этиология	10
Патогенез	12
Фоновые и предраковые заболевания	14
Морфологическое строение карциносаркомы эндометрия.....	15
Клиническая картина	19
Пути метастазирования	20
Диагностика.....	22
Дифференциальная диагностика	29
Классификация карциносаркомы эндометрия	29
Общие принципы лечения карциносаркомы эндометрия.....	34
Рецидивы и метастазы	36
Прогноз заболевания	38
Виды профилактики.....	38
Диспансерное наблюдение	39
Самоконтроль усвоения темы.....	40
Эталоны решения задач	40
Ситуационные задачи	40
Список использованной литературы.....	43