

Кафедра акушерства и гинекологии №2

Зав.кафедрой д.м.н. А.Г.Ящук

Фоновые и
предраковые
заболевания шейки
матки.
Рак шейки матки.



Заболелвания шейки матки

Клинико-морфологическая классификация (Бохман Я. В., 1976)

- **Фоновые процессы:** псевдоэрозия, истинная эрозия, лейкоплакия, полип, плоские кондиломы.
- **Предраковые процессы** - дисплазия: легкая, умеренная, тяжелая.
- **Преинвазивный рак (Cr in situ)** – внутриэпителиальный рак
- **Микроинвазивный рак**
- **Инвазивный рак:** плоскоклеточный, аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный, низкодифференцированный

Фоновые заболевания шейки матки



- Эктопия- участок влагалищной части шейки матки, покрытый однослойным цилиндрическим эпителием

Фоновые заболевания шейки матки

Псевдоэрозия (эктопия) характеризуется нестандартным расположением цилиндрического эпителия, а вернее его разрастанием из канала шейки матки на ее влагалищную часть (однослойный плоский эпителий)



Истинная эрозия
шейки матки -
дефект слизистой
оболочки,
выстилающей
влагалищную
часть шейки
матки.



ПРИЧИНЫ ЭРРОЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ



ЗППП

Аборты и выкидыши

Ранняя половая жизнь

Беспорядочная половая жизнь

НОРМА



ЭРОЗИЯ



ЭРОЗИЯ ШЕЙКИ
МАТКИ



Наследственность

Гормональный сбой

Пониженный иммунитет

Применение оральных контрацептивов

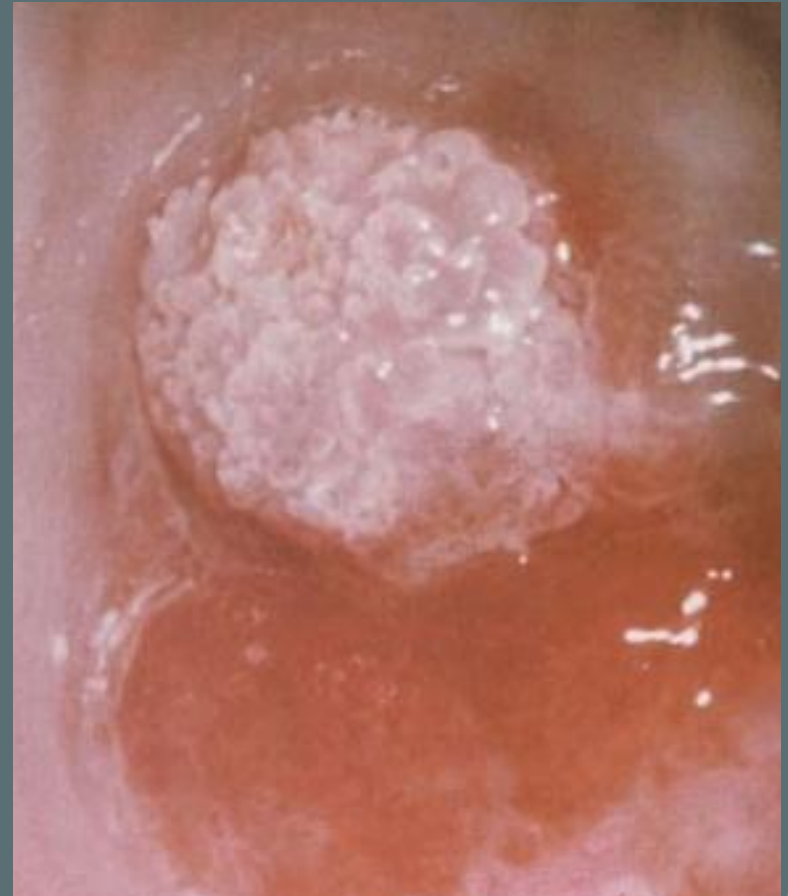
Лейкоплакия – это заболевание, характеризующееся патологическим изменением эпителиальных клеток шейки матки. Слизистые уплотняются и становятся ороговевшими, на поверхности появляются серые или белые бляшки. (характеризующейся появлением углублений в верхнем слое слизистой).



Эндоцервицит – это острое или хроническое воспаление слизистой канала шейки матки и наружного его отверстия. Оно проявляется типичными симптомами и является одним из этапов воспалительного процесса женских половых органов. Следовательно, он делится на острый и хронический эндоцервицит в зависимости от давности заболевания. Эндоцервицит бывает с наличием и без наличия эрозии или эктропиона.

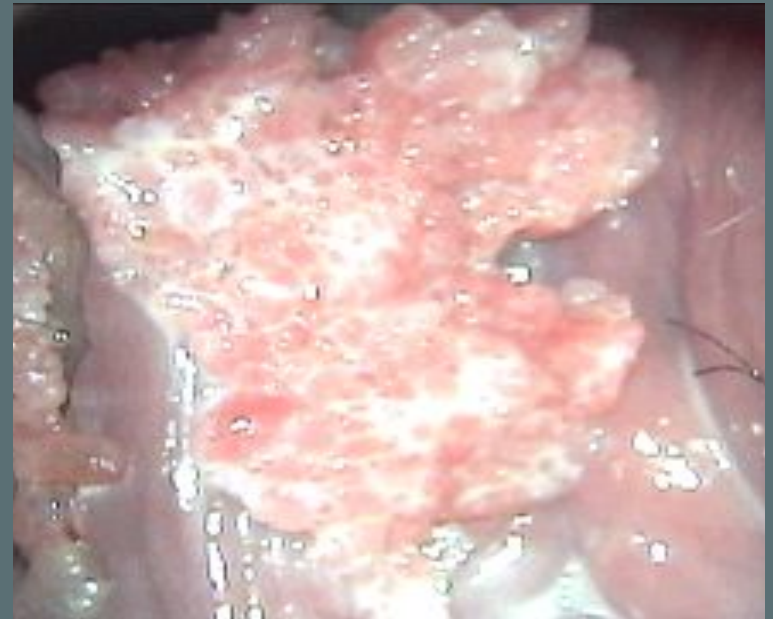
ПАПИЛЛОМА ШЕЙКИ МАТКИ

- ⊙ розовое или белесоватое бородавчатое образование,
- ⊙ широкое основание с экзофитным ростом,
- ⊙ характеризуется очаговым разрастанием многослойного плоского эпителия с явлениями ороговения.



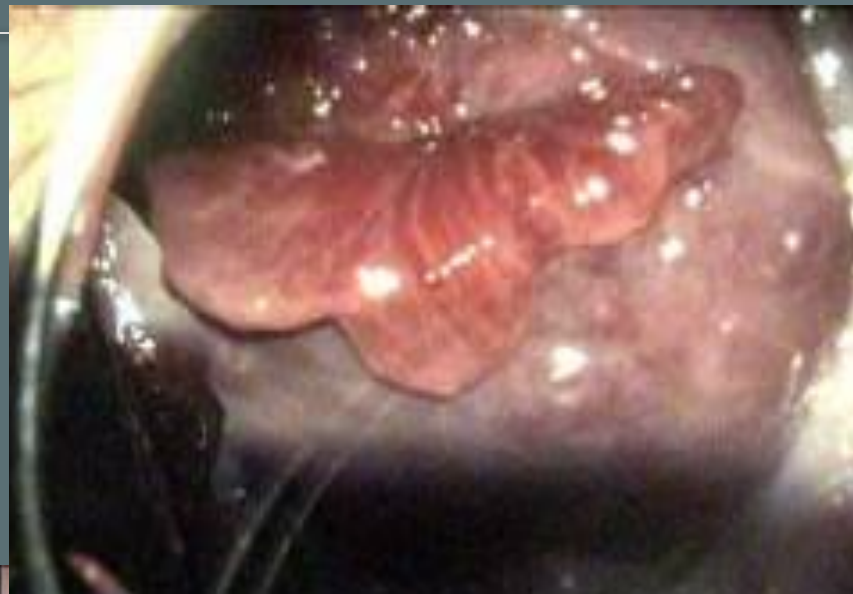
КОНДИЛОМЫ ШЕЙКИ МАТКИ

- ◎ увеличиваются в размерах,
- ◎ могут достигать гигантских размеров.



ПОЛИПОВИДНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

Истинные полипы :
единичные,
грушевидные,
овальные или
лентовидные,
чаще с неровной
поверхностью,
эрозиями,
различного цвета,
имеют сосудистую
ножку



Полип цервикального канала (полип шейки матки) – это опухолевидное образование, растущее из стенки цервикального канала в его просвет, имеющее ножку или широкое основание.

Полипы шейки матки



Симптомы полипа цервикального канала

- Выделения с кровянистыми включениями после проведения осмотра врачом или полового контакта;
- Кровотечения в период между месячными (при некрозах либо воспалениях полипов);
- Слизисто-гнойные выделения (при инфицировании нароста);
- Болезненные ощущения (при крупных размерах полипов);
- Обильное выделение слизи (при давлении новообразования на железы в канале)

II. ПРЕДРАКОВЫЕ СОСТОЯНИЯ

- ◎ Дисплазии.
- ◎ Лейкоплакия с атипией.
- ◎ Эритроплакия.
- ◎ Аденоматоз.

Дисплазия шейки матки представляет собой патологическое состояние, характеризующееся аномальным ростом клеток в области внутренней поверхности шейки матки. В слизистой оболочке органа появляются очаги измененных эпителиоцитов, способных со временем превратиться в злокачественные клетки. В отличие от эрозии, возникающей при механическом повреждении тканей, дисплазия связана с нарушением клеточного цикла



Эритроплакия

шейки матки (erythroplakia;
греч. erythros красный + plax,
plakos плоскость, поверхность)

— поражение слизистой
оболочки влагалищной части
шейки матки,
характеризующееся атрофией
поверхностных слоев эпителия.



Аденоматоз - атипическое перерождение эпителия, происходящее под влиянием избытка гормона эстрогена.

Аденоматоз - предраковое состояние шейки матки, при котором эпителий разрастается и начинает выпячиваться в полость матки, образуя полип эндометрия.

Главной причиной развития предраковых заболеваний гинекологи считают вирусные инфекции, в частности ВПЧ-вирус папилломы человека, который передаётся половым путём.

Когда инфекция попадает в организм, она интегрирует в клетки эпителия. Здесь она паразитирует в одной из двух форм: доброкачественной и эписомальной, которая провоцирует развитие опухоли.



Клиника фоновых и предраковых заболеваний

- ◎ Преимущественно заболевания протекают стерто
- ◎ При выраженном процессе – бели, контактные кровотечения, скудные кровянистые выделения до и после менструации

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки — злокачественная опухоль, развивающаяся обычно в зоне перехода многослойного плоского эпителия влагалищной порции шейки матки в однослойный цилиндрический эпителий шеечного канала (зона переходного эпителия).



Злокачественные заболевания женских половых органов

Эпидемиология

- ⊙ рак женских половых органов занимает первое место в структуре онкозаболеваний женского населения РФ
- ⊙ заболеваемость – 48 случаев на 100 000 женского населения
- ⊙ регистрируется рост заболеваемости возрастной группе до 29 лет
- ⊙ ежегодно в мире выявляются около 500 000 женщин, заболевших РШМ

Злокачественные заболевания женских половых органов

Эпидемиология

- ⊙ Рак молочной железы 51%
- ⊙ Рак эндометрия 17%
- ⊙ Рак шейки матки 16%
- ⊙ Рак яичников 16%

- ⊙ Рак молочной железы и шейки матки относятся к раку наружной локализации

Фоновые заболевания

- ⦿ Изменения влагалищной части шейки матки, которые способствуют возникновению и развитию рака шейки матки.
- ⦿ Морфологические изменения – гиперплазия эпителиальных клеток, замещение однослойного цилиндрического эпителия многослойным плоским.
- ⦿ Причины: травматические повреждения, инфицирование, гормональные нарушения, аутоиммунные процессы.

Таблица 1. Классификации оценки состояния шейки матки

Описание результатов цитологического исследования		Описание результатов гистологического исследования	
По Папаниколау	Бетесдинская терминологическая система	Система ВОЗ	CIN-классификация
Класс 1 (норма)	NILM	Отсутствие злокачественных клеток	Отсутствие неопластических изменений
Класс 2 (метаплазия эпителия, воспалительный тип)	ASCUS и ASC-H	Атипия, связанная с воспалением	
Класс 3 (дискариоз)	LSIL	Слабая дисплазия	CIN I
	HSIL	Умеренная дисплазия	CIN II
		Тяжёлая дисплазия	CIN III
Класс 4 (клетки, подозрительные на рак или карциному <i>in situ</i>)	Карцинома	Карцинома <i>in situ</i>	
Класс 5 (рак)		Инвазивная карцинома	Карцинома

ЦЕРВИКАЛЬНЫЙ РАК В РОССИИ: КАТАСТРОФА!



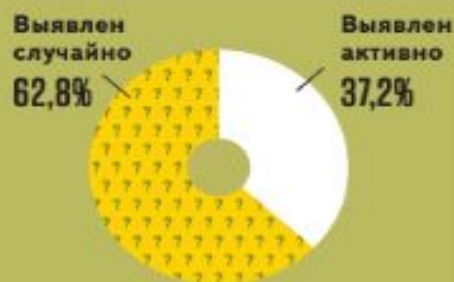
ВАЖНЫЕ ФАКТЫ О ЦЕРВИКАЛЬНОМ РАКЕ В РОССИИ
ПО ДАННЫМ 2016 ГОДА¹



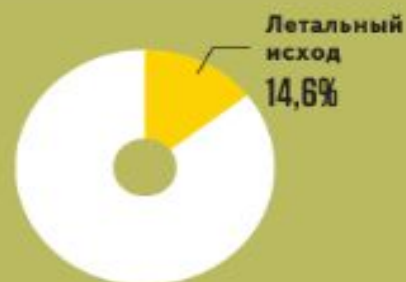
Количество больных раком шейки матки, состоящих на учёте в онкологических учреждениях РФ



У каждой десятой больной раком шейки матки заболевание выявляют в терминальной стадии, а у каждой четвёртой — в III стадии, когда прогноз крайне неопределён!



Более чем у **60%** больных раком шейки матки заболевание диагностируют случайно



Летальность больных раком шейки матки в течение 1 года с момента установления диагноза — **14,6%**

ДИАГНОСТИКА

Инструменты диагностики предрака

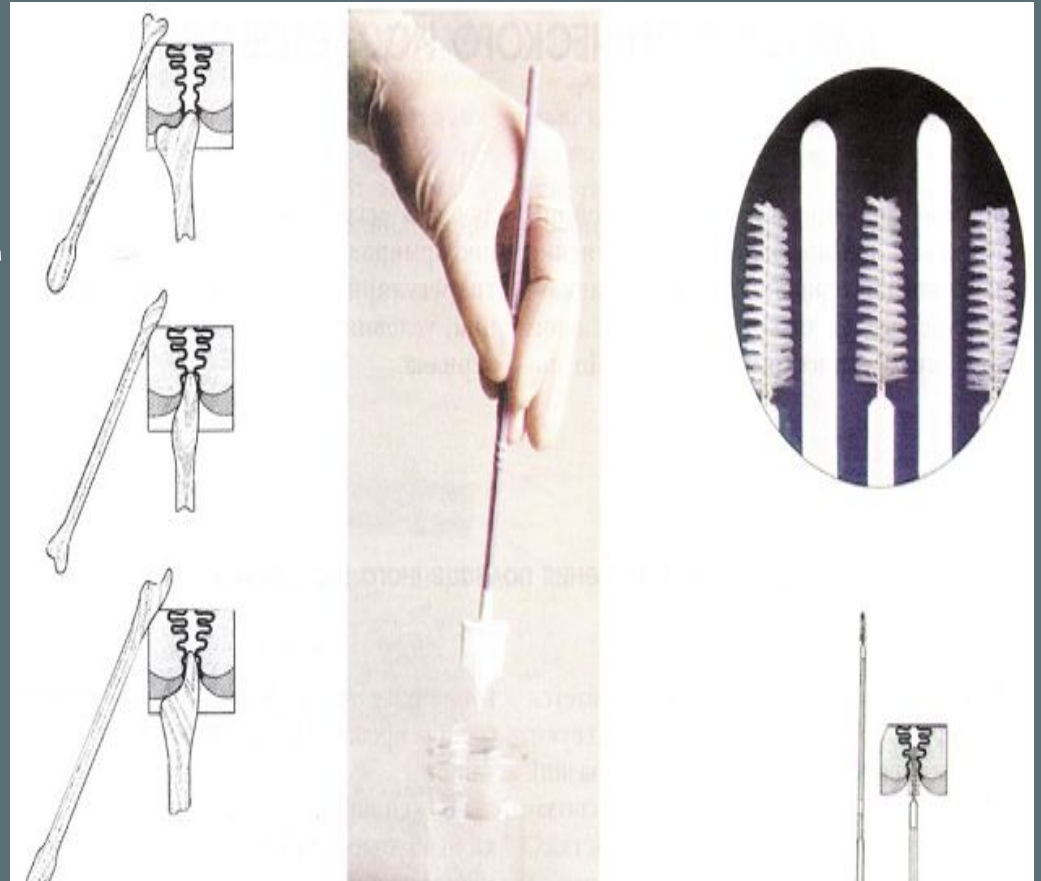
- Ключевую роль в раннем выявлении предраковых состояний отводят скринингу. Он должен охватывать минимум 70% целевой популяции
- Целевая популяция — женщины 21–69 лет (скрининг прекращают при отсутствии CIN II и более тяжёлых поражений в течение 20 лет).
- В возрастной группе 21–29 лет рекомендуют проводить цитологическое исследование минимум через каждые 3 года.
- У женщин 30–69 лет цитологическое исследование дополняют ВПЧ тестом, при этом обследование повторяют минимум через каждые 5 лет.
- Для цитологического исследования мазок рекомендуют окрашивать по Папаниколау с последующей оценкой результатов по Бетесдинской классификации. Альтернативой может быть жидкостная цитология, при которой материал сначала помещают в пробирку с транспортной средой+ тест на высокоонкогенные типы ВПЧ

На втором этапе диагностики — при подозрении на предрак — проводят расширенную кольпоскопию с обработкой шейки матки водным раствором уксусной кислоты (3–5%) или Люголя (3%), делают эксцизию или точечную биопсию с последующим выскабливанием слизистой оболочки цервикального канала,

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Подготовка
пациентки:

- ⊙ в течение 24 ч перед исследованием не следует проводить спринцевание,
- ⊙ исключить применение интравагинальной терапии.



Информативность материала — одно из условий успешной диагностики.

1. Материал следует брать с зоны трансформации и из эндоцервикальных крипт, то есть с экто- и эндоцервикса.
1. Для получения соскоба необходимо использовать современные инструменты — либо две щётки для экзо- и эндоцервикса, либо комбинированную щётку.
1. Материал не следует брать ранее 48 ч после кольпоскопии с обработкой шейки матки растворами уксусной кислоты или Люголя, полового контакта, и т.д.
2. До получения соскоба необходимо удалить слизь без грубого давления на шейку во избежание утраты эпителия.
3. Для образца, максимально богатого клетками, скарификацию проводят до появления «кровавой росы».

ПАП-тест

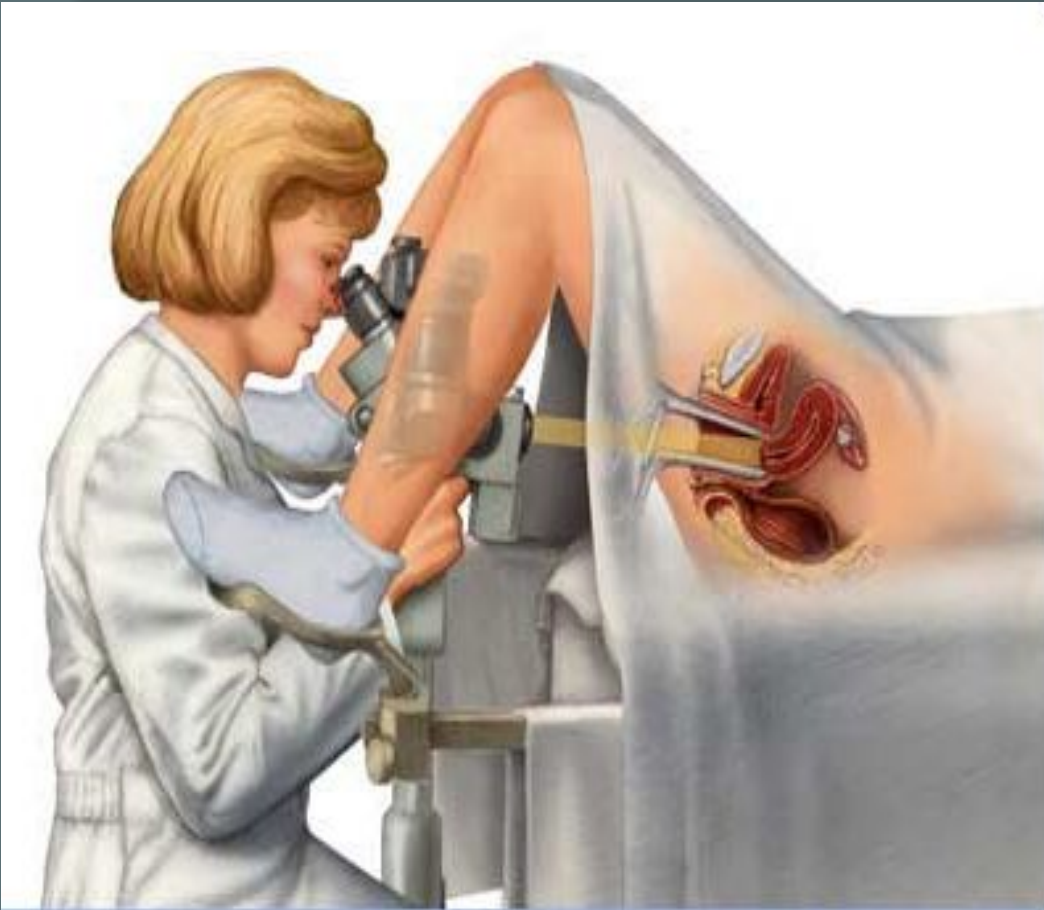
- ◎ Цитологическое исследование цервикальных мазков по Папаниколау.
- ◎ Точность метода составляет 79,2—93,4%.
- ◎ Позволяет выявить предраковые изменения за 3—5 лет до развития РШМ.

ПАП-тест

5 классов:

- ◎ I - норма,
- ◎ II — доброкачественная атипия,
- ◎ III - дисплазия,
- ◎ IV - *cr in situ*, подозрение на рак,
- ◎ V - рак.

КОЛЬПОСКОПИЯ



- Простая
- Расширенная
- Проба Шиллера
- Биопсия

Лечение фоновых и предраковых заболеваний

1. Медикаментозный – общее или локальное воздействие лекарственных средств на патологически измененный покровный эпителий шейки матки.
 - ⊙ Препараты: солковагин, ваготил

Лечение фоновых и предраковых заболеваний

2. Немедикаментозный метод:

- ◎ лазерное воздействие – CO₂-лазерная вапоризация эпителиального покрова
- ◎ криодеструкция – контактное воздействие жидкого азота
- ◎ хирургическое вмешательство

МЕТОДИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

- ◎ местное обезболивание,
- ◎ радиохирургический метод с использованием радиопетли («Surgitron»),
- ◎ использование режима «разрез и коагуляция»,
- ◎ отсутствие фиксации ШМ.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Оценка состояния шейки матки:

- осмотр,
- расширенная кольпоскопия,
- цитологический анализ,
- бактериологический анализ,
- комплексное ультразвуковое исследование.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Каждые **1 час 40 минут** от
рака шейки матки в России
умирает женщина!

Республика

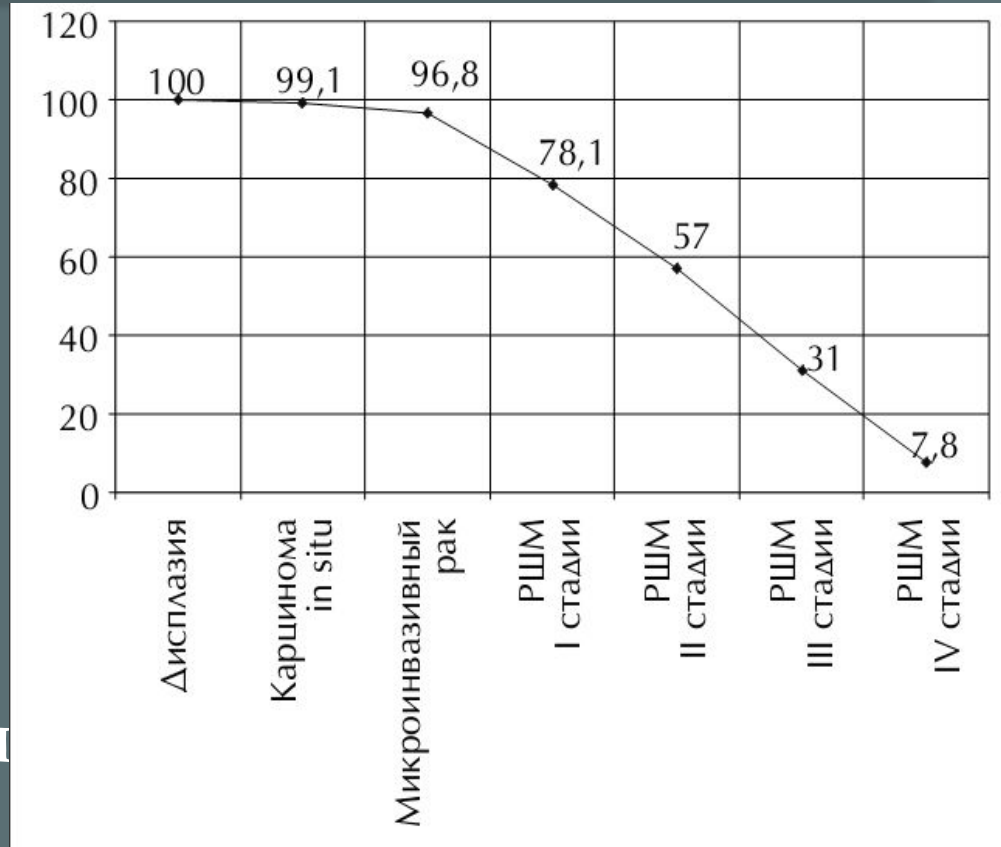
Башкортостан

- Ежегодно регистрируется около 300 новых случаев РШМ
- Каждая пятая больная моложе 40 лет
- Регистрируется рост заболеваемости у женщин в возрасте до 29 лет
- Только у 6 – 10% больных РШМ выявлен на профилактических осмотрах
- При анализе заболеваемости выявлены врачебные ошибки в каждом третьем случае

АКТУАЛЬНОСТЬ

Выживаемость
больных РШМ
зависит от:

- ◎ стадии заболевания
- ◎ способа лечения
- ◎ времени после окончания лечения



ПЯТИЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ
БОЛЬНЫХ ДИСПЛАЗИЕЙ И РШМ

ФАКТОРЫ РИСКА

- инфекции (прежде всего ВПЧ)
- раннее начало половой жизни
- Частая смена сексуальных партнеров
- травма (родовая травма или после аборта)





ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

- Тропен к эпителию человека
- Известны 100 типов, в т.ч.:
 - 30-40 аногенитальных
 - "*высокого риска*" (онкогенных)
 - > 70% РШМ – 16 и 18 типы ВПЧ
 - "*низкого риска*" (неонкогенных)
 - > 90% генитальных кондилом –
6 и 11 типы ВПЧ



Кондиломы остроконечные

- ◎ доброкачественные капиллярные разрастания в участке больших и малых половых губ, промежности, реже на шейке матки, во влагалище.



Клинические проявления остроконечных кондилом



Лёгкое проявление /
незаметность



Умеренное или
серьёзное
проявление

Этиология

- ◎ Причиной их возникновения является вирус, который передается половым путем. Это вирусное заболевание, возбудителем которого служит вирус папилломы человека (ВПЧ).

Распространенность инфекции ВПЧ:

- ◎ Более 50% людей, живущих половой жизнью, заражены ВПЧ (одним или несколькими типами).
- ◎ При обследовании студенток американских колледжей было выяснено, что более половины из них заражаются ВПЧ от своих первых 2-3 половых партнеров.

Течение

Возможны следующие варианты:

- ◎ постепенный рост кондилом (как размеров, так и их количества);
- ◎ отсутствие изменений (в течение длительного времени);
- ◎ самостоятельное разрешение.

Осложнения остроконечных кондилом

- ⦿ могут травмироваться и кровоточить;
- ⦿ могут препятствовать нормальной половой жизни;
- ⦿ могут беспокоить, как косметический дефект;
- ⦿ могут вызывать психологический дискомфорт и снижение самооценки;
- ⦿ могут препятствовать нормальным родам.

Диагностика инфекции ВПЧ

- ⦿ Доказательством наличия инфекции ВПЧ служат:
 - проявления инфекции ВПЧ;
 - результаты цитологического исследования, свидетельствующего о дисплазии шейки матки;
 - выявление ВПЧ методом ПЦР;
 - выявление в крови антител к ВПЧ (используется только в научных целях).
- ⦿ Несмотря на высокую чувствительность ПЦР, при бессимптомной инфекции ВПЧ выявить вирус удается далеко не всегда. Это связано с особенностями этой инфекции:
 - инфекция ВПЧ может неопределенное время находиться в латентном (спящем) состоянии. При этом вирус находится в глубине кожи и слизистых, но на поверхность не выделяется. В таком состоянии его сложно выявить методом ПЦР.
 - инфекция ВПЧ в большинстве случаев поражает обширные участки кожи, включая кожу половых органов, лобка и кожу вокруг заднего прохода. При этом в отсутствие симптомов не совсем ясно, исследование какого участка кожи будет более достоверным.
- ⦿ В этой связи интересны результаты одного исследования. Женщин, у которых ранее были проявления инфекции ВПЧ, еженедельно в течение нескольких месяцев обследовали на ВПЧ методом ПЦР. При этом у большинства женщин вирус выявляли далеко не при каждом обследовании. Поэтому отрицательный результат ПЦР не исключает наличия инфекции ВПЧ.

Диагностика остроконечных кондилом

- Обычно для диагностики остроконечных кондилом достаточно осмотра.
У мужчин за остроконечные кондиломы очень часто принимают *папулезное ожерелье полового члена*.
- У женщин за остроконечные кондиломы нередко принимают *микропапилломатоз половых губ*.
- Кроме того следует исключать контагиозный моллюск и широкие кондиломы.
- Всех больных остроконечными кондиломами в обязательном порядке обследуют на сифилис и ВИЧ.

Диагностика дисплазии шейки матки

- ⦿ Учитывая распространенность инфекции ВПЧ всем женщинам показано ежегодное цитологическое исследование мазков с шейки матки для своевременного выявления дисплазии шейки матки.
- ⦿ У женщин с остроконечными кондиломами риск дисплазии шейки матки не выше, чем у остальных женщин. Им показано цитологическое исследование мазков с шейки матки 1 раз в год.

Криодеструкция ЖИДКИМ азотом

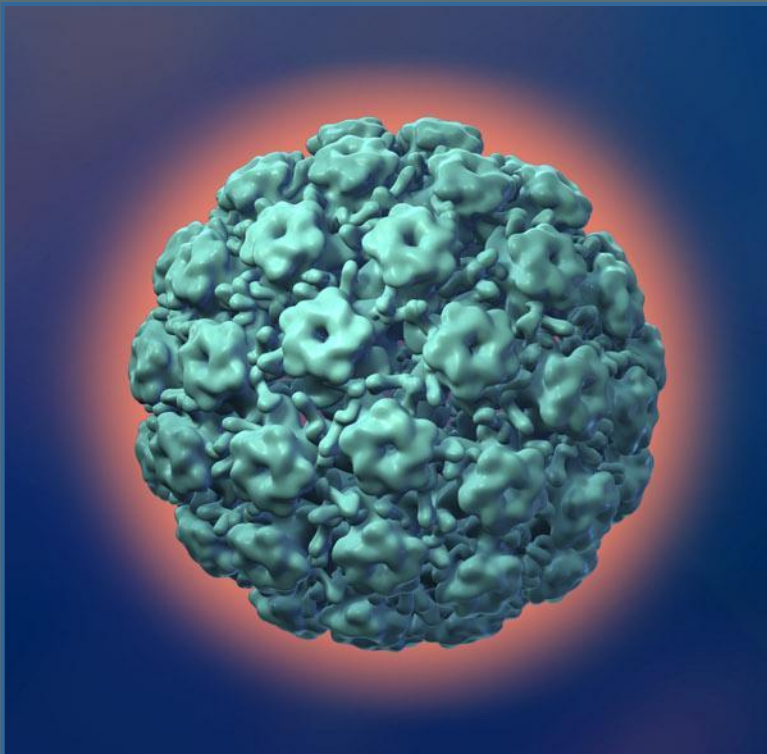
- ◎ Метод заключается в воздействии на кондиломы низкой температурой.
- ◎ Метод не требует обезболивания и хорошо переносится.
- ◎ Рубцы после криодеструкции возникают редко.

ВПЧ

Лишенный внешней оболочки,
двухспиральный ДНК-вирус.¹

○ ~100 типов выявлено²
○ ~30–40 аногенитальные^{2,3}

- ~15–20 онкогенные*,^{2,3}
 - ВПЧ 16-го и ВПЧ 18-го типов ответственны за большинство случаев рака шейки матки во всем мире.⁴
- Неонкогенные** типы
 - ВПЧ 6-го и 11-го типов наиболее часто связывают с наружными аногенитальными кондиломами.³
 - Эти два типа ответственны за >90% остроконечных кондилом.⁵

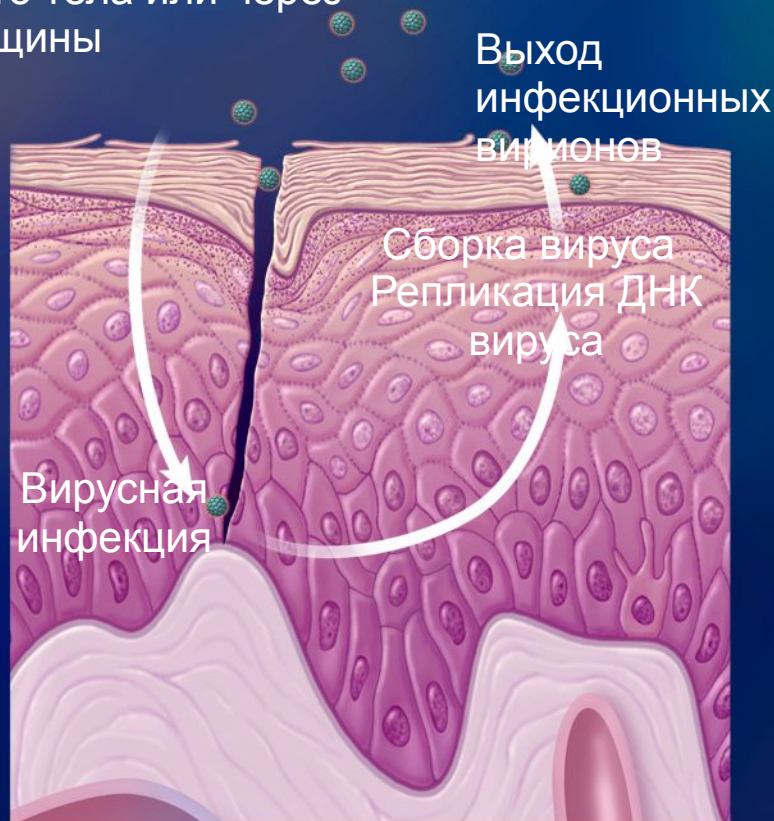


*Высокий риск; **Низкий риск

1. Howley PM, Lowy DR. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 2001:2197–2229.
2. de Villiers E-M, Fauquet C, Broker T, et al., Virology 324:17-24, 2004. 3. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. *Clin Infect Dis.* 2002;35(suppl 2):S210–S224. 4. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. *Int J Cancer.* 2004;111:278–285. 5. Jansen KU, Shaw AR. *Annu Rev Med.* 2004;55:319–331. 23-Mar-2010 GRD-2009-RUCA-82-SS 2

ВПЧ-инфекция и жизненный цикл вируса

Вирус внедряется посредством инородного тела или через микротрещины

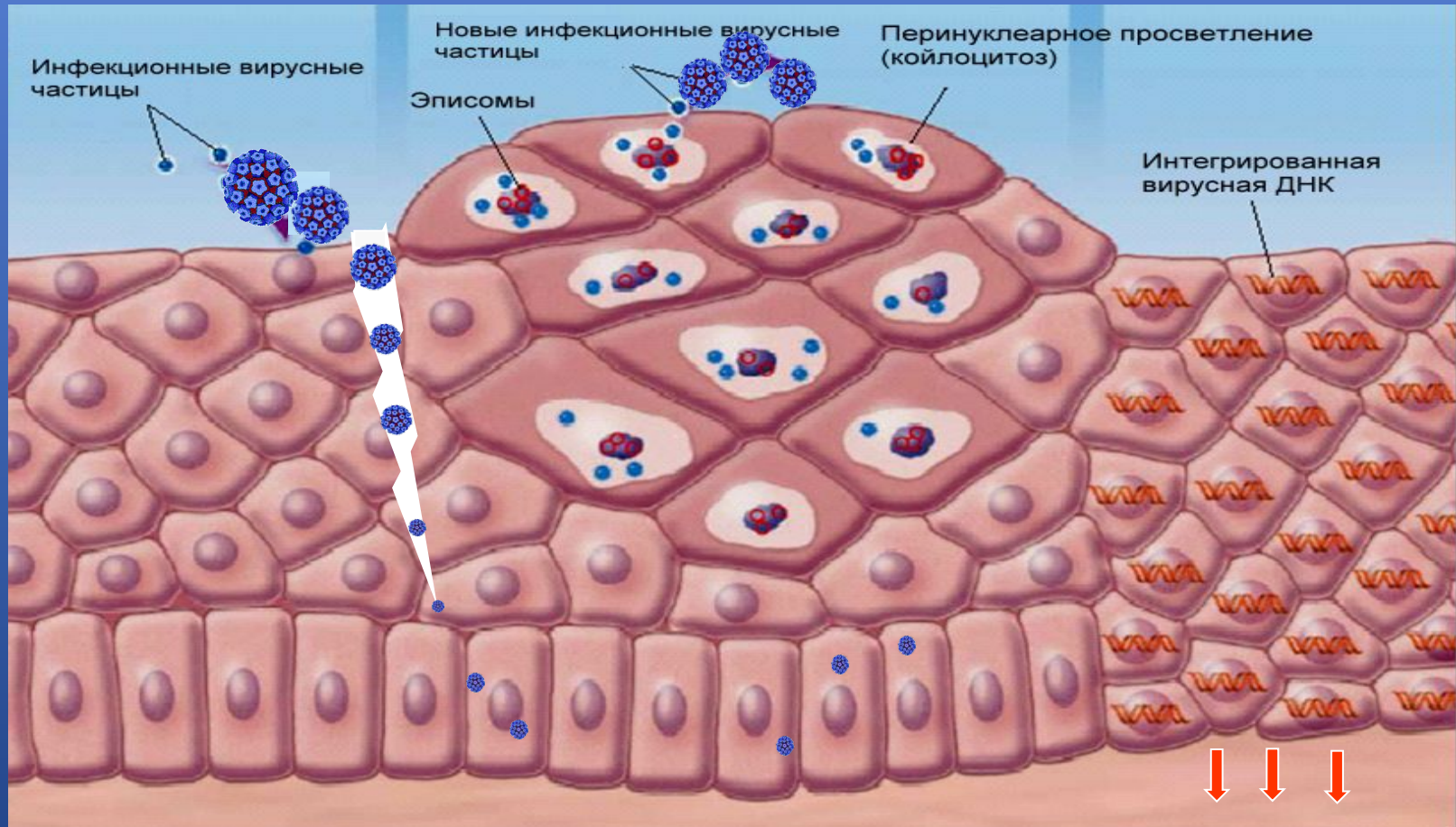


Продукция поздних
ВПЧ-протеинов
L1 & L2

Продукция ранних
ВПЧ-протеинов
E1, E2, E5, E6, & E7

Спектр изменений в сквамозном эпителии шейки матки, вызванных ВПЧ-инфекцией

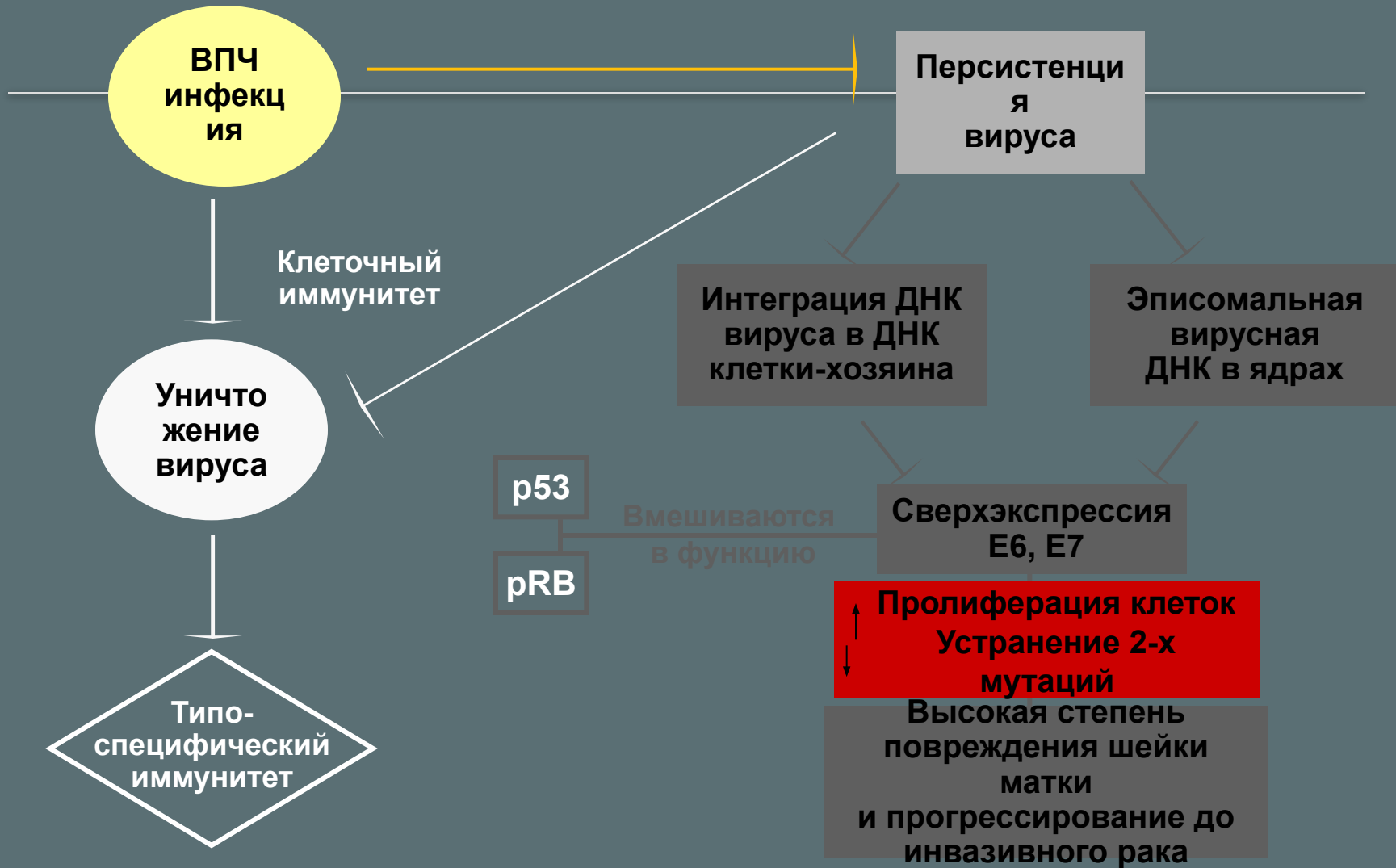
Нормальная шейка матки ВПЧ-инфекция / CIN* 1 CIN 2 / CIN 3 / Рак шейки матки



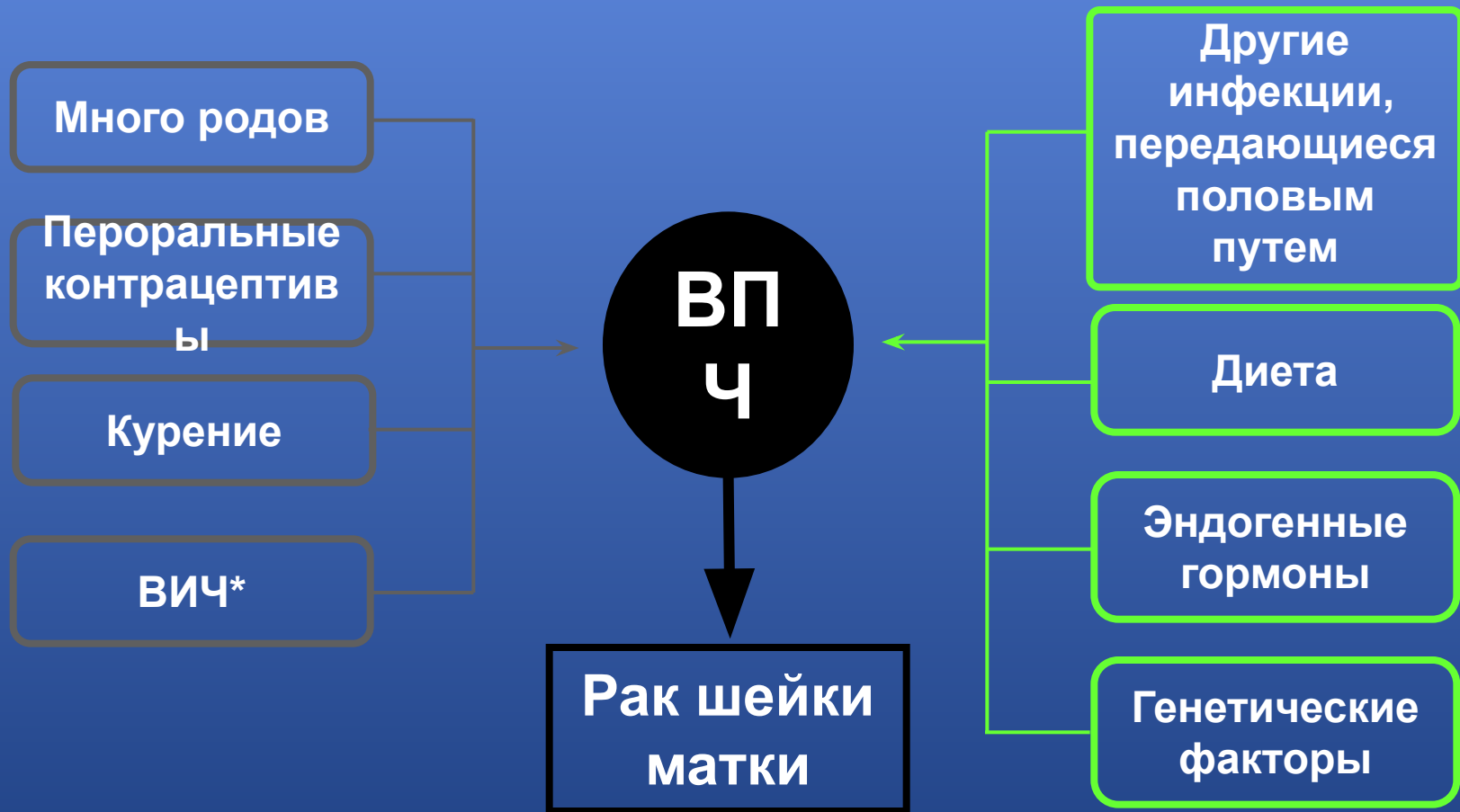
*CIN = цервикальная интраэпителиальная неоплазия

главным образом, онкогенными ВПЧ

- Инфицирование онкогенными типами ВПЧ является наиболее важным фактором риска в этиологии рака шейки матки.¹
 - ВПЧ является главной причиной рака шейки матки.²
- Анализ проб, полученных от 932 женщин с раком шейки матки из 22 стран, показал, что распространенность ВПЧ во всем мире при раке шейки матки равняется 99,7%.²
 - Образцы тканей анализировались на наличие ДНК ВПЧ с помощью трех различных анализов с использованием полимеразной цепной реакции, наличие малигнизированных клеток было подтверждено в срезах прилегающих тканей.²



потенциальные факторы карциногенеза при ВПЧ



*ВИЧ = вирус иммунодефицита человека

Механизмы передачи и восприимчивости ВПЧ

- Сексуальный контакт
 - Половой акт¹
 - Генитально-генитальный, мануально-генитальный, орально-генитальный контакты²⁻⁴
 - Генитальная ВПЧ-инфекция у девственниц встречается редко и может быть результатом непроникающего сексуального контакта.²
 - Правильное использование презервативов может уменьшить риск, но полностью не защищает от инфекции.⁵
- Несексуальные пути
 - От матери к новорожденному (вертикальная передача)⁶
 - Фомиты (т.е., нижнее белье, хирургические перчатки, биопсийные щипцы)^{7,8}
 - Предполагаемый, но не документированный путь, может встречаться редко
- Большинство инфицированных лиц не знают о том, что они инфицированы и могут неосознанно распространять вирус.⁹

23-Mar-2010 GRD-2009-RUCA-82-SS

1. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:101–106. 2. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. *Am J Epidemiol.* 2003;157:218–226. 3. Fairley CK, Gay NJ, Forbes A, Abramson M, Garland SM. *Epidemiol Infect.* 1995;115:169–176. 4. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1772–1783. 5. Manhart LE, Koutsky LA. *Sex Transm Dis.* 2002;29:725–735. 6. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, et al. *Sex Transm Dis.* 2004;31:57–62. 7. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. *Obstet Gynecol.* 1989;74:950–954. 8. Roden RBS, Lowy DR, Schiller JT. *J Infect Dis.* 1997;176:1076–1079. 9. Anhang R, Goodman A, Goldie SJ. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:248–259.

Детерминанты ВПЧ-инфекции

Женщины

- Молодой возраст (пиковый возраст 20–24 года)¹
- Количество сексуальных партнеров в течение жизни²
- Ранний первый половой контакт^{*,3}
- Сексуальное поведение мужского партнера³
- Курение^{*,4}
- Использование пероральных контрацептивов^{*,4}
- Отсутствие обрезания у мужского партнера^{5,6}

Мужчины

- Молодой возраст (пиковый возраст 25–29 лет)¹
- Количество сексуальных партнеров в течение жизни⁷
- Отсутствие обрезания^{6,7}
- Сексуальный партнер с CIN⁸

*Не подтверждено данными исследований

23-Mar-2010 GRD-2009-RUCA-82-SS

1. Insinga RP, Dasbach EF, Myers ER. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1397–1403. 2. Burk RD, Ho GY, Beardsley L, Lempa M, Peters M, Bierman R. *J Infect Dis*. 1996;174:679–689. 3. Murthy NS, Mathew A. *Eur J Cancer Prev*. 2000;9:5–14. 4. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. *Am J Epidemiol*. 2003;157:218–226. 5. Schiffman M, Castle PE. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:930–934. 6. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, et al. *N Engl J Med*. 2002;346:1105–1112. 7. Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Osterlind A, Meijer CJ, van den Brule AJ. *Sex Transm Infect*. 2002;78:215–218. 8. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, et al. *Int J Cancer*. 2005;113:36–41.

Роль мужчин в передаче ВПЧ

- ◎ Мужчины приобретают и переносят ВПЧ .¹
- ◎ Факторы риска для восприимчивости и/или передачи ВПЧ мужчинами включают:
 - Молодой возраст (пиковый возраст 25–29 лет)^{2,3}
 - Большое количество сексуальных партнеров^{2,4}
 - Сексуальный партнер с СИН⁵
 - Отсутствие обрезания ^{2,6}

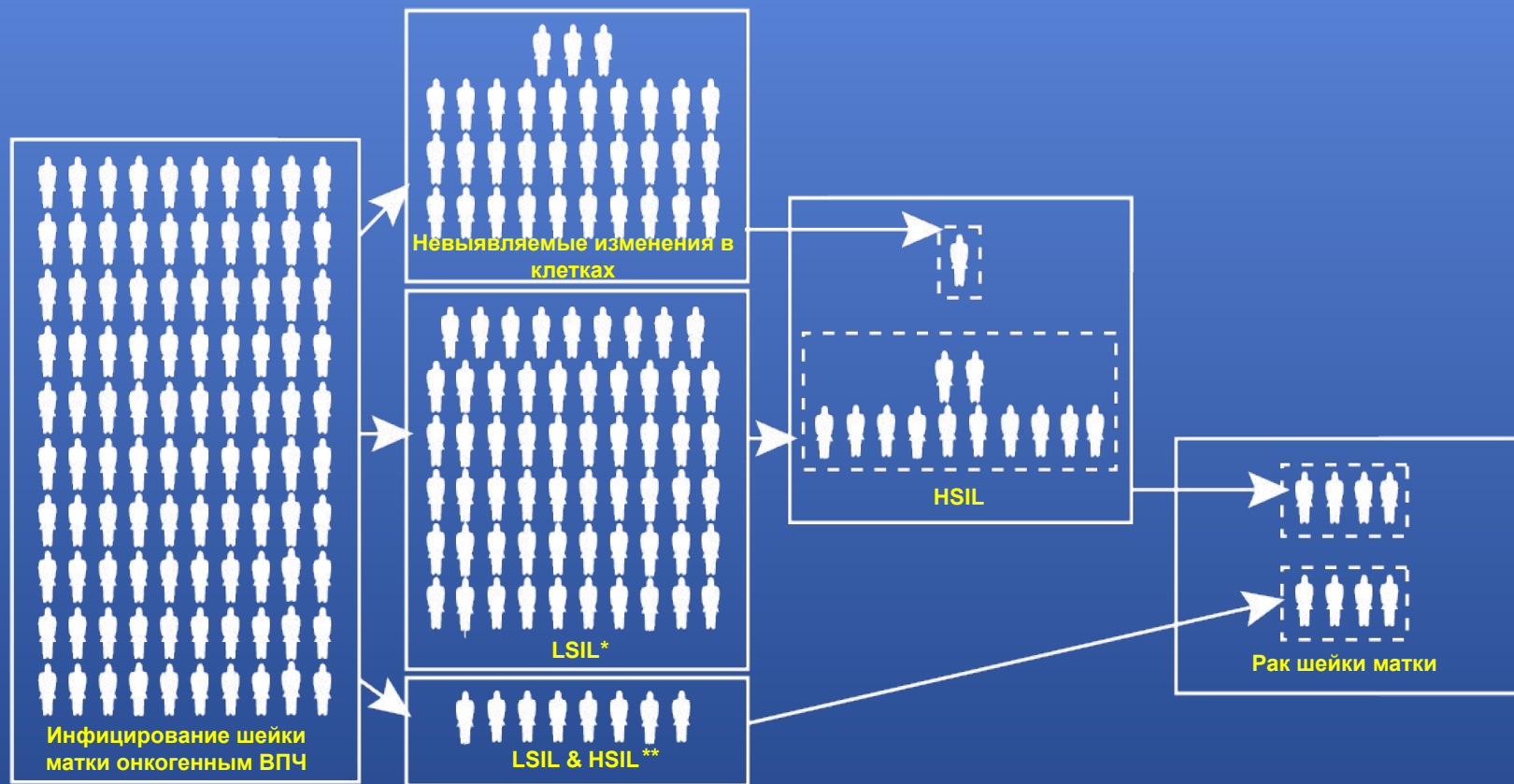
23-Mar-2010 GRD-2009-RUCA-82-SS

1. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. *Salud Publica Mex.* 2003;45(suppl 3):S345–353. 2. Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Østerlind A, Meijer CJLM, van den Brule AJC. *Sex Transm Infect.* 2002;78:215–218. 3. Insinga RP, Dasbach EF, Myers ER. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1397–1403. 4. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, et al. *J Infect Dis.* 2004;190:2070–2076. 5. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, et al. *Int J Cancer.* 2005;113:36–41. 6. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, et al. *N Engl J Med.* 2002;346:1105–1112.

Некоторые факторы, способные минимизировать/предотвратить контакт ВПЧ с иммунной системой

- Отсутствие фазы присутствия инфекции в крови¹
 - Отсутствие виремии
- Ограниченная и замедленная экспрессия поздних вирусных капсидных белков^{1,2}
- ВПЧ не вызывает гибель или лизис кератиноцитов.¹
 - Не высвобождаются провоспалительные цитокины¹
 - ВПЧ вызывает лишь незначительную деструкцию тканей³
- **E6 и E7**
 - Вмешиваются в механизм активации естественного иммунного ответа⁴
 - Подавляют сигналы интерферона, необходимые для клеточного иммунного ответа¹
 - Подавляют активность противовирусных цитокинов⁴
- Отсутствие активации антиген-представляющих клеток (APCs)¹

от ВПЧ-инфекции до рака шейки матки



Средний
возраст

Начало 2-й декады
жизни

От начала до середины 2-й
декады

От середины до конца 2-й
декады

40 – 50 лет

*LSIL = сквамозное интраэпителиальное повреждение низкой степени

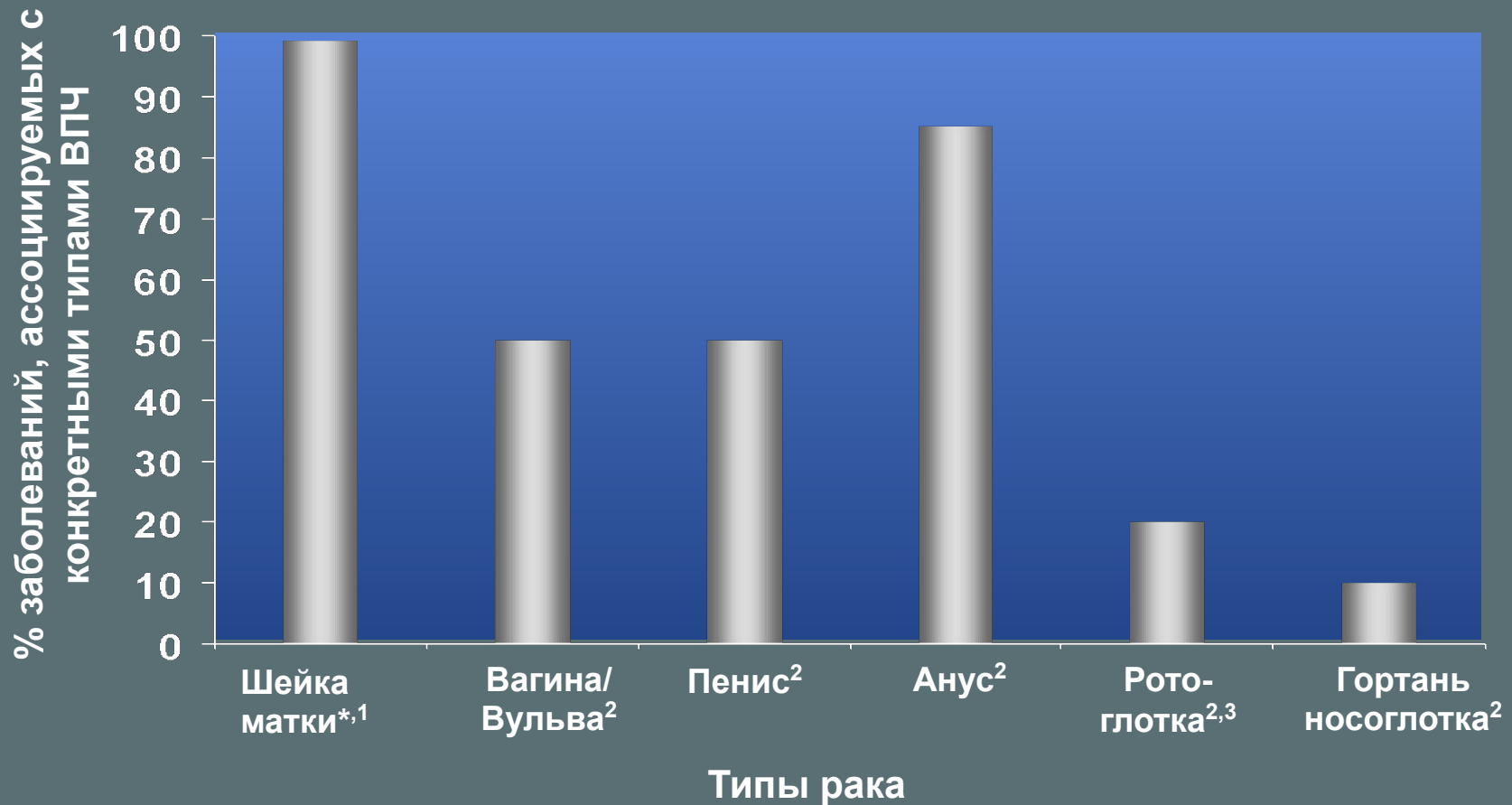
**HSIL = сквамозное интраэпителиальное повреждение высокой степени

23-Mar-2010 GRD-2009-RUCA-82-SS

Adapted from Baseman JG, Koutsky LA. *J Clin Virol.* 2005;32S:S16–S24, with permission from Elsevier.

ВПЧ и рак: более широкий

ВЗГЛЯД



*Включая рак и интраэпителиальную неоплазию

23-Mar-2010 GRD-2009-RUCA-82-SS

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. *J Pathol.* 1999;189:12–19. 2. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1–22. 3. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1772–1783.



ГАРДАСИЛ®

[Квадривалентная Рекомбинантная Вакцина
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]

Некоторые сведения о ГАРДАСИЛЕ

- ГАРДАСИЛ является вакциной, показанной девочкам и женщинам в возрасте от 9-ти до 26-ти лет для предупреждения развития рака шейки матки, предраковых или диспластических поражений и остроконечных кондилом, вызванных ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18.
- ГАРДАСИЛ противопоказан лицам, гиперчувствительным к активным субстанциям или к каким-либо эксипиентам вакцины.
- ГАРДАСИЛ не заменяет обычный скрининг рака шейки матки, и женщины, получившие ГАРДАСИЛ, должны продолжать участвовать в скрининге в соответствии со стандартами лечения.
- Вакцинация ГАРДАСИЛОМ может не привести к появлению защиты у всех реципиентов.
- ГАРДАСИЛ не оказывает защитного действия при заболеваниях, развившихся вследствие воздействия типов ВПЧ, не содержащихся в вакцине.
- ГАРДАСИЛ не предназначен для лечения активных остроконечных кондилом, рака шейки матки, CIN, VIN или VaIN.
- Связанные с вакциной нежелательные ощущения, наблюдавшиеся среди реципиентов ГАРДАСИЛА с частотой, как минимум, 1.0% и чаще, чем в группе плацебо, включали: боли, отек, эритему, повышение температуры, тошноту, зуд и головокружение.

– СВИДЕТЕЛЬСТВО ДОЛГОСРОЧНОЙ ЗАЩИТЫ

Формирование иммунологической памяти доказано провокационным введением антигена

Анти-ВПЧ 16 антитела
(Уровни СГТ с ДИ 95%)



Антигенной провокацией показана классическая иммунологическая память

На протяжении 5 лет в группе вакцинированных ГАРДАСИЛ не было случаев заболевания, в отличие от группы плацебо

ГАРДАСИЛ: зарегистрированные показания

- Детям и подросткам (девочкам и мальчикам):
от 9 до 17 лет
- Женщинам: от 18 до 26 лет
- Для предупреждения вызываемых ВПЧ 16,18,6,11:
 - Рака шейки матки, вульвы, влагалища
 - Генитальных кондилом
 - Предрака вульвы и влагалища

Схема вакцинации: 0 - 2 - 6 месяцев в/м

1 Первая доза: Сегодня

2 Вторая доза: 2 месяца
после первой дозы

3 Третья доза: 6 месяцев
после первой дозы



Гардасил - созданная методами генной инженерии "пустая" оболочка вируса:

- не содержит вирусной ДНК
- не обладает патогенными свойствами
- исключает риск инфицирования

Температура хранения: + 2 + 8°C

Не замораживать!

ГАРДАСИЛ - вакцина с хорошей переносимостью

Реакции с частотой $\geq 1\%$:

Местные: боль, зуд, гиперемия, припухлость в месте инъекции

Общие: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, повышение температуры, у подростков возможны обмороки

Опыт применения (на 31.03.2008): > **26,000,000** доз

Противопоказания

- ⦿ Непереносимость компонентов препарата
- ⦿ Аллергическая реакция на предыдущую инъекцию Гардасила
- ⦿ Беременность
- ⦿ Нарушения свёртываемости крови

Цель программы – направить пациентов с вопросами о ВПЧ-инфекции к врачу!

КАЖДЫЙ ДЕНЬ В РОССИИ РАК ШЕЙКИ МАТКИ УНОСИТ ЕЩЁ **17** ЖИЗНЕЙ*

ЧТО ВЫ СДЕЛАЕТЕ, ЧТОБЫ ЗАЩИТИТЬ СЕБЯ И СВОЮ ДОЧЬ?

Всё, что возможно!

“Горячая линия” **8-800-555-8888**

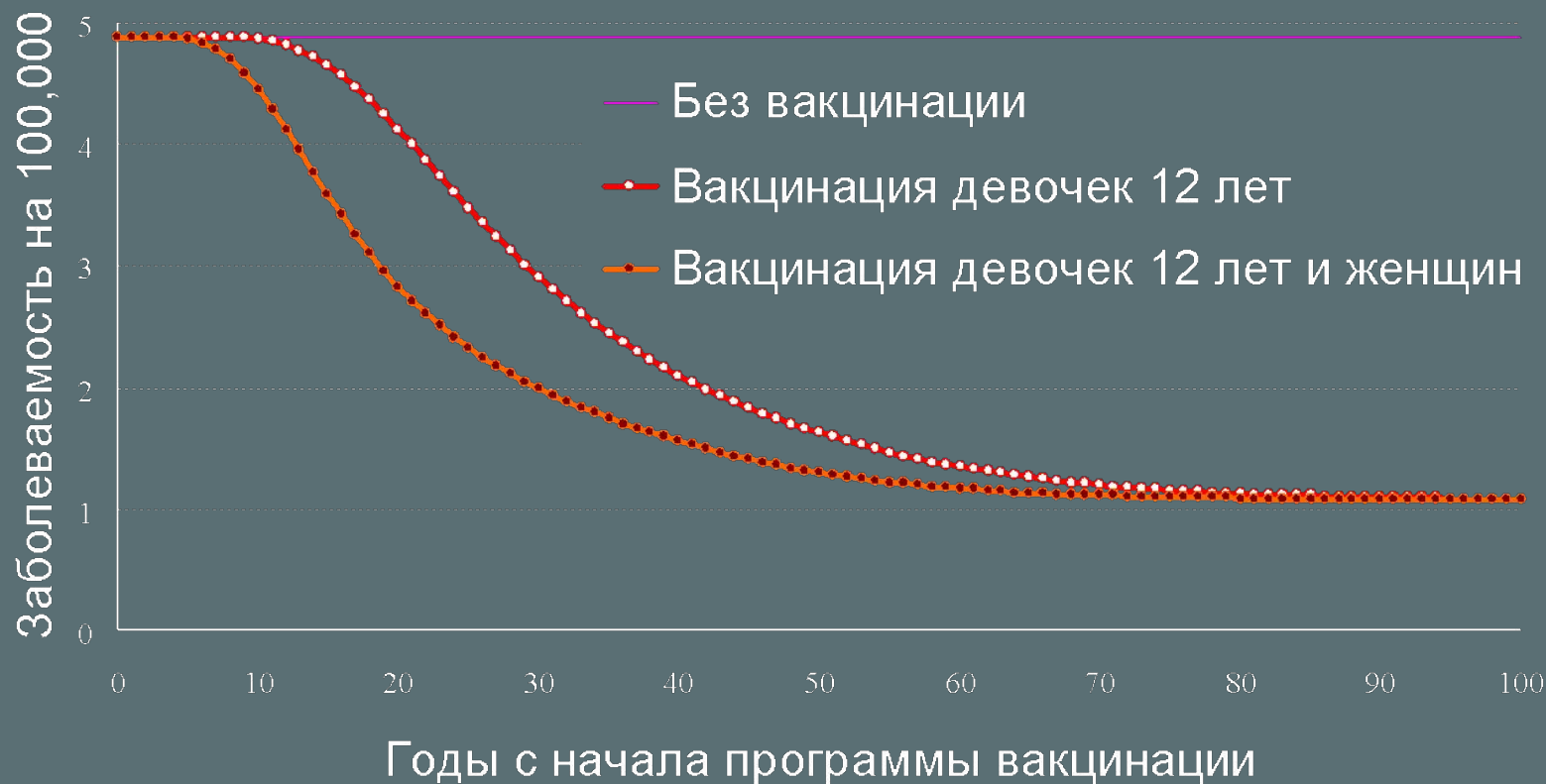
www.hpv-vaccine.ru

ЛЮБАЯ ВАКЦИНА ИМЕЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИНЯТИЕМ РЕШЕНИЯ ПОСОВЕТУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

* “Злокачественные новообразования в России в 2006 году. (Заболеваемость и смертность).” г. Москва, 2008г.



Модель снижения заболеваемости РШМ путём ВПЧ-вакцинации в развитых странах



Возвратный респираторный папилломатоз

- Распределение по возрасту является бимодальным с пиками¹:
 - От 2 до 4 лет (начало в детском возрасте)
 - От 20 до 40 лет (начало во взрослом возрасте)
- Обычно вызывается ВПЧ типов 6 или 11²
- Папилломы расслаивают сквамозные эпителиальные массы, которые могут привести к обструкции дыхательных путей, если не будут удалены.²
- Будучи гистологически доброкачественным, RRP приводит к значительной заболеваемости и смертности вследствие своего возвратного течения.²
 - Может потребовать хирургического вмешательства под общим наркозом каждые несколько недель
- RRP встречается редко.⁵



Снимок приводится с разрешения Glikman D., et al. N Engl J Med 2005; 352:e22. Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

GARDASIL® не показан для лечения RRP.

GARDASIL является торговой маркой Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

1. Derkay CS. *Laryngoscope*. 2001;111:57–69. 2. Abramson AL, Nouri M, Mullyooly V, Fisch G, Steinberg BM. *J Med Virol*. 2004;72:473–477. 3. Steinberg BM, DiLorenzo TP. *Cancer Metastasis Rev*. 1996;15:91–112. 4. Szentirmay Z, Pólus K, Tamás L, et al. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2005;24:19–34. 5. Derkay CS, Darrow DH. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115:1–11.

РШМ

Преобладающие формы:

- ◎ экзофитные и смешанные – 74,3%,
- ◎ в области эктоцервикса – 89,2%,
- ◎ кровоточащие - 68,2%.



КЛАССИФИКАЦИЯ РШМ

I	Рак, ограниченный шейкой матки (без учета тела матки)
IA	Инвазивная опухоль только микроскопически.
IB	Клинически определяемый очаг поражения, ограниченный шейкой

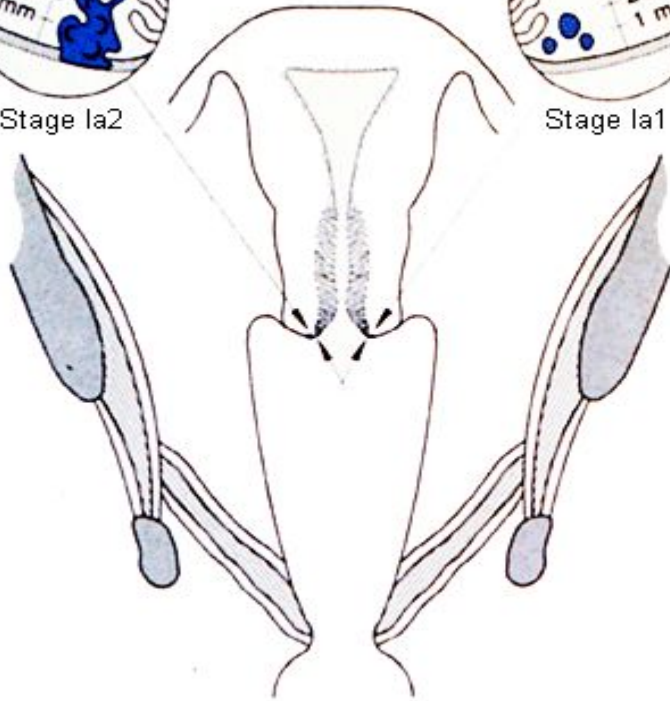
КЛАССИФИКАЦИЯ РШМ



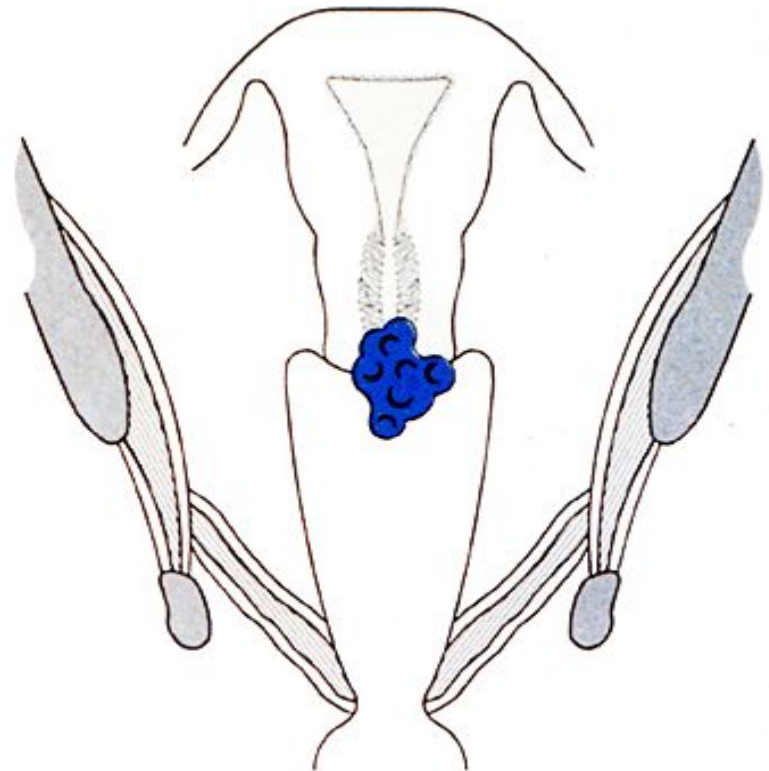
Stage Ia2



Stage Ia1



Stage Ia

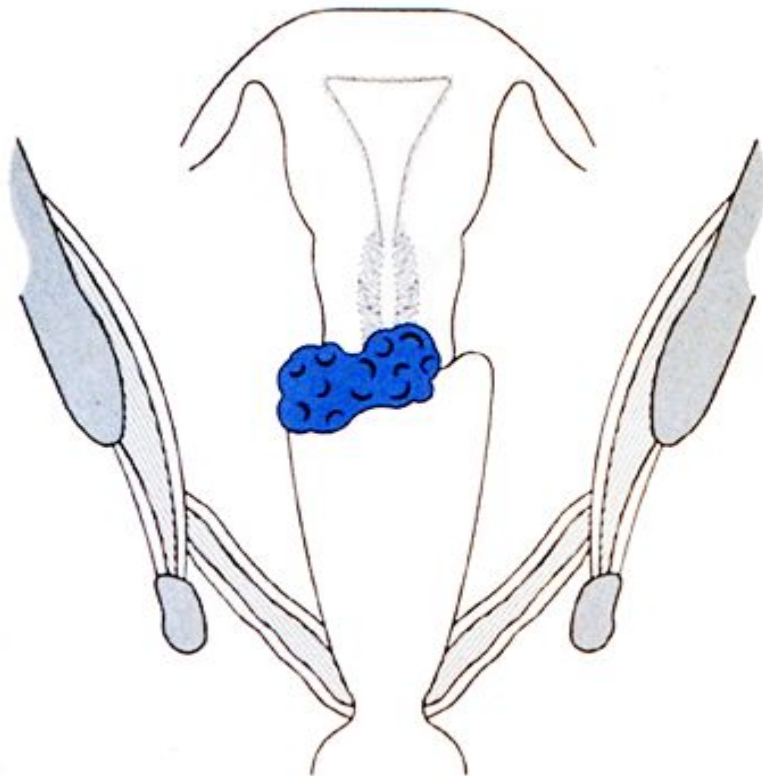


Stage Ib

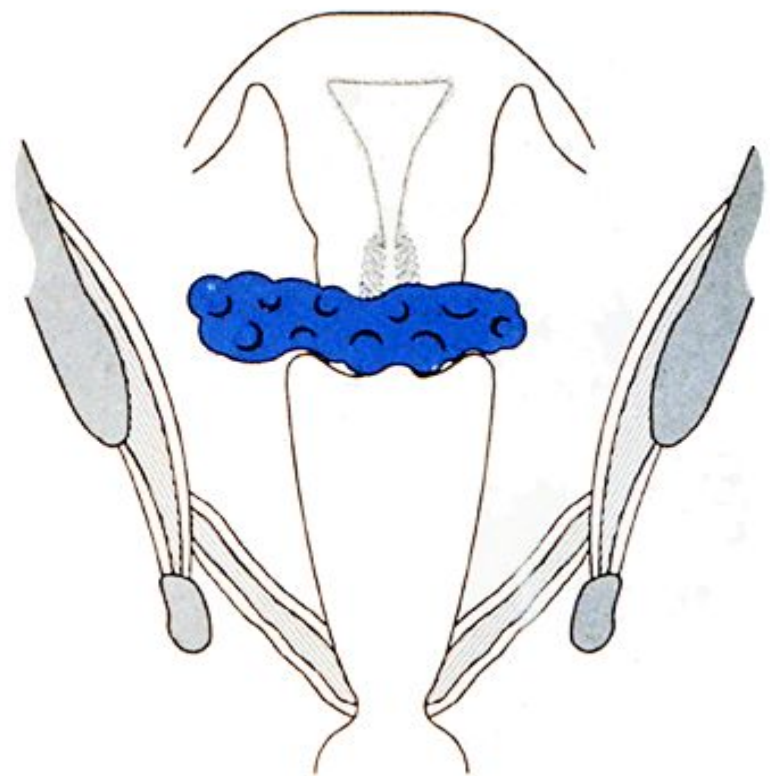
КЛАССИФИКАЦИЯ РШМ

II	Опухоль шейки матки с распространением за пределы матки, но без прорастания стенки таза или нижней трети влагалища
IIA	Без инвазии параметрия
IIB	С инвазией параметрия

КЛАССИФИКАЦИЯ РШМ



Stage IIa

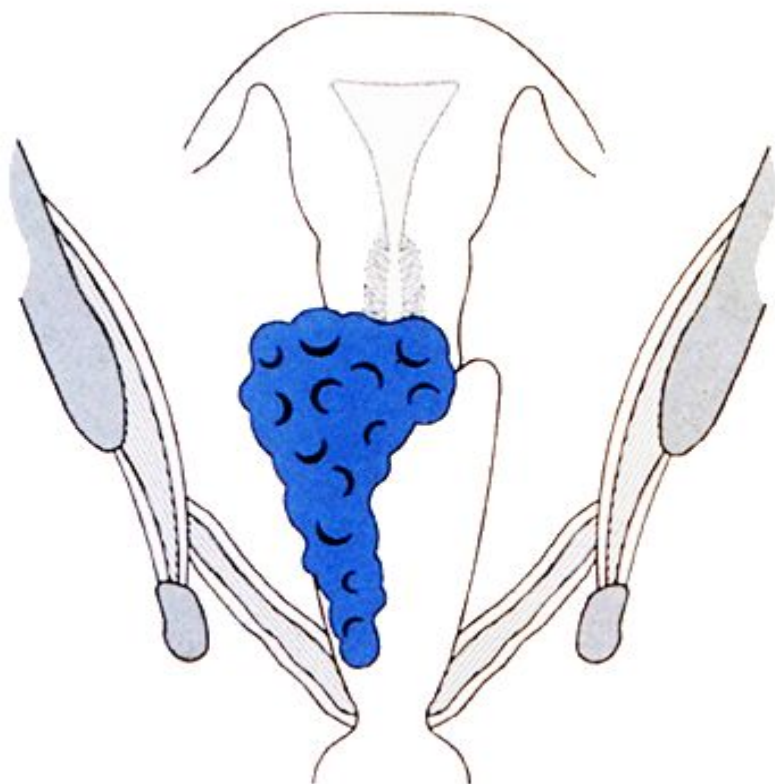


Stage IIb

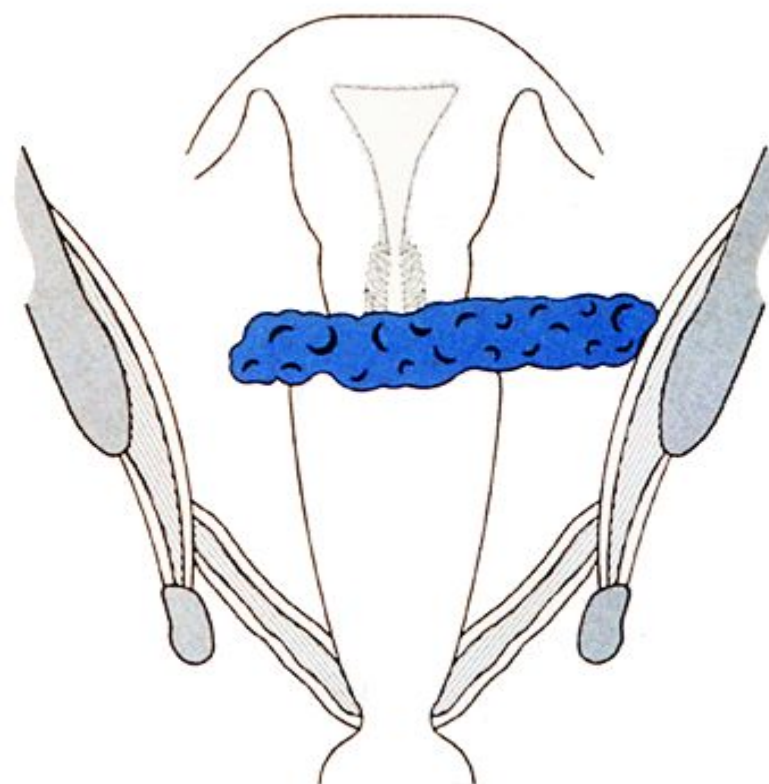
КЛАССИФИКАЦИЯ РШМ

III	Рак шейки матки с распространением на стенку таза, поражение нижней трети влагалища, нарушение функции почки
IIIA	Опухоль поражает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку таза
IIIB	Опухоль распространяется на стенку таза и/или приводит к гидронефрозу и нефункционирующей почке

КЛАССИФИКАЦИЯ РШМ



Stage IIIa



Stage IIIb

КЛАССИФИКАЦИЯ РШМ

IVA	Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или выходит за пределы малого таза
IVB	Отдаленные метастазы

КЛИНИКА РШМ

Основные симптомы РШМ:

- влажалищное кровотечение;
- лейкорея;
- боли;
- в 14,5% жалобы отсутствуют.

ПРИЧИНЫ ЗАПУЩЕННОСТИ РШМ

1. отсутствие цитологического исследования
1. при наличии кровянистых выделений - не осматривается шейка матки, не берутся мазки на цитологическое исследование
1. неправильная трактовка клинических проявлений РШМ

ПРИЧИНЫ ЗАПУЩЕННОСТИ РШМ

4. боязнь проведения биопсии из эрозированной влагалищной части ШМ
4. забор материала без кольпоскопического контроля
4. отсутствие онкологической настороженности у больных с предопухолевыми изменениями ШМ.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое.

- ◎ Стадия IA1: удаление шейки матки (конизация или ампутация).
- ◎ Стадия IA2: гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией.
- ◎ Стадии IB1: расширенная гистерэктомия (операция Вертгейма).

ЛЕЧЕНИЕ

Лучевая терапия.

- Стадия IV2.
 - Первый этап. Проводят предоперационное облучение.
 - Второй этап. Расширенная гистерэктомия.
- Стадия IIА.
 - Первый этап. Проводят предоперационное облучение.
 - Второй этап. Расширенная гистерэктомия.
- Стадии IV1, IV2, IIА и IIВ: сочетанная лучевая терапия вместо операции Вертгейма (при отсутствии условий для её проведения).

ЛЕЧЕНИЕ

Комбинированное лечение.

○ Стадия IIВ

- Первый этап. Проводят 2 курса химиотерапии с интервалом 2 нед.
- Второй этап. Спустя 2 нед начинают курс лучевой терапии.
- Третий этап. Через 2 нед после завершения лучевой терапии можно выполнить операцию Вертгейма.

○ Стадия III. Проводят сочетанную лучевую терапию, перед которой используются 2 курса полихимиотерапии с интервалом 2 нед.

ПРОФИЛАКТИКА

Двухэтапное обследование

- ⊙ 1 этап – первичное выявление и формирование групп риска

профилактический осмотр не менее 80% всех женщин старше 18 лет (или с начала половой жизни):

- сбор анамнеза
- гинекологическое исследование
- цитологическое исследование мазков

- ⊙ 2 этап – углубленная диагностика при подозрении на предрак или рак органов репродуктивной системы

- ◎ качественная диспансеризация женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки
- ◎ широкая санитарно-просветительная работа с населением о необходимости периодических профилактических осмотрах и основах здорового образа жизни

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

1. Безопасность.
2. Эффективность.
3. Экономическая приемлемость.

В настоящее время в мире существуют две вакцины против ВПЧ, в России одобрены и официально зарегистрированы обе вакцины:

- ◎ **Гардасил**® компании Merck & Co. (Нью Джерси, США),
- ◎ **Церварикс**® компании GlaxoSmithKline (Лондон, Великобритания).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ



ВПЧ – вакцина вызывает выработку нейтрализующих антител.



СОСТАВ, СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВАКЦИН ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

	Церварикс	Гардасил
Тип вакцины	Вирусоподобные частицы L1 ВПЧ 16/18	Вирусоподобные частицы L1 ВПЧ 6/11/16/18
Концентрация	20мкгВПЧ16 20мкгВПЧ18	20 мкг ВПЧ 6 40 мкг ВПЧ 11 40 мкг ВПЧ 16 20 мкг ВПЧ 18
Адъювант	адъювантная система AS04: 500 мкг гидроксида алюминия 50 мкг 3-деацелированного монофосфорилл ипида А	гидроксифосфат сульфата алюминия 225 мкг гидроксифосфата сульфата алюминия
Система рекомбинантной технологии	Бакуловирусная экспрессионная система в клетках насекомых <i>Trichoplusia ni</i>	Дрожжевая экспрессионная система в клетках <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Схема вакцинации	0, 1, 6 месяцев	0, 2, 6 месяцев
Показания (зарегистрированные в РФ)	Девочки 10-17 лет Женщины 18-25 лет	Девочки и мальчики 9-17 лет Женщины 18-26 лет

ЛЕЧЕНИЕ

Лучевая терапия - дополнительное пред- или послеоперационное воздействие при высоком риске рецидива заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозная терапия

- ◎ дополнение к хирургическому лечению в пред- и послеоперационных периодах,
- ◎ включает в себя различные схемы монохимиотерапии и полихимиотерапии, гормонального противорецидивного лечения.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Жалобы (по мере роста опухоли).

- ⦿ Боли в нижнем отделе живота, подвздошных областях и пояснице приобретают постоянный характер.
- ⦿ Дизурические явления.
- ⦿ Жалобы, обусловленные нарушениями функции ЖКТ.
- ⦿ Увеличение живота в объёме за счёт роста опухоли и появления асцита
- ⦿ Одышка.
- ⦿ Субфебрильная температура.
- ⦿ Кровяные выделения из половых путей (при вовлечении в опухолевый процесс маточных труб и матки).

ДИАГНОСТИКА

- ◎ осмотр шейки матки и влагалища в зеркалах
- ◎ ректо-вагинальный осмотр
- ◎ пальпация лимфатических узлов
- ◎ определение уровня маркера СА-125*
- ◎ ультразвуковая томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства
- ◎ ирригоскопия, гастроскопия, цистоскопия
- ◎ Rg-графия грудной клетки
- ◎ радиоизотопное исследование функции почек
- ◎ определение биохимических и клинических показателей крови и мочи
- ◎ ЭКГ, спирометрия.