

Злокачественные опухоли женских половых органов

В. М. Нечушкина, О. Н. Стрельцова

гинекологическое отделение

НИИ клинической онкологии

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

Злокачественные опухоли женских половых органов

- Рак тела матки
- Рак шейки матки
- Злокачественные опухоли яичников
- Трофобластические опухоли
- Рак вульвы
- Рак влагалища
- Рак маточной трубы

Заболеваемость женщин злокачественными новообразованиями в России (стандартизованный мировой показатель, 2010 г.)



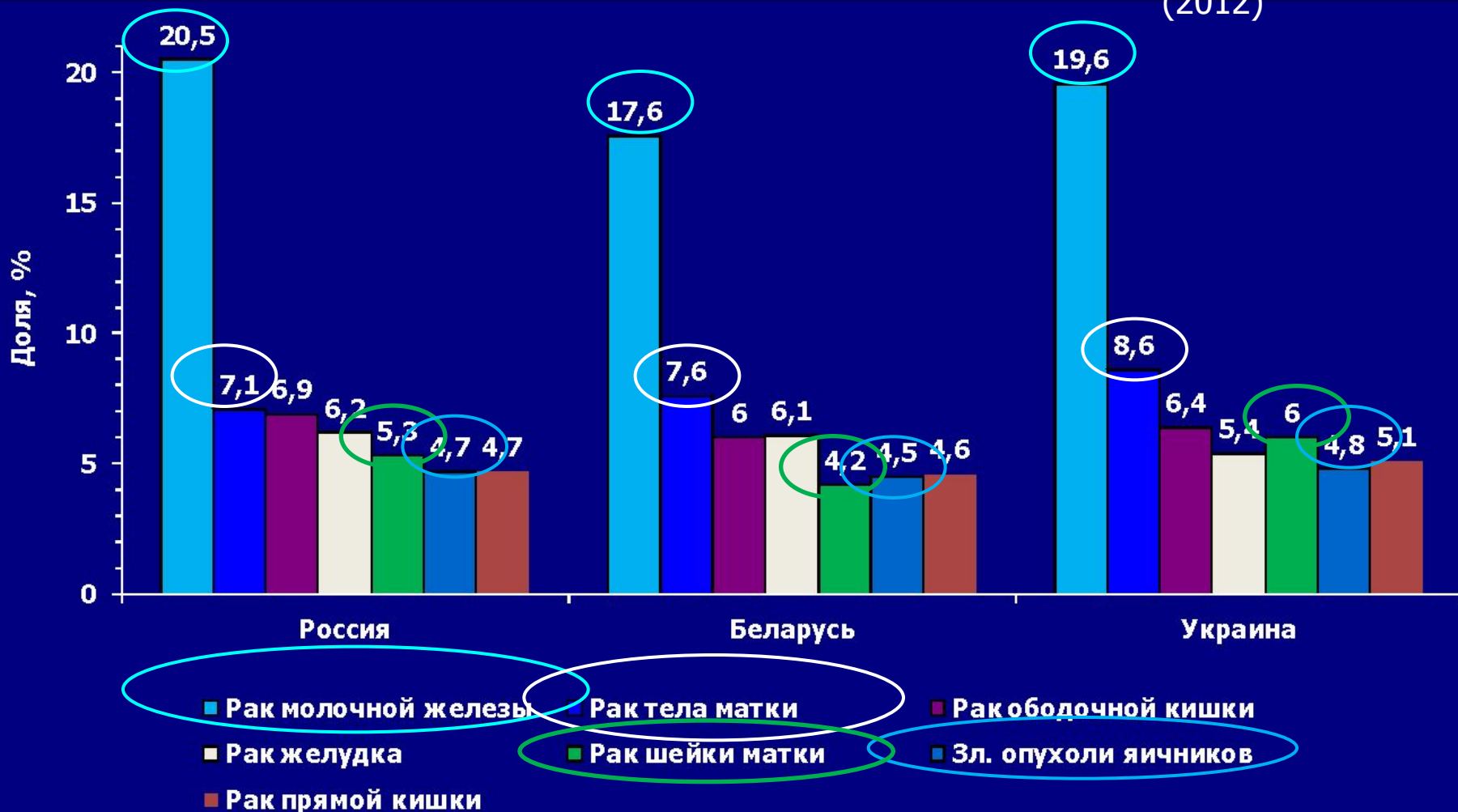
Структура заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями в России в 2010 г.

- Рак тела матки — 7,1%
 - Рак шейки матки — 5,3%
 - Злокачественные опухоли яичников — 4,7%
- 17,1%
-
- | Тип новообразования | Процент |
|----------------------------------|--------------|
| Рак тела матки | 7,1% |
| Рак шейки матки | 5,3% |
| Злокачественные опухоли яичников | 4,7% |
| Итого | 17,1% |

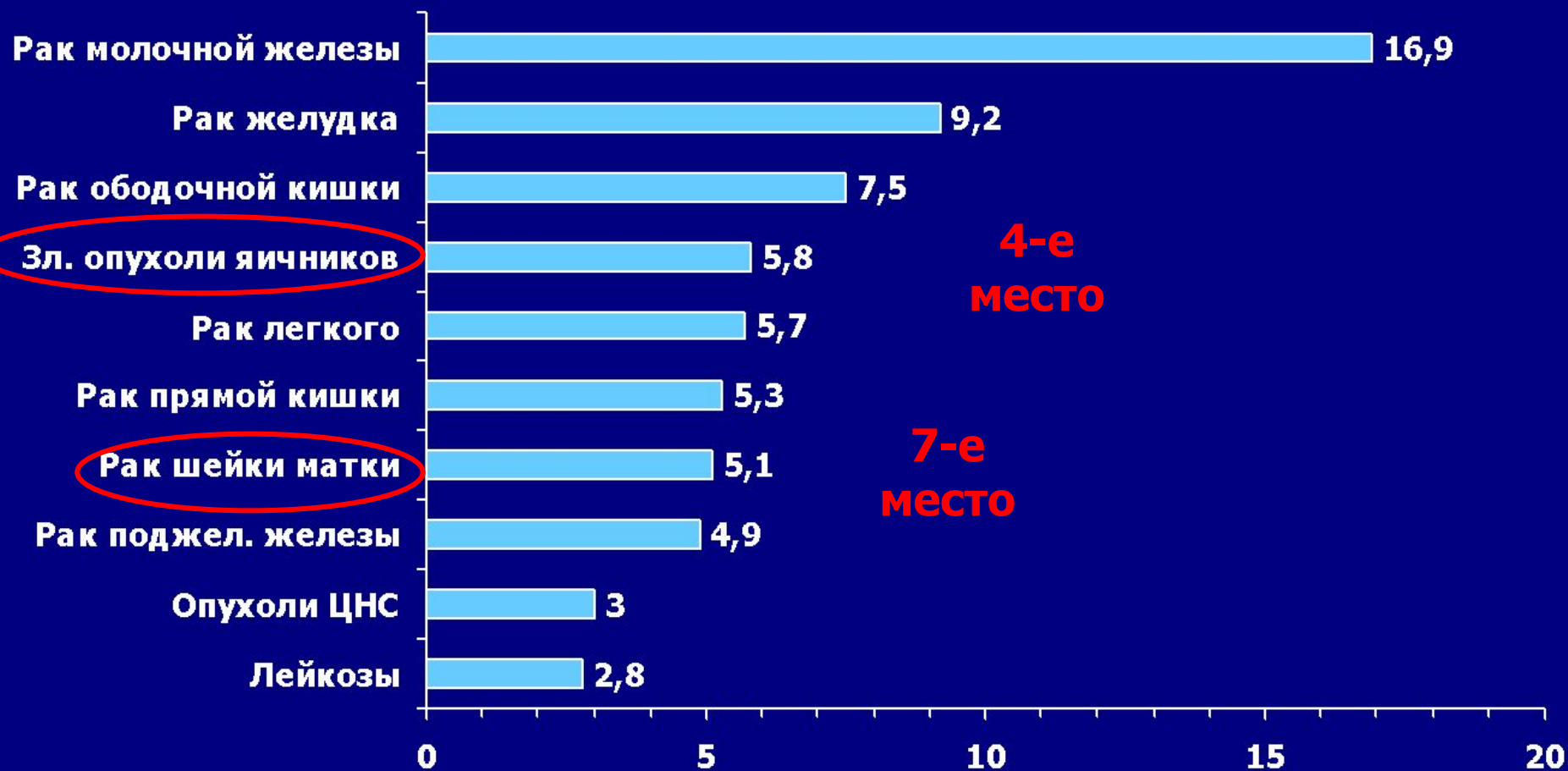
Структура заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями в странах бывшего СССР в 2010 г.

М. И. Давыдов, Е. М. Аксель
(2012)

Заболеваемость на 100 000



Смертность женщин от злокачественных новообразований в России (стандартизованный мировой показатель, 2010 г.)



М. И. Давыдов, Е. М. Аксель
(2012)

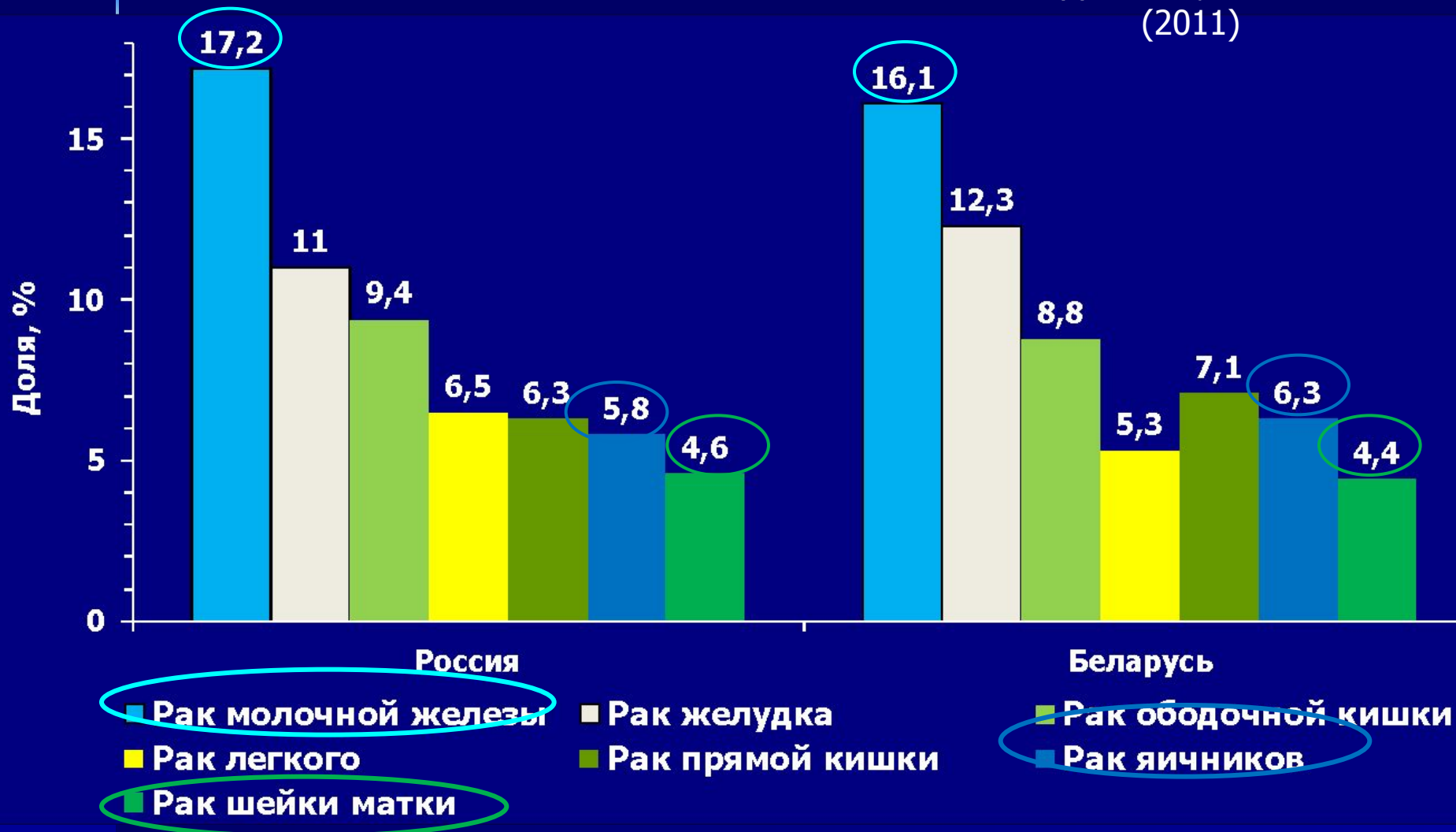
На 100 000 женщин

Структура смертности женщин от злокачественных новообразований в России в 2010 г.

- Злокачественные опухоли яичников — 5,8%
 - Рак шейки матки — 4,6%
- 10,4%

Структура смертности женщин от злокачественных новообразований в странах СНГ в 2009 г.

М. И. Давыдов, Е. М. Аксель
(2011)



Злокачественные опухоли женских половых органов

- Рак шейки матки
- Рак вульвы
- Рак влагалища
- Рак тела матки
- Злокачественные опухоли яичников
- Рак маточной трубы
- Трофобластические опухоли

Рак шейки матки, вульвы и влагалища

- Вирус папилломы человека
- Предраковые заболевания:
CIN, VIN, VAIN
- Скрининг

Злокачественные опухоли женских половых органов

- Рак шейки матки
- Рак вульвы (5%)
- Рак влагалища (1—3%)
- Рак тела матки
- Злокачественные опухоли яичников
- Рак маточной трубы
- Трофобластические опухоли

Факторы риска

Рак тела матки

- Раннее менархе
- Поздняя менопауза
- Отсутствие родов
- Заместительная гормонотерапия в постменопаузе
- Ожирение
- Наследственность
- Синдром склерокистозных яичников
- Эстрогенсекретирующие опухоли яичников
- Прием тамоксифена

Рак яичников

- Раннее менархе
- Поздняя менопауза
- Отсутствие родов и грудного вскармливания
- Заместительная гормонотерапия в постменопаузе
- Ожирение
- Наследственность (BRCA1 и BRCA2)
- Высокий рост
- Профессиональные вредности
 - аром. углеводороды и амины, асбест и дизельное топливо
- Высокое социально-экономическое положение

Скрининг

Рак тела матки

- Скрининг отсутствует
- Ранние клинические проявления
 - у 85—90% больных распространенность опухоли соответствует I—II стадиям (FIGO)

Рак яичников

- Скрининг отсутствует
- Поздние клинические проявления
 - у 70—80% больных распространенность опухоли соответствует III—IV стадиям (FIGO)

Злокачественные опухоли женских половых органов

- Рак тела матки
- Злокачественные опухоли яичников
- Рак маточной трубы (<1%)

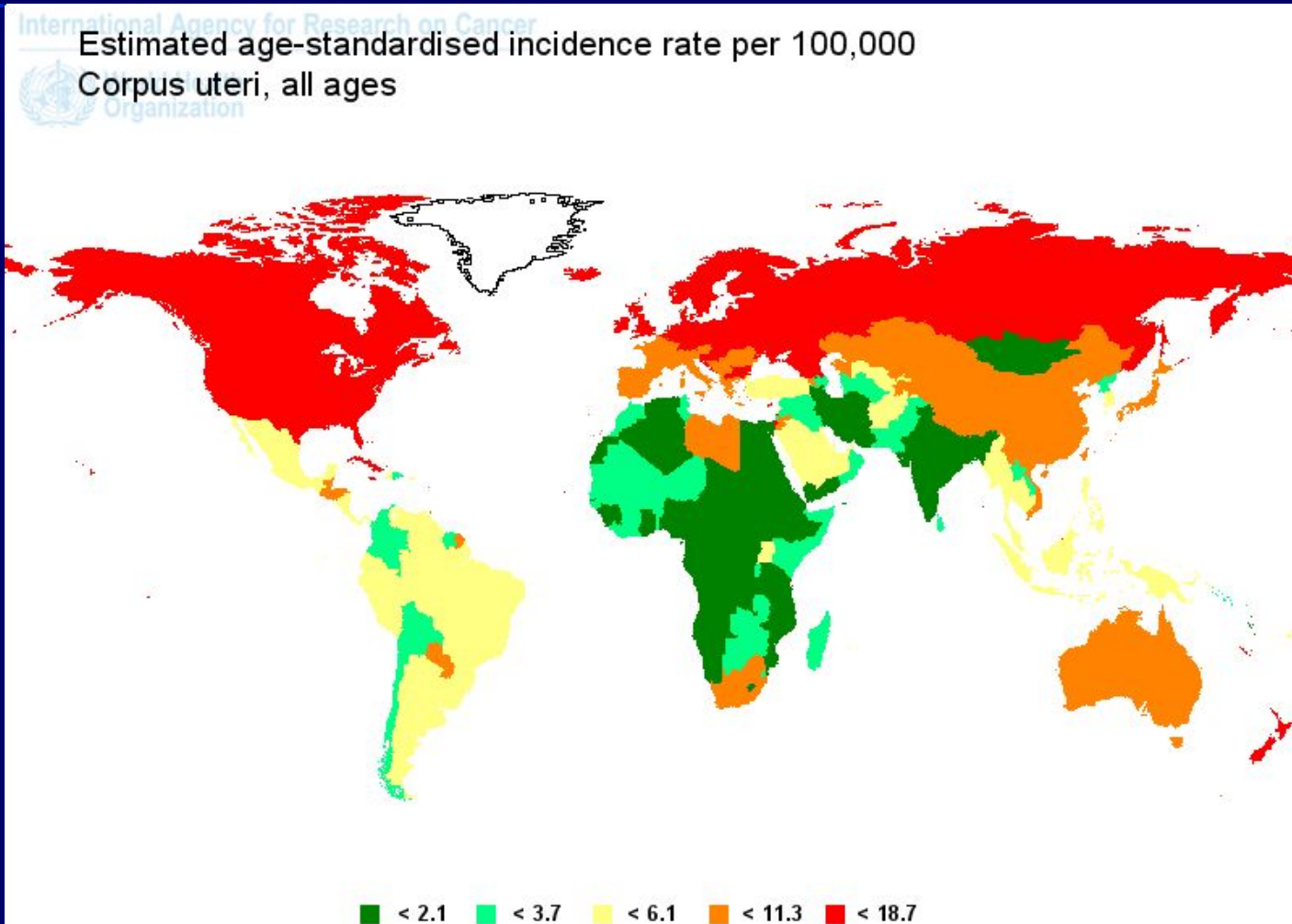
- Трофобластические опухоли

РАК ТЕЛА МАТКИ

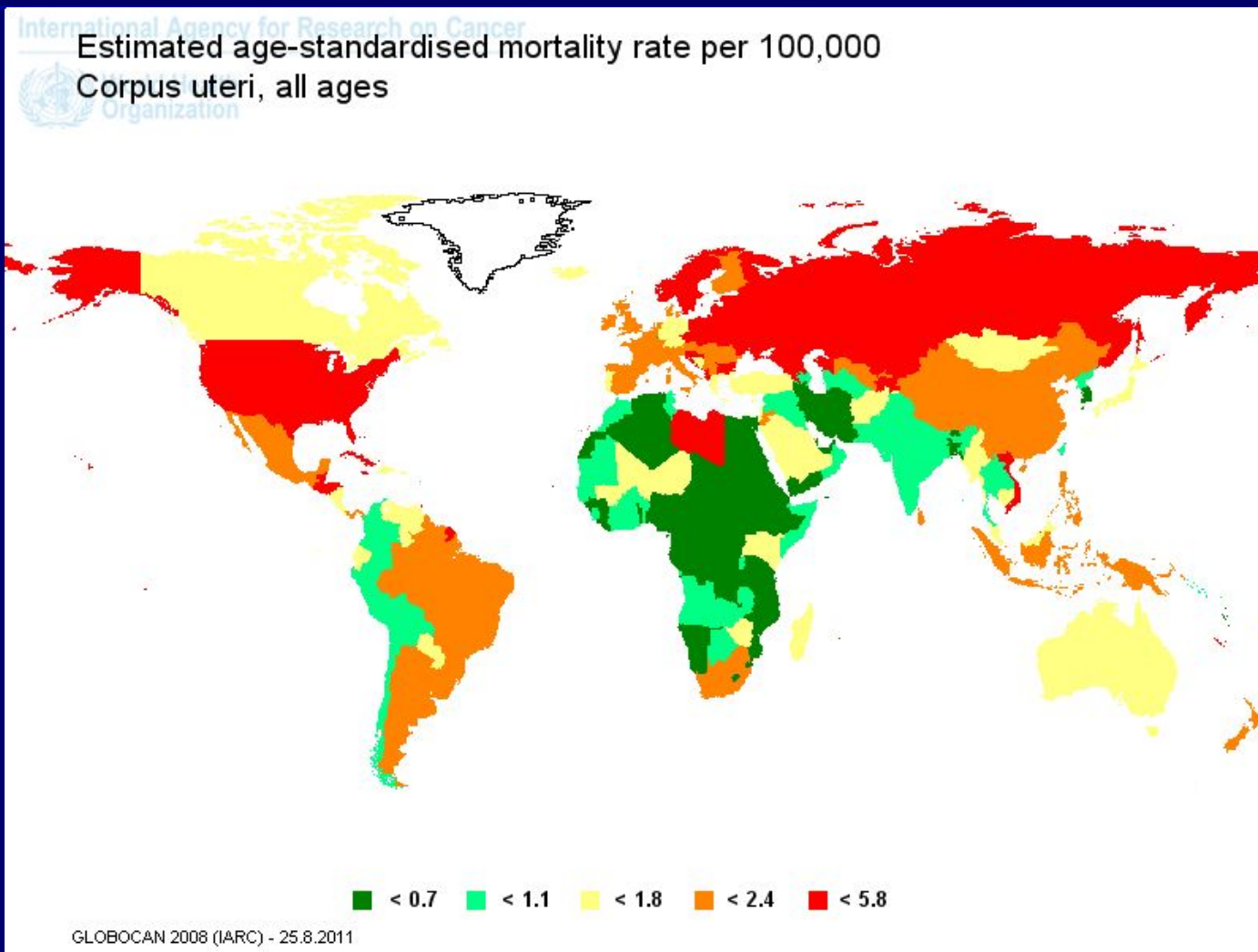
Рак тела матки



Заболееваемость раком тела матки (стандартизованный мировой показатель, все возрасты, на 100 000 женщин)



Смертность от рака тела матки (стандартизованный мировой показатель, все возрасты , на 100 000 женщин)

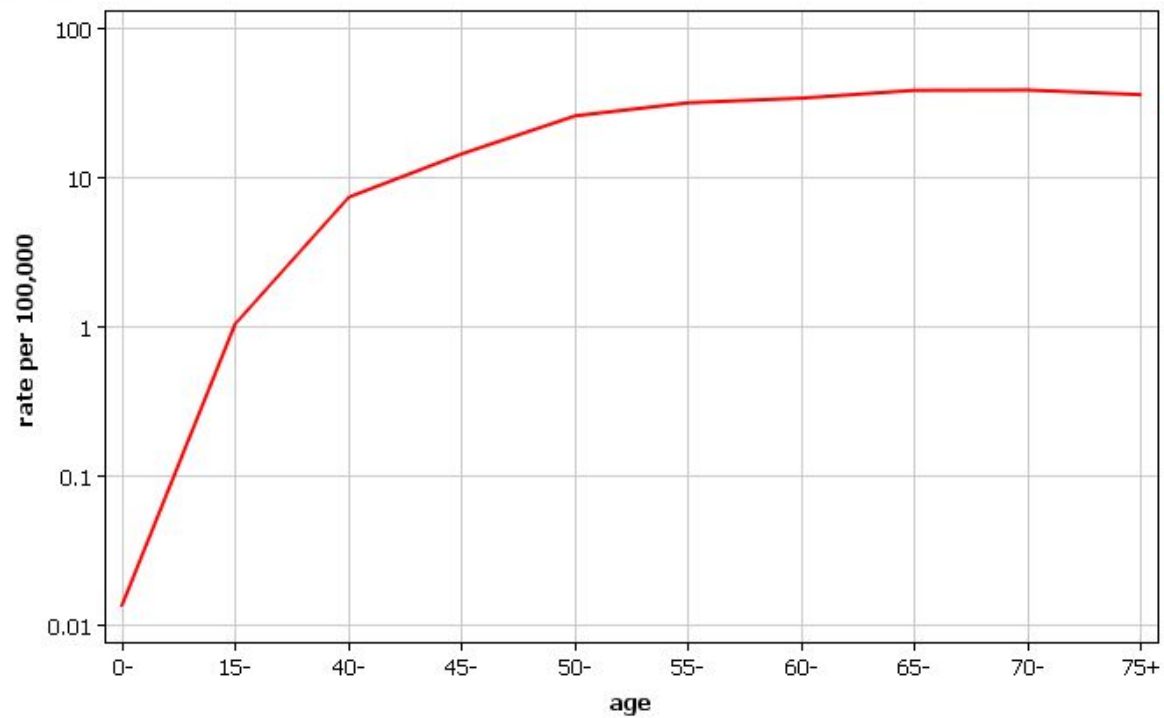


Эпидемиология

- Самая частая опухоль женских половых органов в развитых странах
- 2-я по частоте опухоль в развивающихся странах (после рака шейки матки)
- Заболеваемость в развитых странах почти в 10 раз выше, чем в развивающихся

Эпидемиология

World Incidence
Corpus uteri cancer



Эпидемиология

- Заболеваемость в России
 - выросла на 12,9% (2005—2010)
 - 1-е место среди опухолей репродуктивной сферы
 - 7-е место среди злокачественных опухолей у женщин
 - средний возраст больных в России 62,1 года
 - причины роста
 - рост средней продолжительности жизни
 - распространенность ожирения, сахарного диабета

Этиология и патогенез

- Рак тела матки — гормонально-зависимая опухоль
- Патогенетические варианты (Я. В. Бохман, 1972)
 - I патогенетический вариант (60—70%)
 - II патогенетический вариант (30—40%)

Факторы риска

	Отн. риск	
Раннее менархе	1,6—4,0	
Поздняя менопауза	2,4	
Отсутствие родов	3—5	
ЗГТ (эстрогены)	2,3 (2—8)	Smith D.C. et al, 1975; Grady D. et al, 1995
Последовательные пероральные контрацептивы, ЗГТ (эстрогены + прогестагены)	?	
Ожирение	3—10	Austin H. et al, 1991; Swanson C.A. et al, 1993
Синдром склерокистозных яичников	нет данных	
Эстроген-секретирующие опухоли яичников	нет данных	
Облучение малого таза	8	
Синдром Линча типа II	3	
Рак молочной железы, толстой кишки или яичников в анамнезе	1,5—3,0	
Семейный анамнез рака тела матки	1,3—2,8	
Сахарный диабет	3	Weiderpass E., 1997
Прием тамоксифена	2,6—4,1 (1,9—7,5)	NSABP B-14 & B-24; Fornander T., 1989; Andersson M., 1991; Rutqvist L.E. et al, 1993; Cuzick J. et al, 1995

Факторы риска

- Гиперплазия эндометрия — частота малигнизации
 - простая без атипии — 1%
 - сложная без атипии — 3%
 - простая атипическая — 8%
 - сложная атипическая — 29%

Факторы, снижающие риск

- Комбинированные пероральные контрацептивы
 - ↓ риск на 11,7% в год
(Henderson B.E. et al, 1993; Walnut Creek Contraceptive Drug Study, 1980; Royal College of general Practitioner's Oral Contraceptive Study, 1988)
 - ↓ риск сохраняется в течение 15 лет и более после отмены
- Прием β -каротина, мононенасыщенных жирных кислот, фруктов и овощей
- Физическая активность
- Умеренное употребление алкоголя
- Курение (в постменопаузе)

Скрининг

- У 70—80% больных распространенность опухоли соответствует I—II стадиям (FIGO) (Abeler V.M. et al, 1991; Pettersson F., 1995)
- Опухоль растет достаточно медленно, поэтому отсутствие скрининга мало влияет на выживаемость (Menczer J. et al., 1995)
- Нет методов, пригодных для скрининга

Клиническая картина

- Кровянистые выделения из половых путей и маточные кровотечения (70—90% больных)
- Боль внизу живота
- Гематометра
- Пиометра
- Менее чем у 5% больных жалобы отсутствуют

Кровянистые выделения из половых путей

Причина	Частота, %
Атрофия эндометрия	60—80
Заместительная гормональная терапия	15—25
Полип эндометрия	2—12
Гиперплазия эндометрия	5—10
Рак тела матки	10

- Вероятность того, что кровотечение в постменопаузе обусловлено раком тела матки (Навва Z.M., 1970)
 - 50 лет — 9%
 - 60 лет — 16%
 - 70 лет — 28%
 - 80 лет и старше — 60%

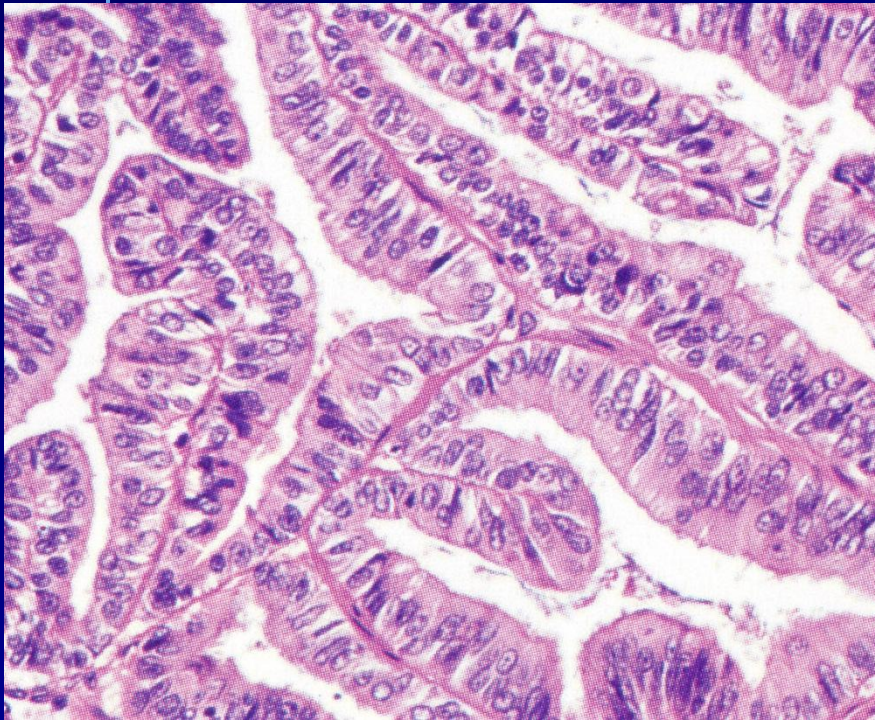
Диагностика

- Морфологическое подтверждение диагноза
 - Основной метод — аспирационная биопсия эндометрия / раздельное диагностическое выскабливание матки
 - Гистероскопия с прицельной биопсией



(J. S. Berek. Novak's Gynecology (12th ed.). Williams & Wilkins, 1996.)

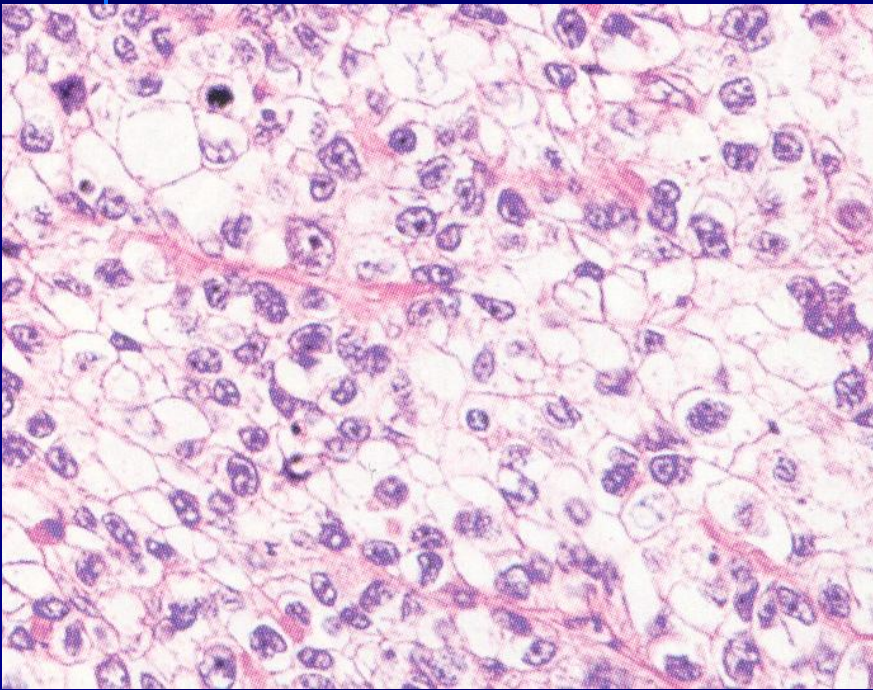
Патоморфология



- **Аденокарцинома**
(80% больных)
 - аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией
(25% случаев)
- **Муцинозный рак**
(5% больных)

(F. Tavassoli, P. Devilee. Pathology & Genetics. Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARCPress, 2003.)

Патоморфология



- Прогностически неблагоприятные гистологические типы (15% больных)
 - плоскоклеточный рак
 - светлоклеточный рак
 - серозный рак
 - недифференцированный рак

(F. Tavassoli, P. Devilee. Pathology & Genetics. Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2003.)

Пути метастазирования

- **Лимфогенный**

- дно матки — **поясничные лимфатические узлы**

- средняя и нижняя трети тела матки — **тазовые лимфатические узлы**

- **Имплантационный**

- **Распространение на соседние органы**

- **Гематогенный**

- легкие, печень, кости, головной мозг

Обследование

- Первичная опухоль, местное распространение
 - физикальное исследование (гинекологическое исследование)
 - раздельное диагностическое выскабливание — гистологический тип и степень дифференцировки
 - гистероскопия
 - кольпоскопия
 - УЗИ малого таза — глубина инвазии
 - МРТ
 - цистоскопия
 - ректороманоскопия
 - экскреторная урография
- Регионарное распространение
 - УЗИ малого таза и забрюшинного пространства
 - экскреторная урография
 - КТ

Обследование

- Отдаленные метастазы
 - физикальное исследование (пальпация живота, паховых и шейных лимфатических узлов)
 - УЗИ органов брюшной полости
 - рентгенография грудной клетки
 - КТ
 - определение уровня СА-125 в сыворотке
 - позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

Обследование

- Оценка общего состояния
 - общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма
 - доплеровское исследование вен нижних конечностей и подвздошных вен
 - ЭКГ
 - исследование функции внешнего дыхания

Клинические стадии (FIGO, 1971)

Стадия I Опухоль ограничена телом матки

IA Длина полости матки не более 8 см

IB Длина полости матки более 8 см

По степени дифференцировки выделяют:

G1 высокодифференцированный рак

G2 умереннодифференцированный рак

G3 низкодифференцированный рак

Стадия II Опухоль переходит на шейку матки, но не выходит пределы матки

Стадия III Опухоль распространяется в пределах малого таза

Стадия IV Опухоль прорастает слизистую мочевого пузыря или прямой кишки или есть отдаленные метастазы

IVA Опухоль прорастает слизистую мочевого пузыря или прямой кишки

IVB Отдаленные метастазы

или

Морфологические стадии (FIGO, 1988)

Стадия I

- IA Опухоль в пределах эндометрия
- IB Инвазия миометрия менее чем на половину его толщины
- IC Инвазия миометрия более чем на половину его толщины

Стадия II

- IIA Распространение на железы шейки матки
- IIB Распространение на строму шейки матки

Стадия III

- IIIA Прорастание серозной оболочки матки, метастазы в маточных трубах или яичниках или наличие опухолевых клеток в смывах из брюшной полости
- IIIB Распространение на влагалище
- IIIC Метастазы в тазовых или поясничных лимфатических узлах

Стадия IV

- IVA Прорастание слизистой мочевого пузыря или прямой кишки
- IVB Отдаленные метастазы, в том числе метастазы в пределах брюшной полости, а также метастазы в паховых лимфатических узлах

Морфологические стадии (FIGO, 2009)

Стадия I

IA Опухоль в пределах эндометрия, или инвазия миометрия менее чем на половину его толщины

IB Инвазия миометрия на половину его толщины и более

Стадия II Распространение на строму шейки м

Стадия III

IIIA Проращение серозной оболочки матки, метастазы в маточных трубах или яичниках

IIIB Распространение на влагалище и параметрий

IIIC Метастазы в регионарных лимфатических узлах

IIIC1 Метастазы в тазовых лимфатических узлах

IIIC2 Метастазы в поясничных лимфатических узлах

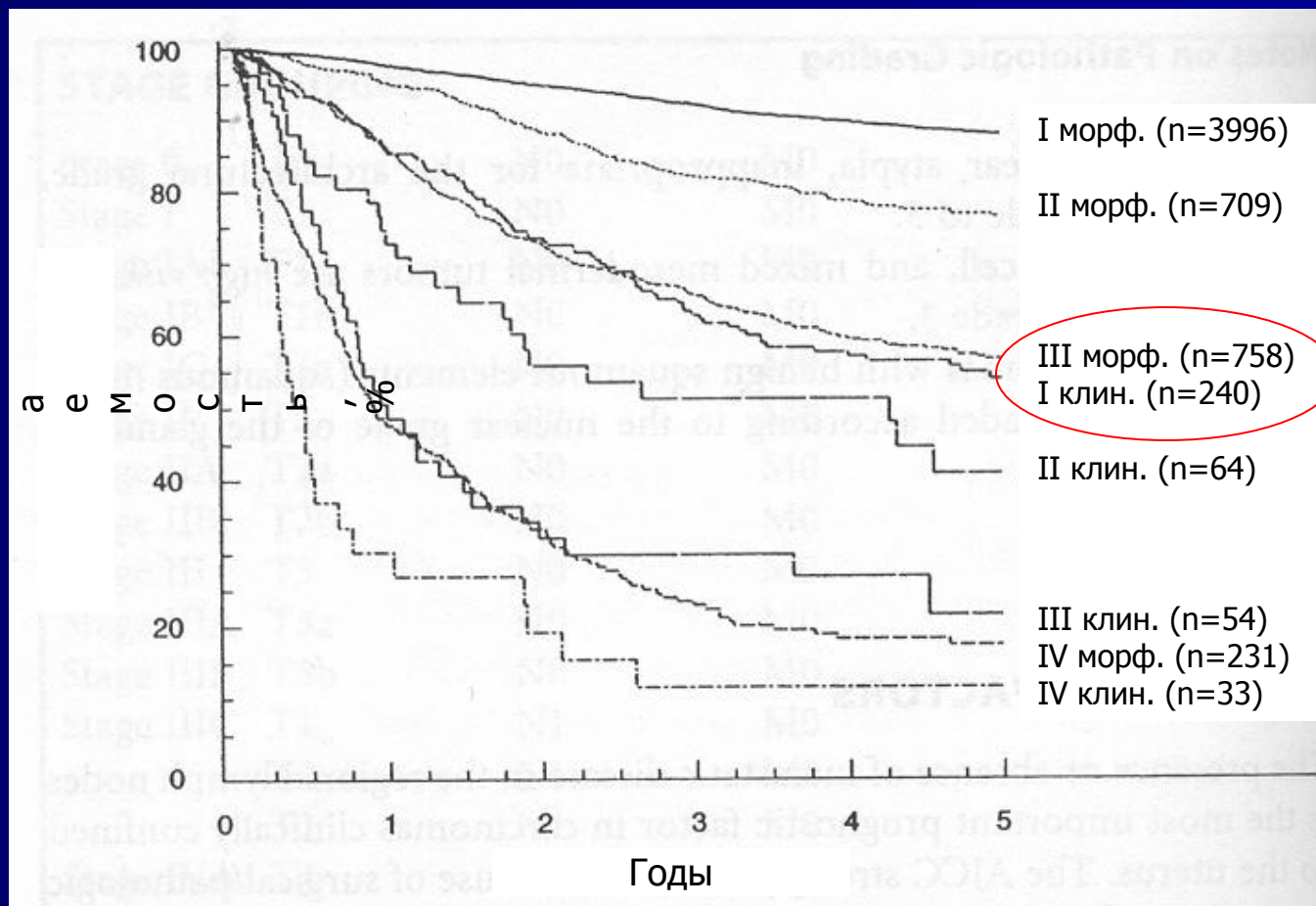
Стадия IV

IVA Проращение слизистой мочевого пузыря или прямой кишки

IVB Отдаленные метастазы, в том числе метастазы в пределах брюшной полости, а также метастазы в паховых лимфатических узлах

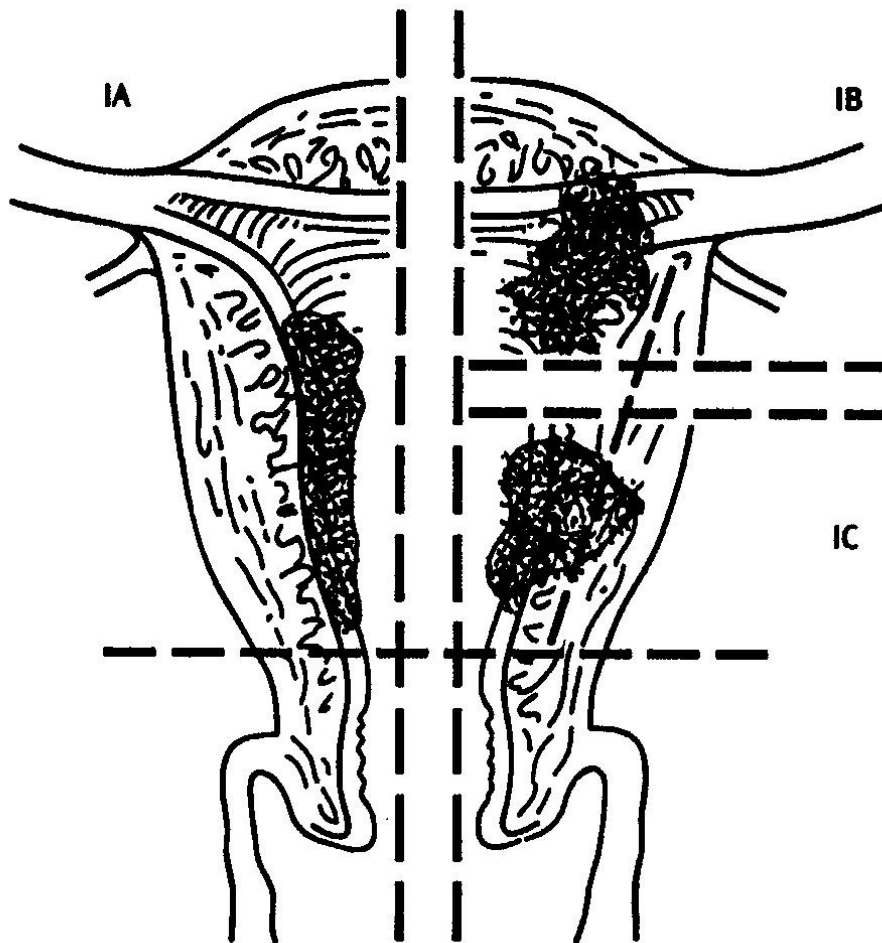
Преимущества определения морфологической стадии

ВЫЖИВАЕМОСТЬ



(FIGO Annual Report. J Epid Biostat. 6:45-86, 2001)

Лечение



**I стадия
(65—70%)**

(R. R. Barakat, M. W. Bevers, D. M. Gershenson, W. J. Hoskins. Handbook of Gynecologic Oncology (2nd ed.). Martiin Dunitz, 2002.)

Хирургическое лечение

- Операция — первый этап лечения большинства больных
- Отказ от операции оправдан только в тех случаях, когда риск летального исхода во время и после нее превышает риск смерти от прогрессирования рака тела матки
- Частые ошибки при определении клинической стадии, приводящие к неправильному планированию лечения

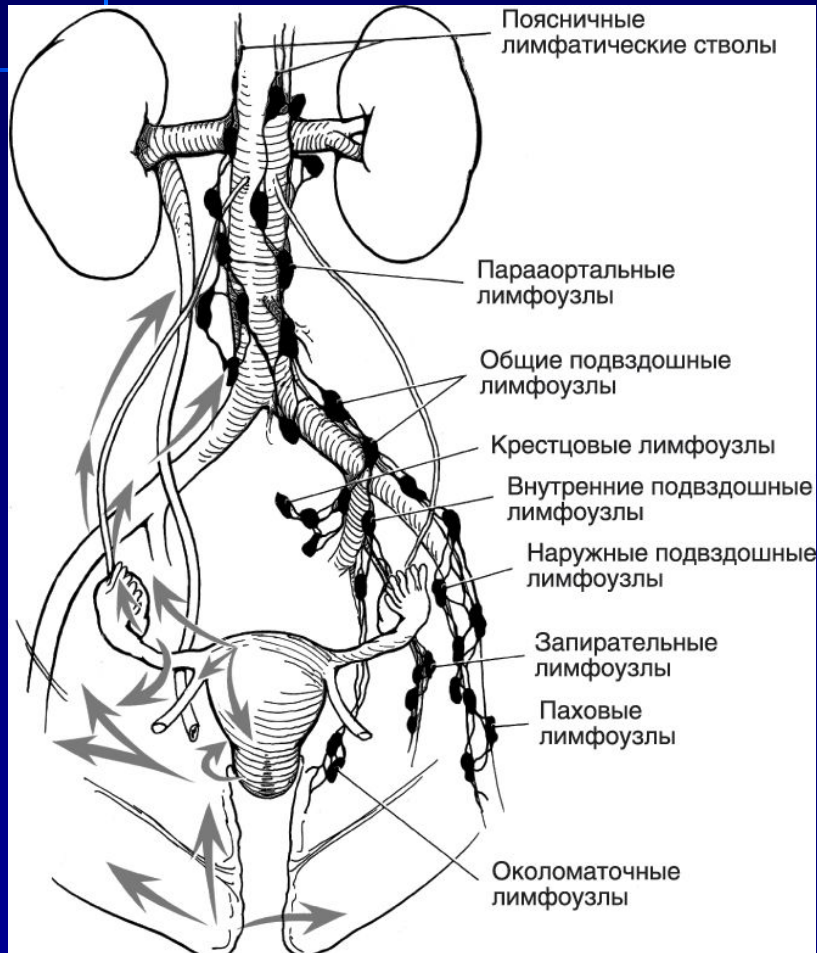
Хирургическое лечение

- Экстрафасциальная экстирпация матки с придатками
- При метастазах в яичниках и папиллярном серозном раке тела матки, когда высок риск имплантационного метастазирования, показано удаление большого сальника
- Смывы из брюшной полости для цитологического исследования
- Ревизия органов малого таза и брюшной полости, тазовых и поясничных лимфатических узлов, биопсия всех измененных лимфатических узлов и выявленных объемных образований

Хирургическое лечение

- У 38% больных раком тела матки I клинической стадии во время операции обнаруживаются метастазы в лимфатических узлах, яичниках, маточных трубах, распространение по париетальной и висцеральной брюшине или опухолевые клетки в смывах из брюшной полости (GOG, Creasman W. T. et al, 1987)
- Пред- и послеоперационный гистологический диагнозы не совпадают у 27% больных, степень дифференцировки — у 34%, стадия — у 51% (Cowles T. A. et al, 1985)

Хирургическое лечение



- I клиническая стадия
 - тазовые лимфатические узлы — 10%
 - поясничные лимфатические узлы — 6%

Хирургическое лечение

	Метастазы	
	тазовые л/у	поясничные л/у
Низкодифференцированная опухоль (предоперационное исследование)	18%	11%
Инвазия миометрия > 1/2	25%	17%
Распространение на шейку матки	15—30%	
Поражение придатков матки или брюшины	32%	20%
Опухолевые клетки в смывах	25%	19%
Опухоль > 2 см	15—35%	

Boronow R.C. et al,

1984; Creasman

W.T et al, 1987;

Schink J.C. et al,

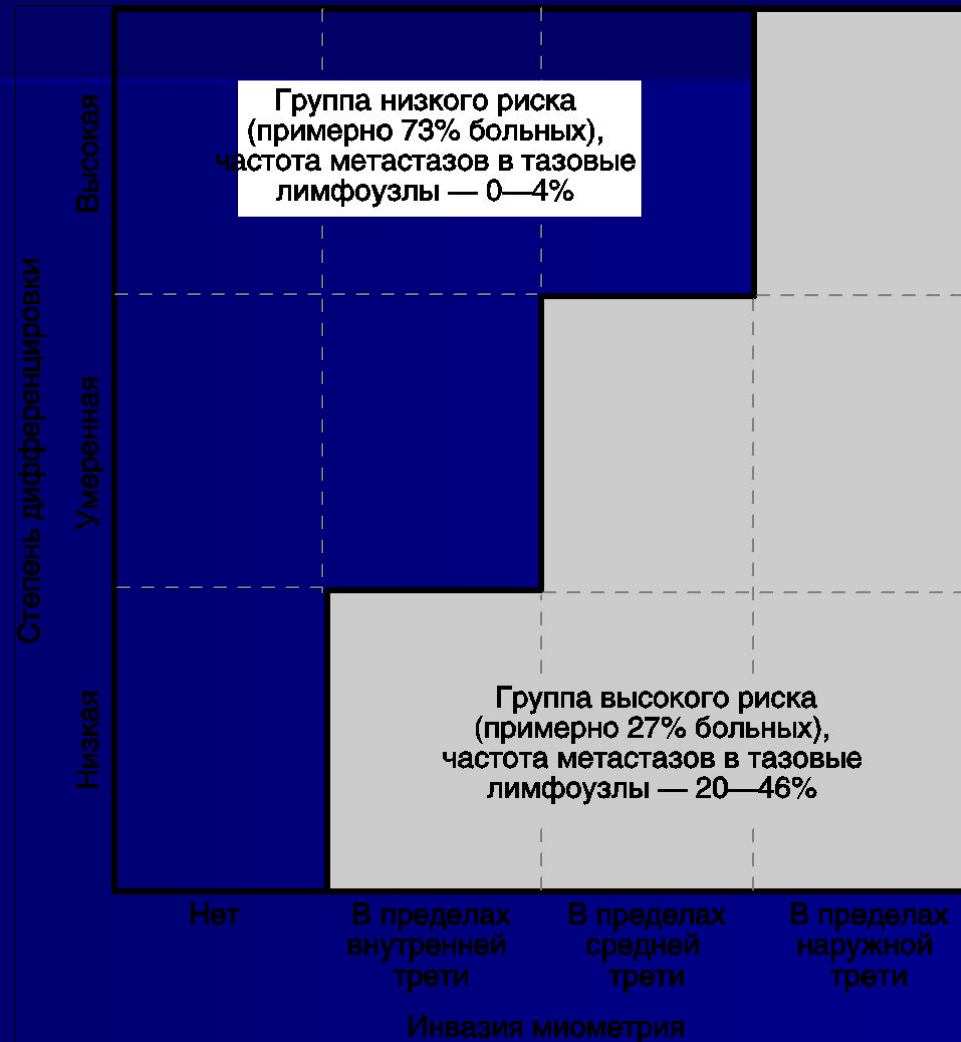
Хирургическое лечение

- Метастатически измененные лимфатические узлы на момент операции оказываются увеличенными менее чем у 10—40% больных
- Оценка состояния тазовых и поясничных лимфатических узлов
 - предоперационные КТ и МРТ
 - пальпация и биопсия увеличенных лимфатических узлов
 - биопсия одного лимфатического узла
 - селективная лимфаденэктомия
 - тотальная лимфаденэктомия

Хирургическое лечение

- Цели лимфаденэктомии
 - уточнение стадии
 - определение тактики дальнейшего лечения
 - улучшение выживаемости

Хирургическое лечение



Хирургическое лечение

- Показания к лимфаденэктомии
 - низкодифференцированная аденокарцинома
 - инвазия миометрия более чем на половину его толщины
 - переход опухоли на перешеек или шейку матки
 - распространение опухоли за пределы матки
 - светлоклеточный, папиллярный серозный, плоскоклеточный и недифференцированный рак
 - опухоль более 2 см

Хирургическое лечение

	FIGO IA—IB	FIGO IC
Эндометриоидная аденокарцинома G1—2	Низкий риск	Промежуточный риск
Эндометриоидная аденокарцинома G3	Промежуточный риск	Высокий риск
Светлоклеточный или папиллярный серозный рак	Высокий риск	Высокий риск

Анеуплоидия

повышает риск на

1 уровень

Fuller A.F., Jr.,

ESGO Meeting

Хирургическое лечение

Низкий риск	Экстирпация матки с придатками, смывы из брюшной полости
Промежуточный риск	+ тазовая лимфаденэктомия
Высокий риск	+ поясничная лимфаденэктомия

Лучевая терапия

- Лучевая терапия снижает частоту рецидивов и метастазов в тазовых лимфатических узлах (прогрессирование в зоне облучения), но не влияет на общую выживаемость
- Предоперационную лучевую терапию не проводят
- Показания
 - Европа — в зависимости от степени дифференцировки и глубины инвазии
 - США и Австралия — в зависимости от наличия опухоли за пределами матки и риска прогрессирования
- Лучевая терапия не показана
 - высокодифференцированные опухоли I стадии
 - умереннодифференцированные опухоли IA и IB стадий

Лучевая терапия

- Послеоперационная дистанционная лучевая терапия на область малого таза (СОД 45—50 Гр) при определении морфологической стадии опухоли
 - многие авторы проводят лучевую терапию только при прогрессировании
 - низкодифференцированные опухоли IC стадии
- Внутриполостная лучевая терапия (СОД 21 Гр) при определении морфологической стадии опухоли
 - умереннодифференцированные опухоли IC стадии
 - низкодифференцированные опухоли IA и IB стадий

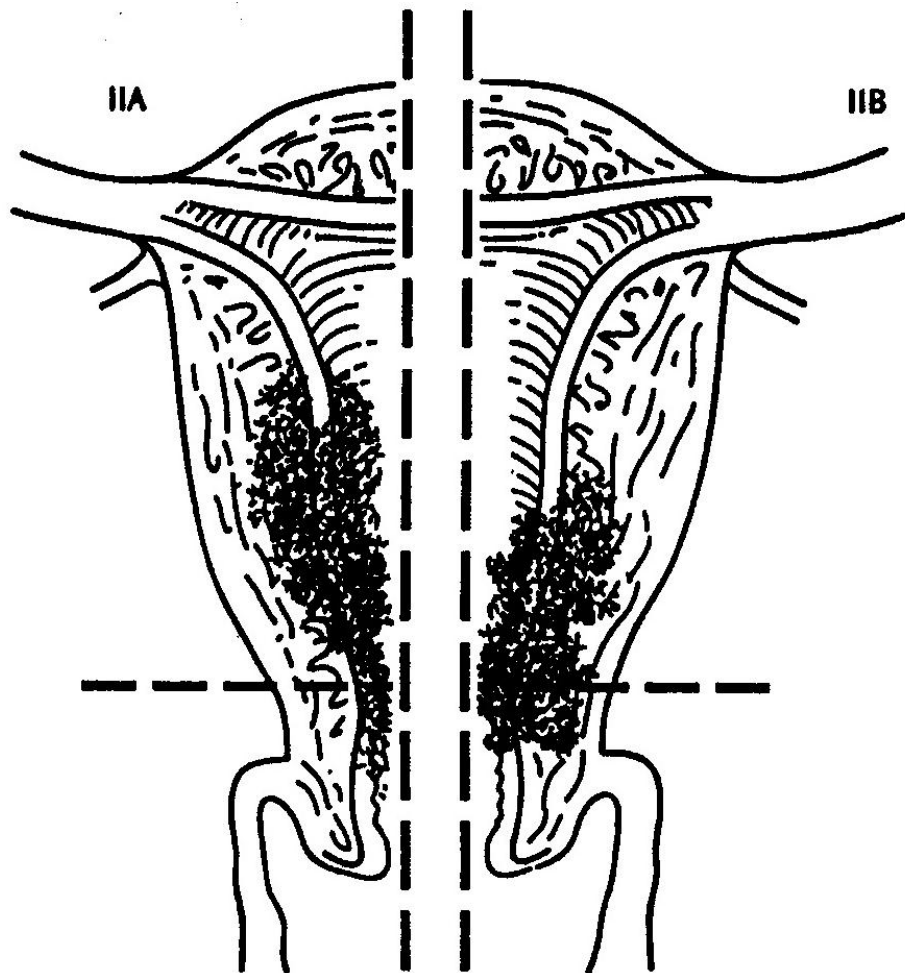
Лучевая терапия

- Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения
 - противопоказания к операции
 - только внутриполостная (при выраженном ожирении) или сочетанная лучевая терапия
 - каждый случай отказа от хирургического лечения должен быть тщательно аргументирован

Гормонотерапия

- Медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат и тамоксифен
- Преимущества
 - системное действие
 - низкая частота осложнений
- Kelley R.M., Baker W.H. (1961)
 - первый опыт применения прогестагенов при диссеминированном раке тела матки
- Адъювантная гормонотерапия неэффективна (Lewis G.C. et al, 1974; Kauppila A., 1984; DePalo G. et al, 1985; MacDonald R.R. et al, 1988; Vergote I. et al, 1989)

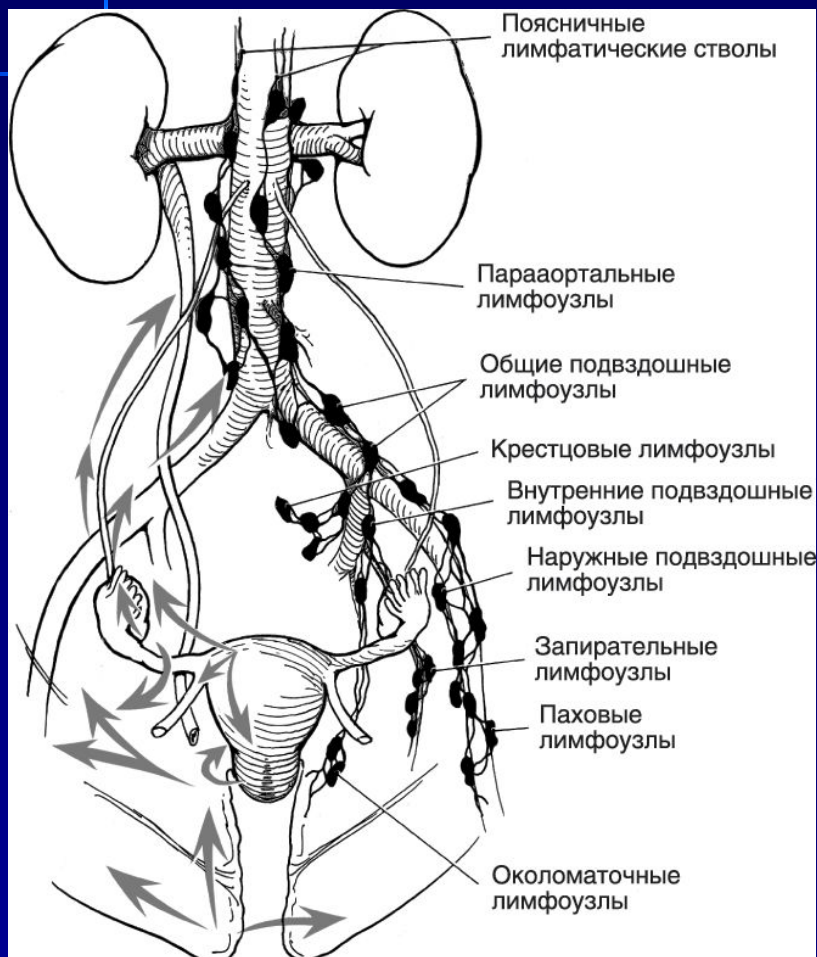
Лечение



**II стадия
(10—15%)**

(R. R. Barakat, M. W. Bevers, D. M. Gershenson, W. J. Hoskins. Handbook of Gynecologic Oncology (2nd ed.). Martiin Dunitz, 2002.)

Лечение

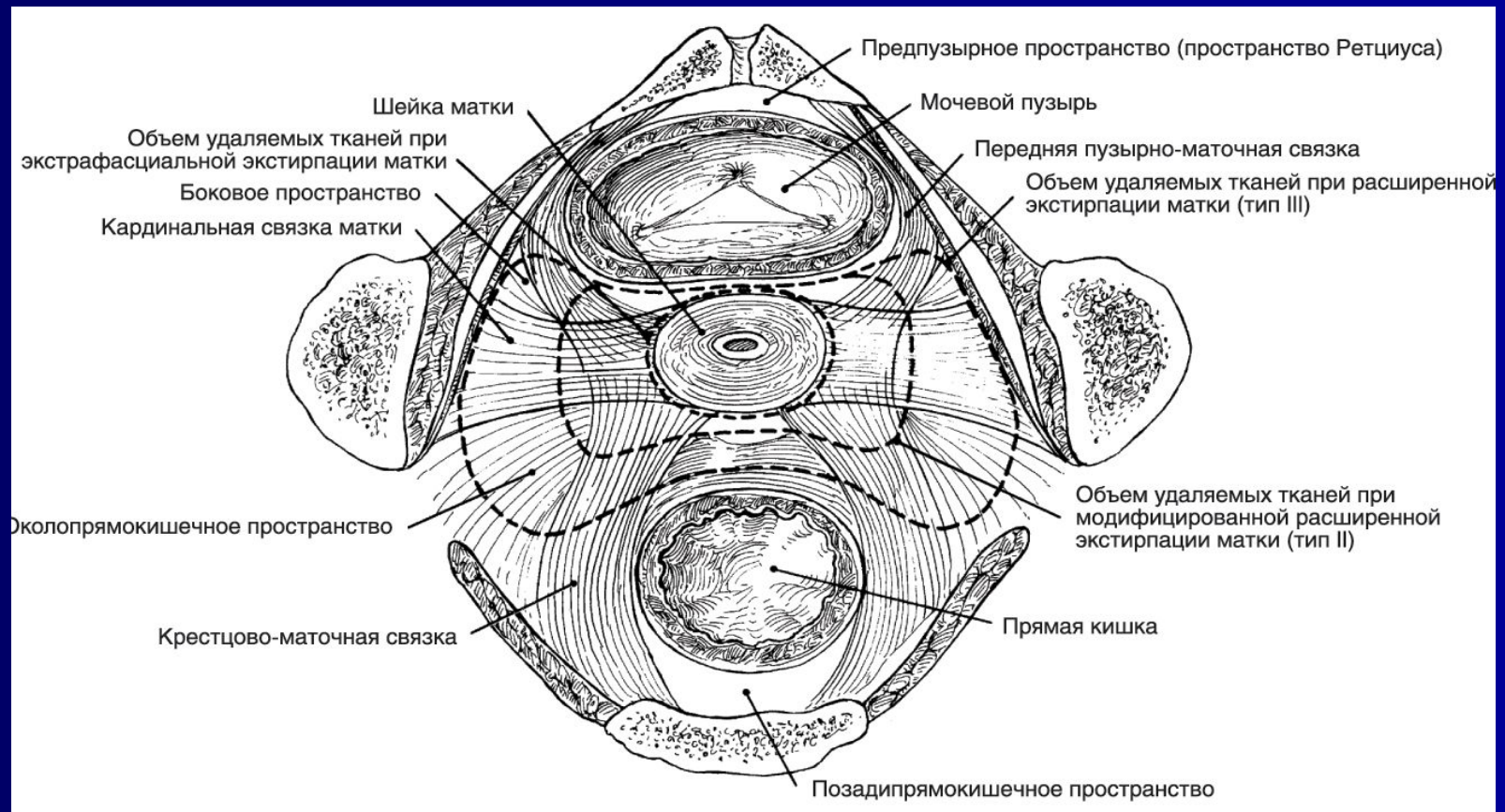


- II клиническая стадия
 - тазовые лимфатические узлы — 36%
 - поясничные лимфатические узлы — 23%

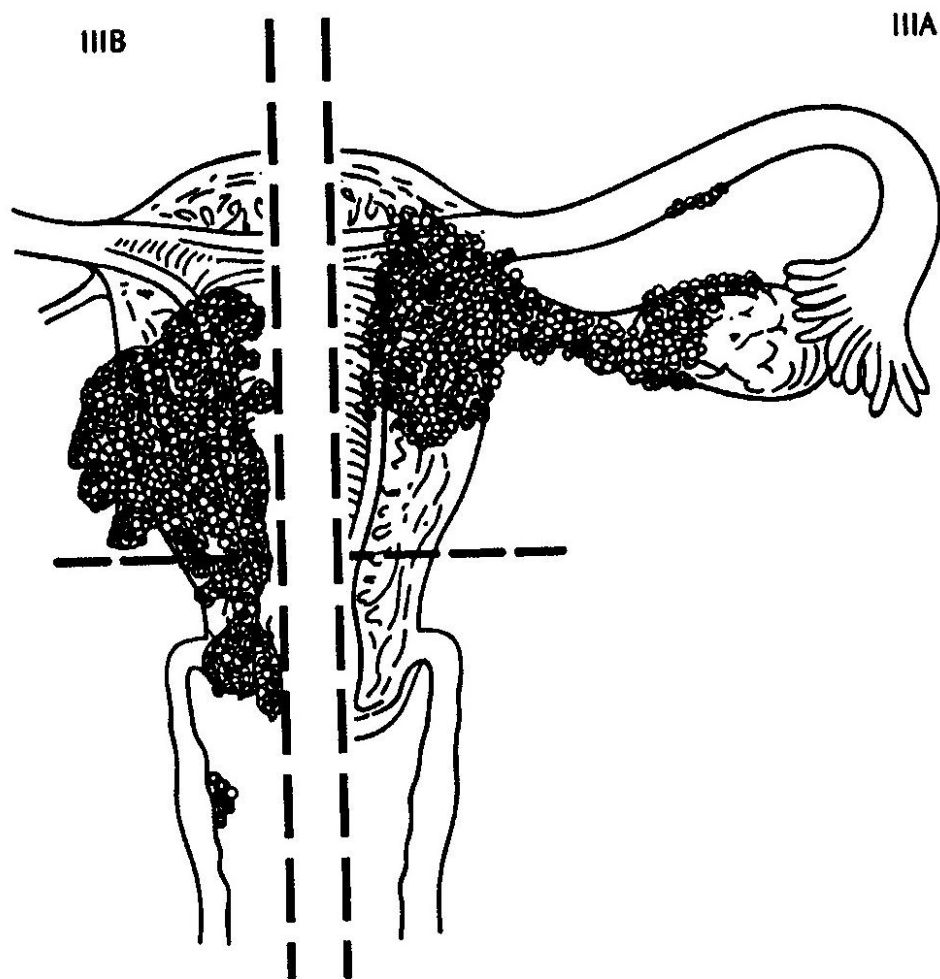
Лечение

- Расширенная экстирпация матки с придатками, селективная поясничная лимфаденэктомия + сочетанная лучевая терапия

Хирургическое лечение



Лечение



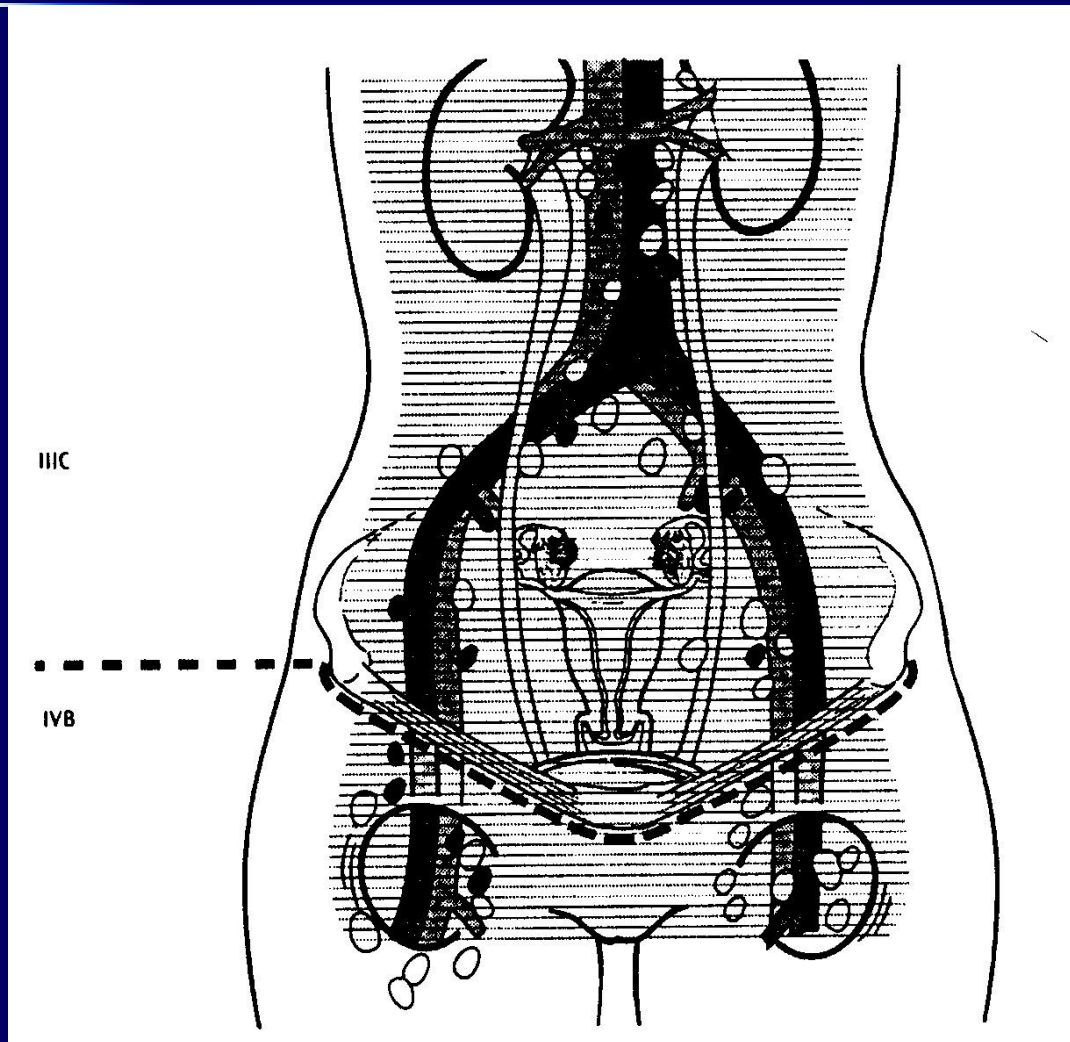
**III стадия
(10—15%)**

(R. R. Barakat, M. W. Bevers, D. M. Gershenson, W. J. Hoskins. Handbook of Gynecologic Oncology (2nd ed.). Martiin Dunitz, 2002.)

Лечение

- Индивидуальный план лечения
- Операция на первом этапе обязательна, если при обследовании выявляется объемное образование в области придатков матки
- Следует стремиться к максимальному уменьшению массы опухоли, поскольку это улучшает прогноз. Результаты комбинированного лечения рака тела матки III стадии лучше, чем результаты сочетанной лучевой терапии
- При метастазах в яичниках проводят химиотерапию

Лечение



IIIc стадия

(R. R. Barakat, M. W. Bevers, D. M. Gershenson, W. J. Hoskins. Handbook of Gynecologic Oncology (2nd ed.). Martin Dunitz, 2002.)

Лечение

- Хирургическое лечение, определение стадии, удаление метастазов
- Риск смерти в отсутствие хирургического лечения 6,85 (ретроспективные данные, Navrilevsky, 2005)
- При морфологическом подтверждении поражения тазовых или поясничных лимфатических узлов — дистанционная лучевая терапия на область малого таза или поясничную область (СОД 45—50 Гр) соответственно

Лечение



**IV стадия
(3%)**

(R. R. Barakat, M. W. Bevers, D. M. Gershenson, W. J. Hoskins. Handbook of Gynecologic Oncology (2nd ed.). Martin Dunitz, 2002.)

Лечение

- Лечение обычно комплексное и включает операцию, лучевую, гормональную терапию или химиотерапию
- Цель операции и лучевой терапии — снизить риск маточного кровотечения, нормализовать функцию мочевого пузыря и прямой кишки
- При раке тела матки III—IV стадий, если остаточные опухоли не превышают 2 см, химиотерапия доксорубицином и цисплатином эффективнее облучения живота и малого таза (GOG 122, 2006)

Гормонотерапия

- Эффективность при диссеминированном раке тела матки и при прогрессировании определяется
 - степенью дифференцировки
 - уровнями рецепторов стероидных гормонов в опухоли
- Частота частичных и полных ремиссий 11—19%, стабилизации 15—52% (Piver et al., 1980; Podratz et al., 1985; Thigpen et al, 1986)
- Эффективность лечения не зависит ни от используемого препарата, ни от режима его назначения

Химиотерапия

	Объективный эффект, %
Паклитаксел	36
Карбоплатин	31
Доксорубицин	26
Эпирубицин	26
Цисплатин	24
Фторурацил	21
Винкристин	16
Ифосфамид	15
Топотекан	15

Химиотерапия

- При прогрессировании РТМ применяют различные комбинации препаратов платины, антрациклинов, таксанов, 5-фторурацила, циклофосфамида, ифосфамида, этопозиды
- Наиболее эффективны комбинации, включающие препараты платины, таксаны и антрациклины
- Большинство ремиссий частичные и непродолжительные

Факторы прогноза

- Возраст
- Гистологический тип опухоли
- Степень дифференцировки опухоли
- Глубина инвазии миометрия
- Распространение опухоли на перешеек или шейку матки
- Опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах
- Метастазы в яичниках и лимфатических узлах
- Диссеминация по брюшине
- Размеры опухоли

Факторы прогноза

- Содержание рецепторов прогестерона и эстрогенов в опухоли
- Опухолевые клетки в смывах из брюшной полости
- Пloidность опухолевых клеток и индекс пролиферации
- Степень дифференцировки (выраженность атипии) ядер
- Экспрессия отдельных онкогенов (например, ERBB2, кодирующего поверхностный гликопротеид, сходный с рецептором эпидермального фактора роста, — HER-2/neu)

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

Гистогенез злокачественных опухолей яичников

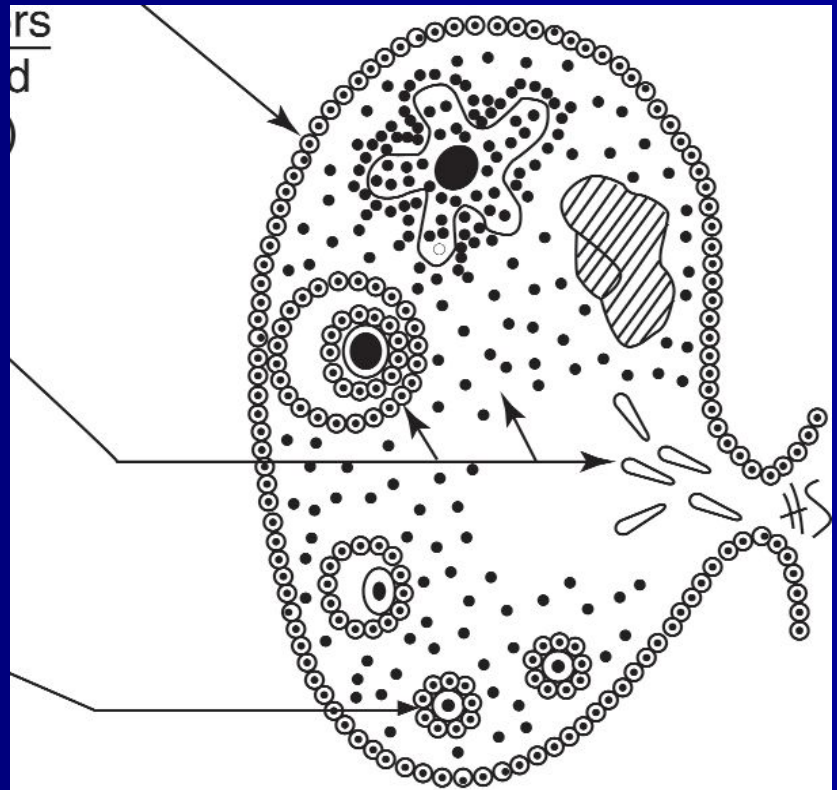
90
%

Поверхностный эпителий — рак яичников (серозные, муцинозные, эндометриоидные, светлоклеточные, недифференцированные, смешанные опухоли, опухоли Бреннера)

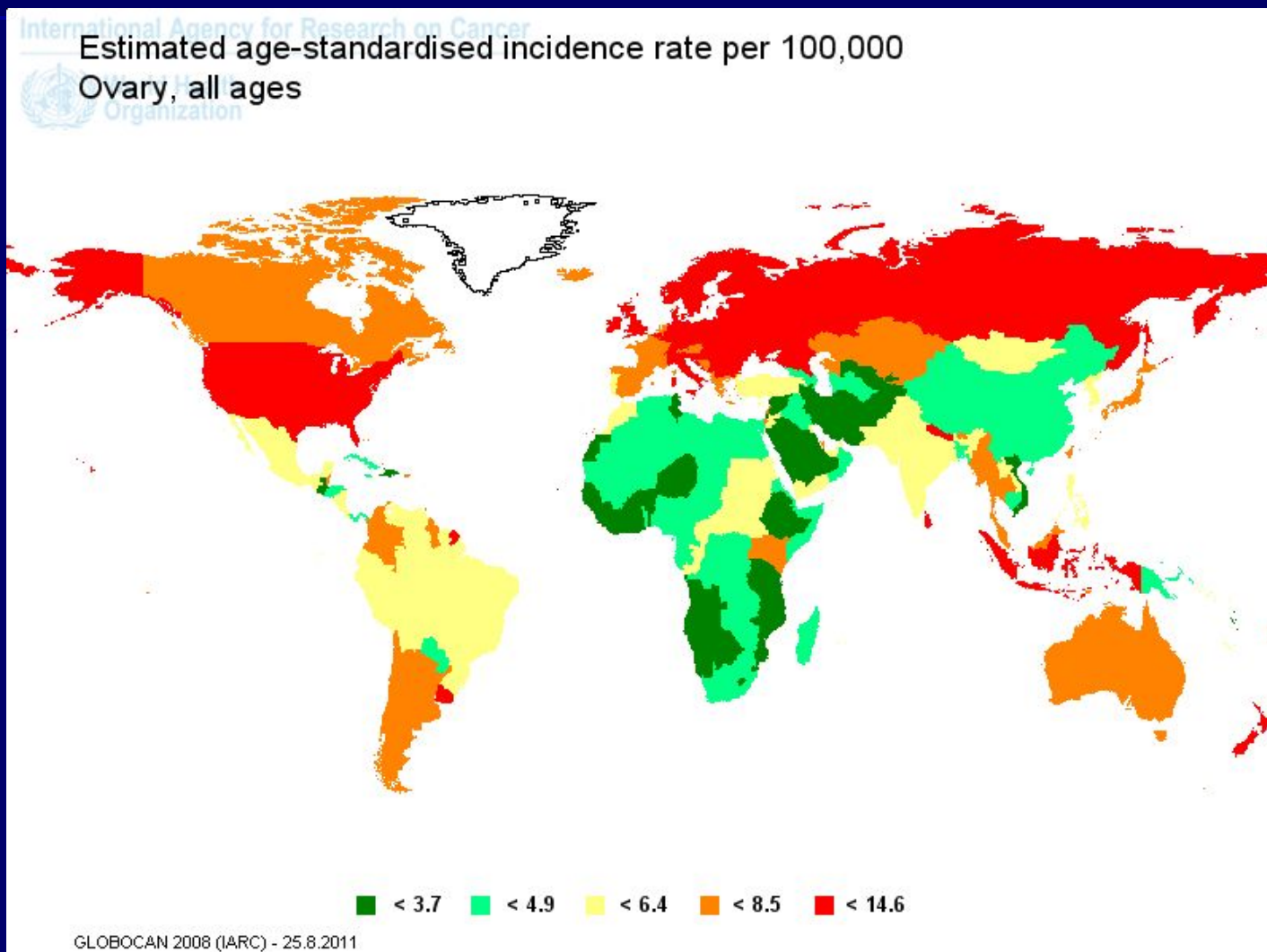
10
%

Фолликулы, кортикальная строма — опухоли стромы и полового тяжа (гранулезостромальноклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли и стромальных клеток)

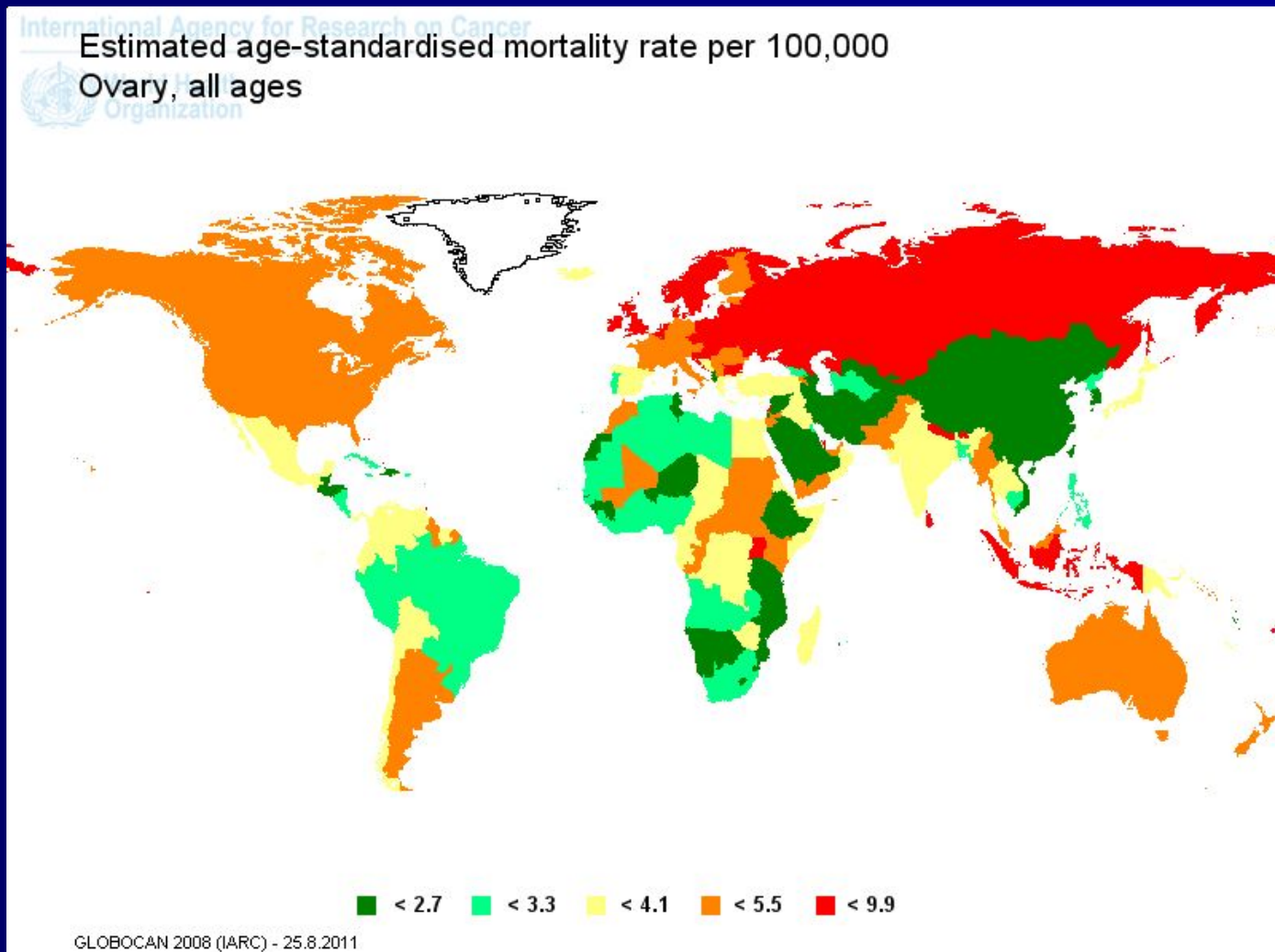
Ооциты — герминогенные опухоли (дисгерминома, опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, хориокарцинома, полиэмбриома, незрелая тератома)



Заболееваемость раком яичников (стандартизованный мировой показатель, все возрасты, на 100 000 женщин)



Смертность от рака яичников (стандартизованный мировой показатель, все возрасты, на 100 000 женщин)



Эпидемиология

- 2-я по частоте опухоль женских половых органов в развитых странах (после рака тела матки)
- 3-я по частоте опухоль женских половых органов в России
- Самая частая причина смерти женщин от опухолей женских половых органов

Эпидемиология

- 2-я по частоте опухоль женских половых органов в развитых странах (после рака тела матки)
- 3-я по частоте опухоль женских половых органов в России
- Самая частая причина смерти женщин от опухолей женских половых органов

Эпидемиология

- Заболеваемость в России
– выросла на 4,7% (2005—2010)
- Средний возраст больных в России
58,7 года

Факторы риска

	Отн. риск
Раннее менархе	?
Поздняя менопауза	1,4—1,9
Отсутствие родов	1,4
Отсутствие грудного вскармливания	?
Рост > 1,75 м	2,17
Ожирение	1,69
Мутации гена BRCA1	30,0
Мутации гена BRCA2	8,0
Синдром Линча типа II	3,0
Семейный анамнез рака яичников	2,0—7,0
Контакт с ароматическими углеводородами и аминами, асбестом и дизельным топливом	?
Высокое социально-экономическое положение	?

Факторы риска

- Частота семейного рака яичников 5—10%
- Семейный рак яичников и молочной железы
 - аутосомно-доминантно
 - ген *BRCA1* (частота мутаций 1 на 800—1000 женщин)
 - риск рака молочной железы у носительниц мутантного гена достигает 85—90%, рака яичников — 40—50%
 - ген *BRCA2*
 - риск рака яичников у носительниц мутантного гена достигает 11%
 - семейный рак яичников
 - аутосомно-доминантно
 - относительный риск 3—10
- Синдром Линча типа II
 - наследственный рак толстой кишки без полипоза в сочетании с аденокарциномами других локализаций
 - относительный риск 3,0

Факторы, снижающие риск

- Комбинированные пероральные контрацептивы
 - более эффективны препараты с высоким содержанием прогестагенов
 - ↓ риск на 40%
 - ↓ риск на 50% при приеме в течение 5 лет и более
- Грудное вскармливание
 - ↓ риск на 30%
 - при лактации > 12 мес ↓ риск на 50%
- Употребление фруктов, овощей, молочных продуктов, рыбы, белого мяса и растительных масел
 - ↓ риск на 40—60%
- Физическая активность

Скрининг

- Нет методов, пригодных для скрининга
- У 75% больных распространенность опухоли соответствует III—IV стадиям (FIGO)
- При отягощенном семейном анамнезе показано генетическое консультирование

Клиническая картина

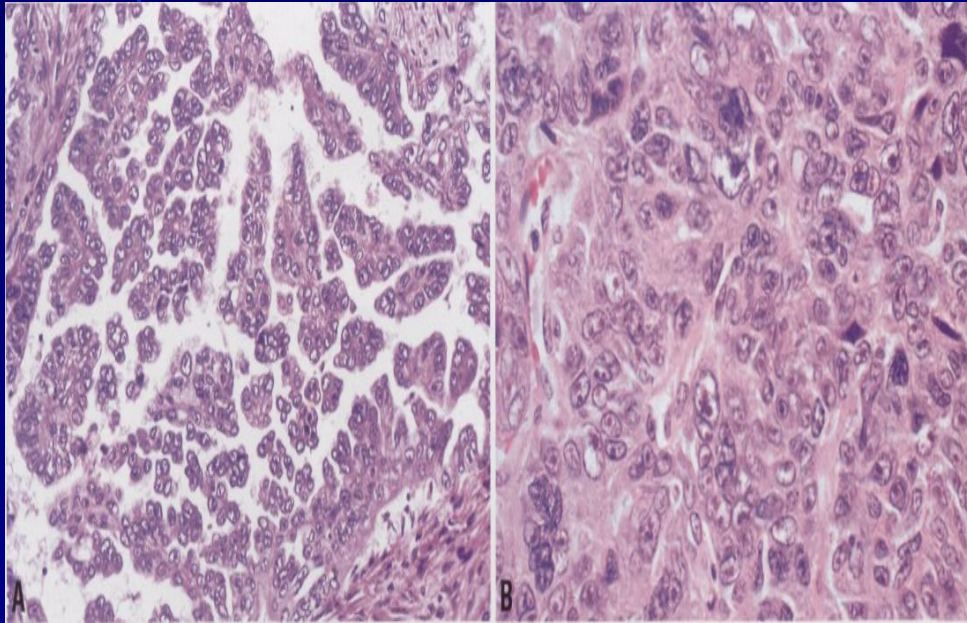


- Бессимптомное течение на ранних стадиях
- При диссеминации жалобы на ощущение дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта, увеличение живота в объеме (асцит), тупую ноющую боль внизу живота (механическое сдавление опухолью соседних органов)

Диагностика

- Морфологическое подтверждение диагноза
 - цитологическое исследование асцитической жидкости
 - гистологическое исследование удаленной опухоли

Патоморфология



- Серозная аденокарцинома
- Муцинозная аденокарцинома
- Эндометриоидная аденокарцинома
- Светлоклеточная (мезонефроидная) аденокарцинома
- Злокачественная опухоль Бреннера
- Смешанная аденокарцинома
- Недифференцированный рак

(F. Tavassoli, P. Devilee. Pathology & Genetics. Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARCPress, 2003.)

Пути метастазирования

- **Имплантационный**
- Лимфогенный
 - поясничные лимфатические узлы
 - тазовые лимфатические узлы
 - паховые лимфатические узлы
- Распространение на соседние органы
- Гематогенный

Обследование

- Первичная опухоль, местное распространение
 - физикальное исследование (гинекологическое исследование)
 - УЗИ малого таза и брюшной полости
 - цистоскопия
 - ректороманоскопия
 - экскреторная урография
 - определение уровня СА-125
 - лапароскопия
- Регионарное распространение
 - пальпация паховых лимфатических узлов
 - УЗИ забрюшинного пространства
 - КТ
 - экскреторная урография

Обследование

- Отдаленные метастазы
 - физикальное исследование (пальпация шейных лимфатических узлов)
 - УЗИ органов брюшной полости (печени)
 - рентгенография грудной клетки
 - КТ
 - позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

Обследование

- Оценка общего состояния
 - общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма
 - доплеровское исследование вен нижних конечностей и подвздошных вен
 - ЭКГ
 - исследование функции внешнего дыхания
 - гастроскопия
 - колоноскопия / ирригоскопия

Лечение

- I этап лечения — операция:
 - определение стадии
 - первичная циторедукция
 - цель циторедуктивной операции — удаление первичной опухоли и, по возможности, всех метастазов в пределах брюшной полости; если это невозможно, следует стремиться к их максимальному уменьшению
- При невозможности выполнить оптимальную циторедукцию — химиотерапия (3 курса)

Хирургическое лечение

- Осмотр париетальной и висцеральной брюшины
- Смывы из брюшной полости для цитологического исследования с диафрагмы, из малого таза, с правой и левой половин брюшной полости
- Экстрафасциальная экстирпация матки с придатками
- Удаление большого сальника
- Селективная тазовая и поясничная лимфаденэктомия
- Ревизия малого таза и брюшной полости, биопсия всех выявленных объемных образований и спаек
- Биопсия неизменной париетальной брюшины правого купола диафрагмы, пузырно-маточной складки, прямокишечно-маточного углубления, правого и левого латеральных каналов и стенок таза с обеих сторон
- Аппендэктомия при муцинозных опухолях

Морфологические стадии (UICC, 7-й пересмотр)

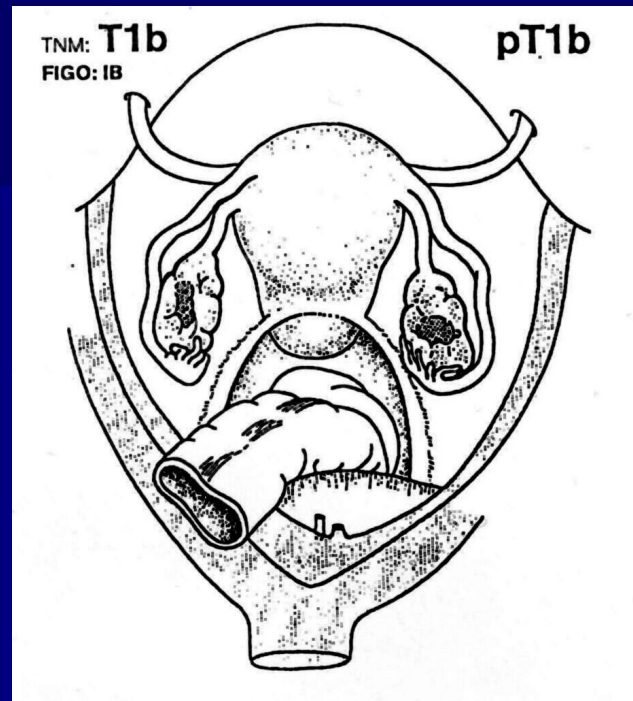
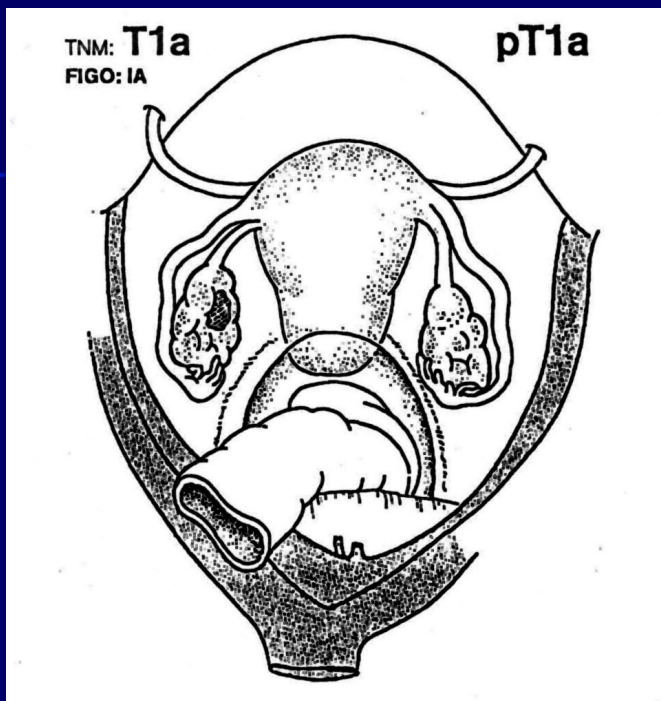
T	Первичная опухоль
Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Первичная опухоль не определяется
Tis	Рак in situ (преинвазивный рак)
T1	Опухоль ограничена яичниками
T1a	Опухоль ограничена одним яичником, капсула цела, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости, нет сосочковых разрастаний по наружной поверхности опухоли
T1b	Поражены оба яичника, капсула цела, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости, нет сосочковых разрастаний по наружной поверхности опухоли
T1c	Опухоль ограничена яичниками, имеются разрыв капсулы, опухолевые клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости или сосочковые разрастания по наружной поверхности опухоли
T2	Опухоль ограничена малым тазом
T2a	Распространение на или метастазы в матку или маточные трубы, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T2b	Распространение на другие структуры малого таза, нет опухолевых клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T2c	Распространение в пределах малого таза, имеются опухолевые клетки в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T3	Имеются метастазы по брюшине за пределами малого таза
T3a	Микрометастазы по брюшине
T3b	Метастазы по брюшине диаметром не более 2 см
T3c	Метастазы по брюшине диаметром более 2 см

Морфологические стадии (UICC, 7-й пересмотр)

N	Регионарные лимфатические узлы
Nx	Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
N0	Метастазов в регионарных лимфатических узлах нет
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах
M	Отдаленные метастазы ^a
Mx	Недостаточно данных для выявления отдаленных метастазов
M0	Отдаленных метастазов нет
M1	Отдаленные метастазы (включая метастазы в паренхиму печени и плевральный выпот, в котором выявлены опухолевые клетки)

^a Метастазы по капсуле печени классифицируют как T3, метастазы в паренхиме печени и опухолевые клетки в плевральной жидкости — как M1.

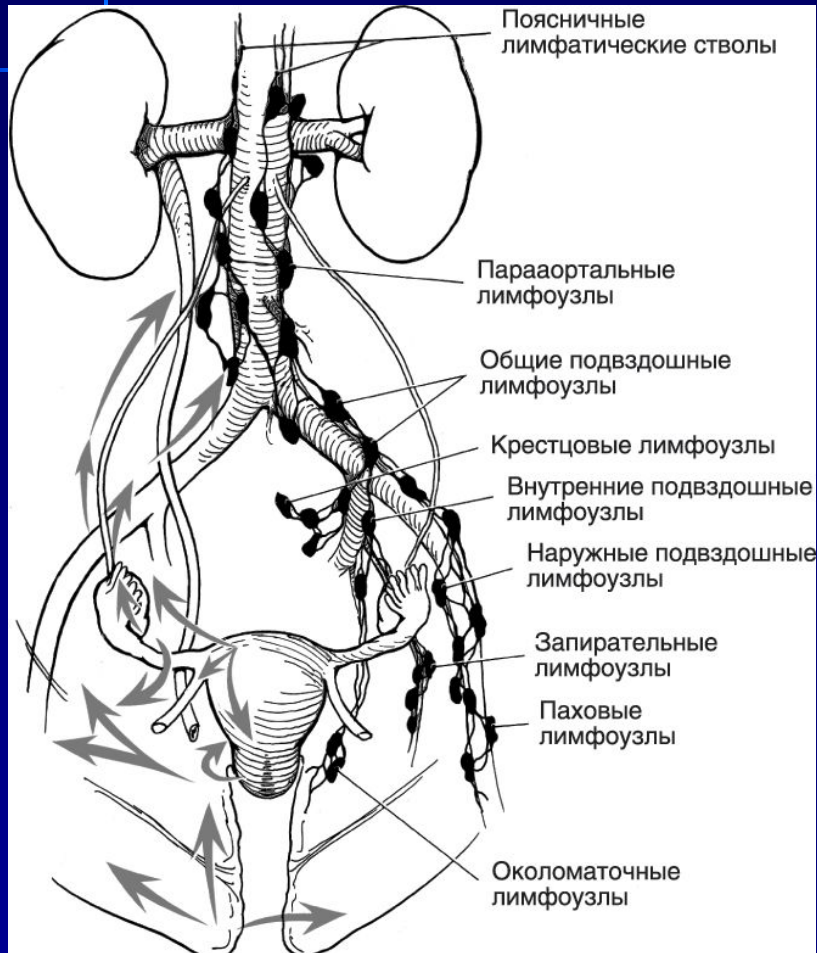
Лечение



(R. R. Barakat, M. W. Bevers, D. M. Gershenson, W. J. Hoskins. Handbook of Gynecologic Oncology (2nd ed.). Martiin Dunitz, 2002.)

- Высокодифференцированные опухоли — наблюдение
- Умеренно- и низкодифференцированные опухоли — химиотерапия

Лечение

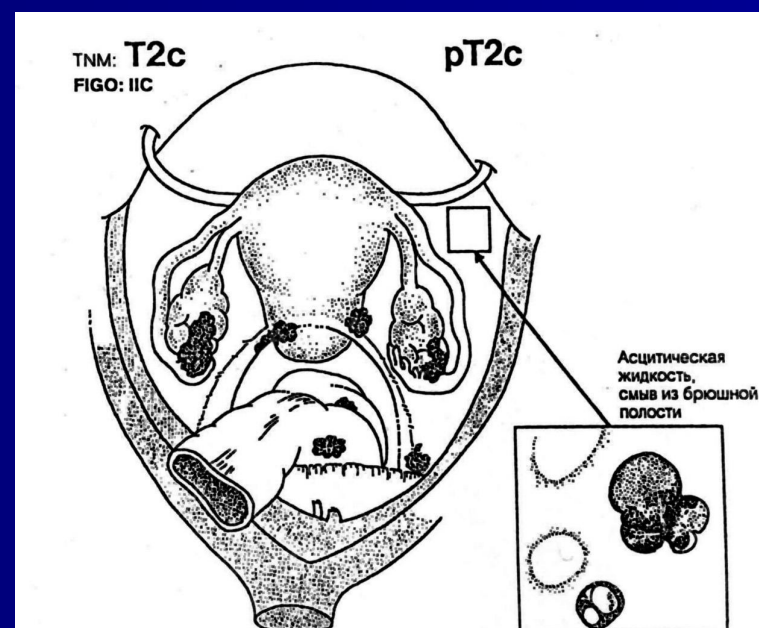
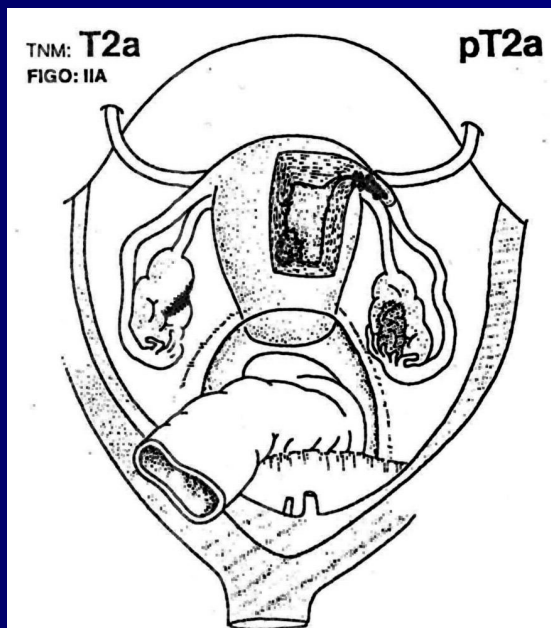
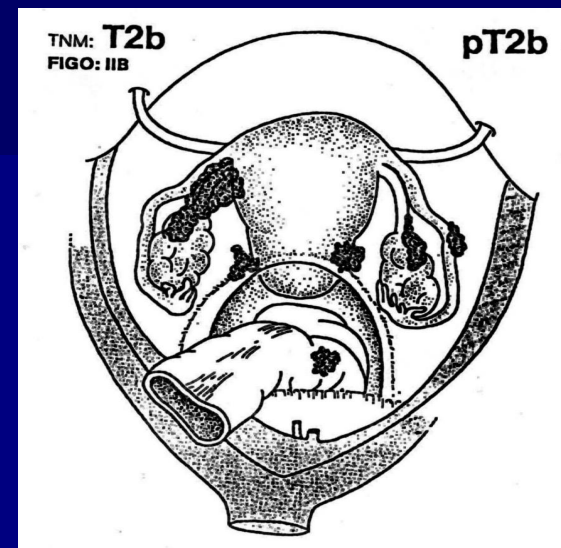
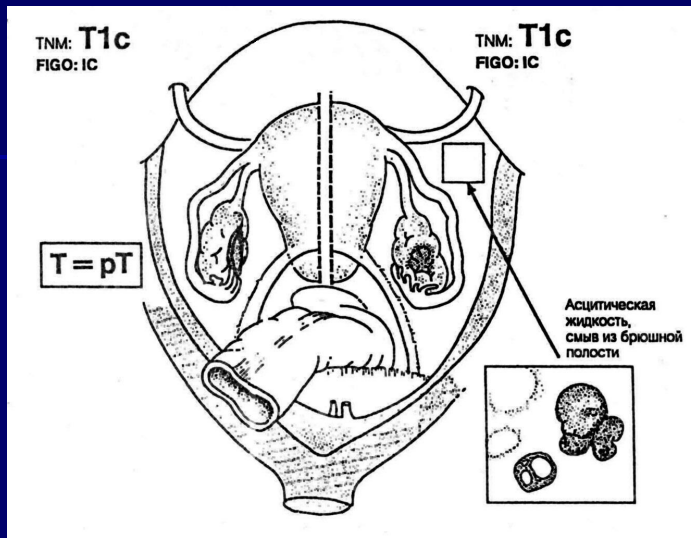


- I—II стадии
– поясничные лимфатические узлы —20%

Группировка по стадиям

Стадии по FIGO	Стадии по системе TNM		
	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IC	T1c	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIC	T2c	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T3c	N0	M0
	Любая T	N1	M0
IV	Любая T	Любая N	M1

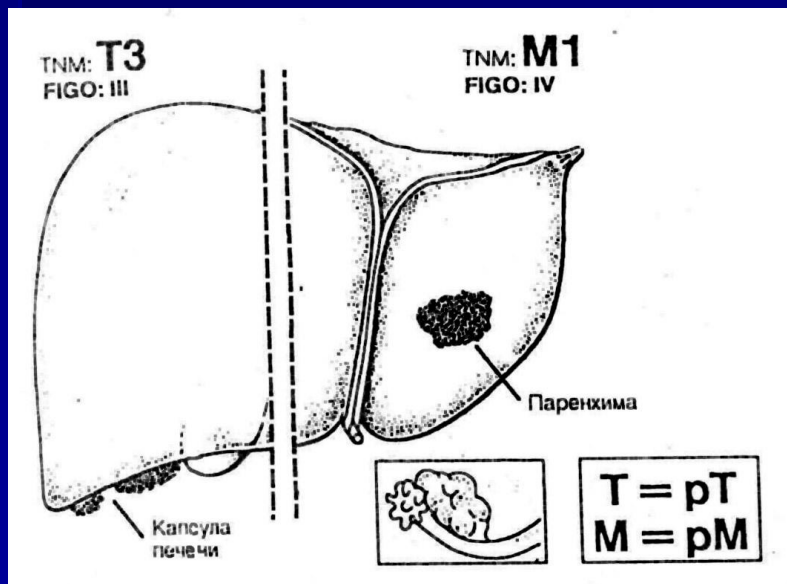
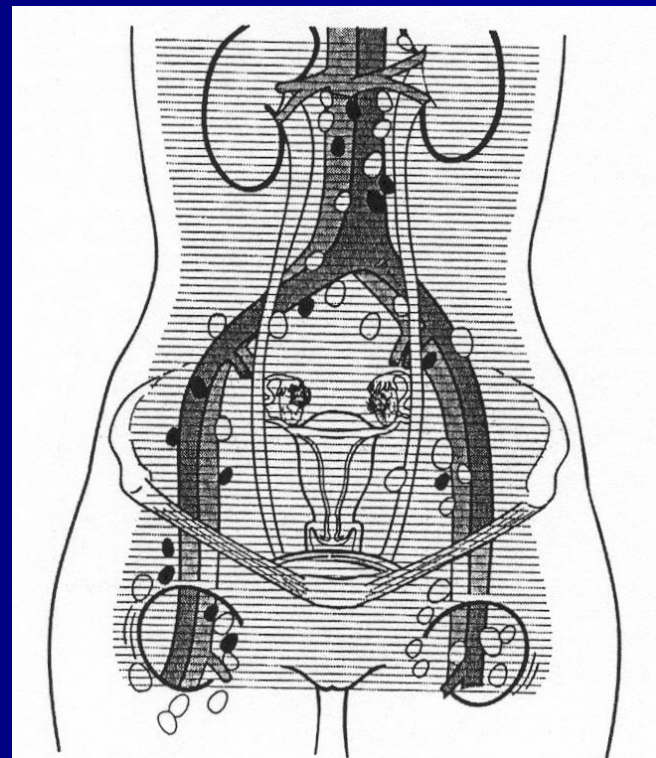
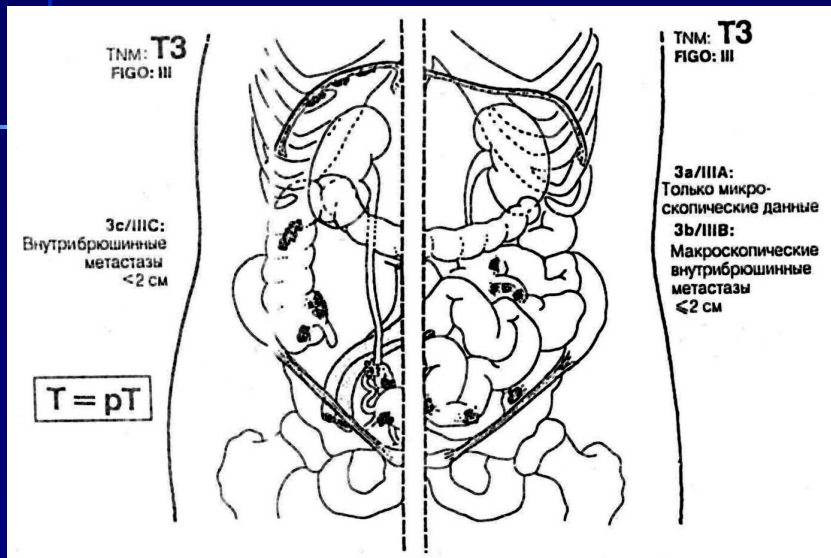
Лечение



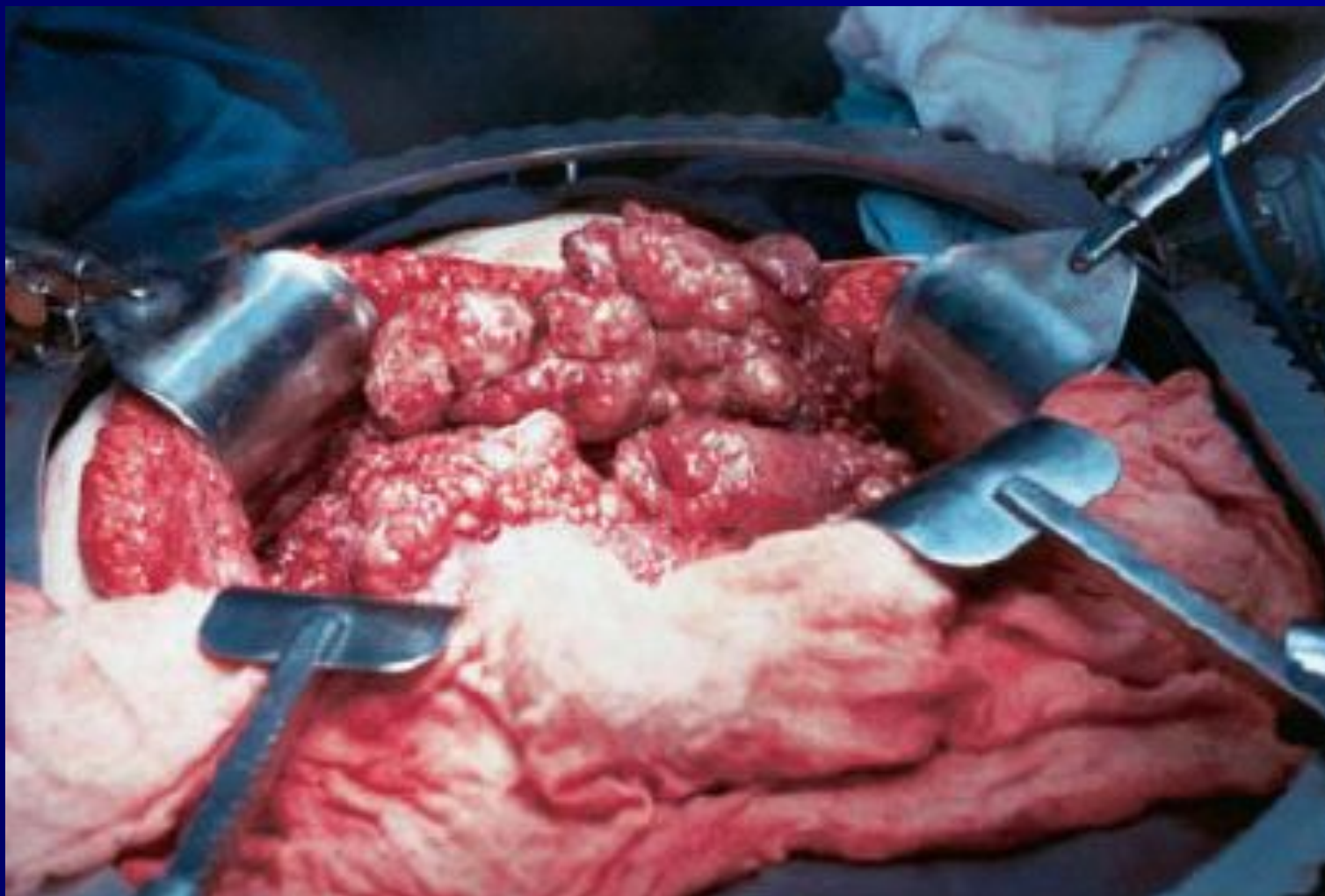
Лечение

- Химиотерапия
 - паклитаксел / доцетаксел + карбоплатин
 - 3—6 курсов

Лечение



Лечение



Лечение

- Оптимальная циторедукция — максимальный размер остаточной опухоли < 1 см (GOG) (0—3 см)
 - паклитаксел / доцетаксел + карбоплатин
 - 6 курсов

Лечение

- Неоптимальная циторедукция — максимальный размер остаточной опухоли > 1 см (GOG) (0—3 см)
 - паклитаксел / доцетаксел + карбоплатин, 3 курса
 - промежуточная циторедуктивная операция
 - паклитаксел / доцетаксел + карбоплатин, до 6 курсов

Лечение

- Прогрессирование наблюдается у большинства больных раком яичников поздних стадий
- Прогрессирование через > 6 мес (12 мес) после окончания лечения
 - возврат к 1-й линии химиотерапии
 - паклитаксел / доцетаксел + карбоплатин
 - при нейротоксичности гемцитабин или липосомальный доксорубцин вместо таксанов
- Прогрессирование через < 6 мес (12 мес) после окончания лечения
 - 2-я линия химиотерапии
 - гемцитабин, или липосомальный доксорубцин, или топотекан, или этопозид
 - частота полных и частичных ремиссий при применении самостоятельно или в комбинациях 10—15%
 - клинические испытания / поисковые режимы

Лечение

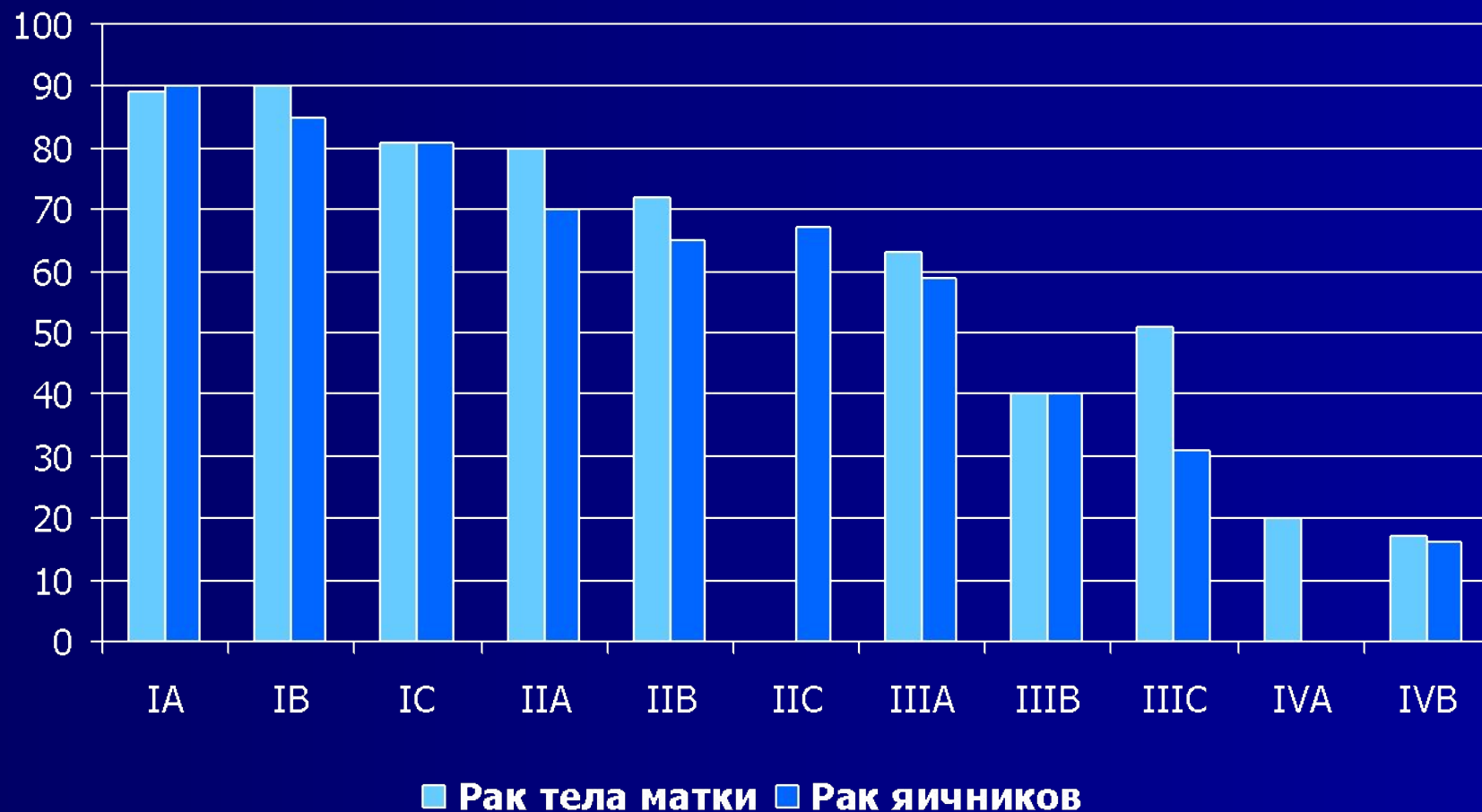
- Операции «second-look»
 - нет клинических признаков заболевания после завершения запланированного лечения, для оценки эффекта
- Повторная циторедуктивная операция
 - в любые сроки после завершения 1-й линии химиотерапии
 - эффективна при удалении всех макроскопически определяемых образований

Факторы прогноза

- Стадия
- Наличие и размер остаточной опухоли
- Гистологический тип
- Степень дифференцировки опухоли
- Пloidность, содержание клеток в S-фазе клеточного цикла
- Экспрессия HER-2/neu

Результаты лечения

(FIGO Annual Report, 2001)



Неэпителиальные опухоли яичников

Гранулезо-стромальноклеточные опухоли
Гранулезоклеточные опухоли
Взрослого типа
Ювенильного типа
Текомы и фибромы
Текома, БДУ
Типичная
Лютеинизированная
Фиброма
Клеточная фиброма
Фибросаркома
Стромальная опухоль с элементами полового тяжа
Склерозирующая стромальная опухоль
Перстневидноклеточная стромальная опухоль
Неклассифицируемые опухоли (фибротекома)
Смешанные опухоли стромы и полового тяжа и неклассифицируемые опухоли
Опухоли стромы и полового тяжа с кольцевидными трубочками
Гинандробластома
Неклассифицируемая опухоль стромы и полового тяжа

Опухоли из клеток Сертоли и стромальных клеток
Опухоли из клеток Сертоли и Лейдига (андробластомы)
Высокодифференцированные
Умереннодифференцированные
Вариант с гетерологическими элементами
Низкодифференцированные (саркоматоидные)
Вариант с гетерологическими элементами
Сетевидные
Вариант с гетерологическими элементами
Опухоль из клеток Сертоли
Опухоль из клеток Лейдига и стромальных клеток
Стероидноклеточные опухоли
Стромальная лютеома
Опухоль из клеток Лейдига
Хилусноклеточная опухоль
Опухоль из клеток Лейдига нехилусного типа
Опухоль из клеток Лейдига, БДУ
Стероидноклеточная опухоль, БДУ
Высокодифференцированная
Злокачественная

Примитивные герминогенные опухоли
Дистермиома
Опухоль желточного мешка
Поливезикулярная вителлиновая опухоль
Железистый вариант
Гепатоидный вариант
Эмбриональный рак
Полиэмбриома
Хориокарцинома, не связанная с беременностью
Смешанная герминогенная опухоль (указать компоненты)
Двухфазная и трехфазная тератомы
Незрелая
Зрелая
Солидная
Кистозная (дермоидная киста)
Эмбрионоподобная тератома (гомункулус)
Монодермальная тератома и опухоли соматического типа, ассоциированные со зрелыми кистозными тератомами
Тиреоидные опухоли
Струма яичника
Доброкачественная
Злокачественная
Карциноиды
Инсулярный
Трабекулярный
Муцинозный
Струмальный карциноид
Смешанный

Нейроэктодермальные опухоли
Эпендимома
Примитивная нейроэктодермальная опухоль
Медуллоэпителиома
Глиобластома
Другие
Эпителиальные опухоли
Плоскоклеточный рак
Аденокарцинома
Другие
Меланоцитарные опухоли
Меланома
Невоклеточный невус
Саркомы
Опухоли слюнных желез
Аденома слюнных желез
Рак из слюнных желез
Гипофизарные опухоли
Опухоли из закладок сетчатки
Другие опухоли

Гонадобластома
С элементами злокачественной герминогенной опухоли
Смешанная герминогенная опухоль и опухоль стромы и полового тяжа
С элементами злокачественной герминогенной опухоли

Герминогенные опухоли яичников

- 20—30% опухолей яичников, 95% из них доброкачественные зрелые кистозные тератомы (дермоидные кисты)
- 3% злокачественных опухолей яичников
- Средний возраст 18 лет
- Дисгерминомы (50%) и недисгерминомы (50%)
- Агрессивное течение
- Повышение уровней α -фетопротеина, β -субъединицы хорионического гонадотропина и активности лактатдегидрогеназы сыворотки
- Прогноз более благоприятен при дисгерминомах: при I стадии 5-летняя выживаемость почти 100%

Герминогенные опухоли яичников

Дисгерминома и незрелая тератома G1 IA стадии	Органосохраняющие операции (в перименопаузе экстирпация матки с придатками) + определение морфологической стадии
Остальные больные	Органосохраняющие операции (в перименопаузе экстирпация матки с придатками) +/- максимальная циторедукция + определение морфологической стадии Химиотерапия с включением препаратов платины (ВЕР)
Прогрессирование (местнораспространенный процесс)	Повторные циторедуктивные операции (при необходимости) Химиотерапия с включением препаратов платины Лучевая терапия (при дисгерминоме)
Прогрессирование (отдаленные метастазы)	Химиотерапия с включением препаратов платины

Герминогенные опухоли яичников

- Своевременная диагностика
- Органосохраняющее лечение в детородном возрасте
- Современные режимы химиотерапии (ВЕР)
- Высокая чувствительность к химиотерапии — жесткое соблюдение режима лечения (доз и сроков введения препаратов)

Герминогенные опухоли яичников

	5-летняя выживаемость
Дисгерминома	85—90%
I стадия	>95%
Незрелая тератома	70—80%
I стадия	90—95%

ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ

Эпидемиология

- Составляют 1% опухолей женских половых органов
- Больные детородного возраста

Особенности

- До начала 1970-х гг. почти все больные диссеминированной хориокарциномой погибали
- Сейчас большинство больных не только излечиваются, но и сохраняют репродуктивную функцию
 - ранняя диагностика
 - точное определение β -ХГ
 - эффективная химиотерапия

Патоморфология

- Пузырный занос
 - полный
 - частичный
- Инвазивный пузырный занос
- Хориокарцинома
- Опухоль плацентарного ложа
- Эпителиоидная трофобластическая опухоль

Патоморфология

- Поскольку диагноз трофобластической опухоли не требует морфологической верификации (желательна, но не обязательна), на смену морфологической классификации пришла клиническая

Классификация

Пузырный занос
(полный и частичный)

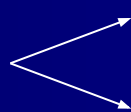
Трофобластические
опухоли

Инвазивный пузырный
занос

Хориокарцинома

Опухоль плацентарного
ложа

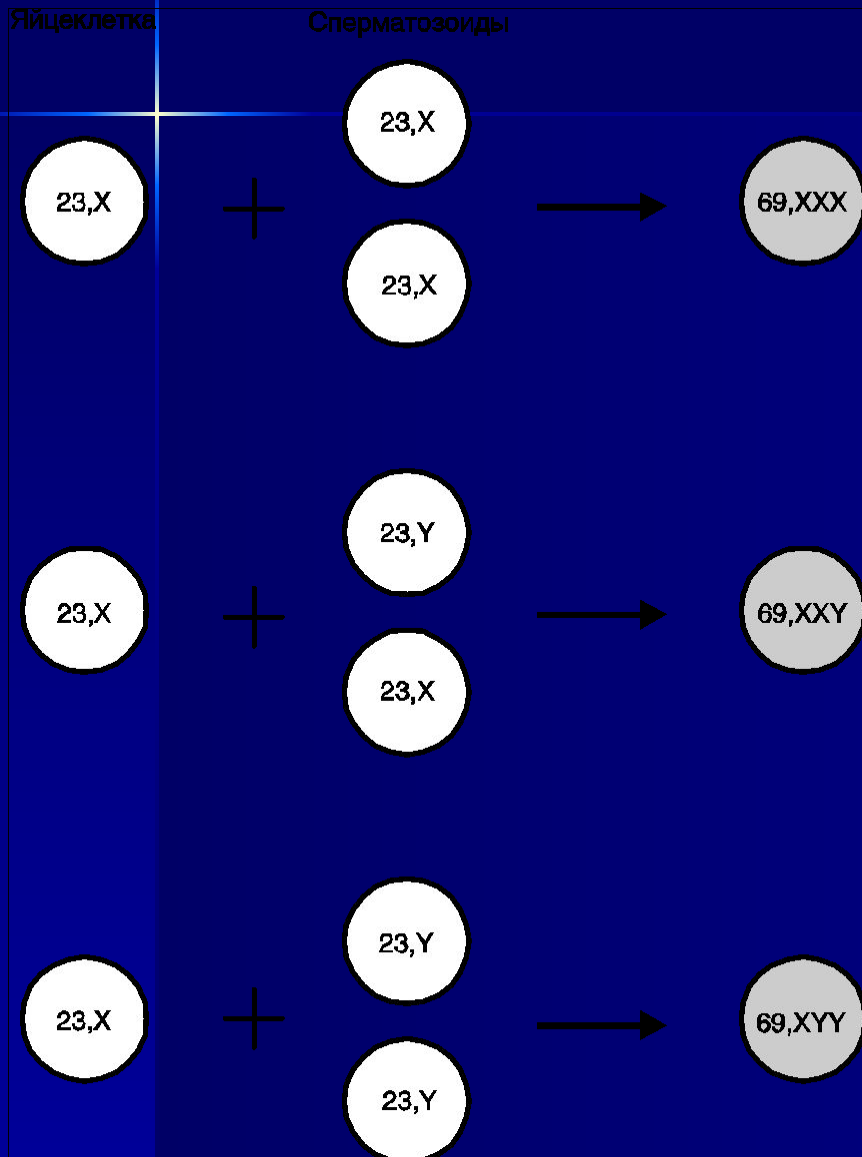
Эпителиоидная
трофобластическая
опухоль



Недиссеминированные
Диссеминированные

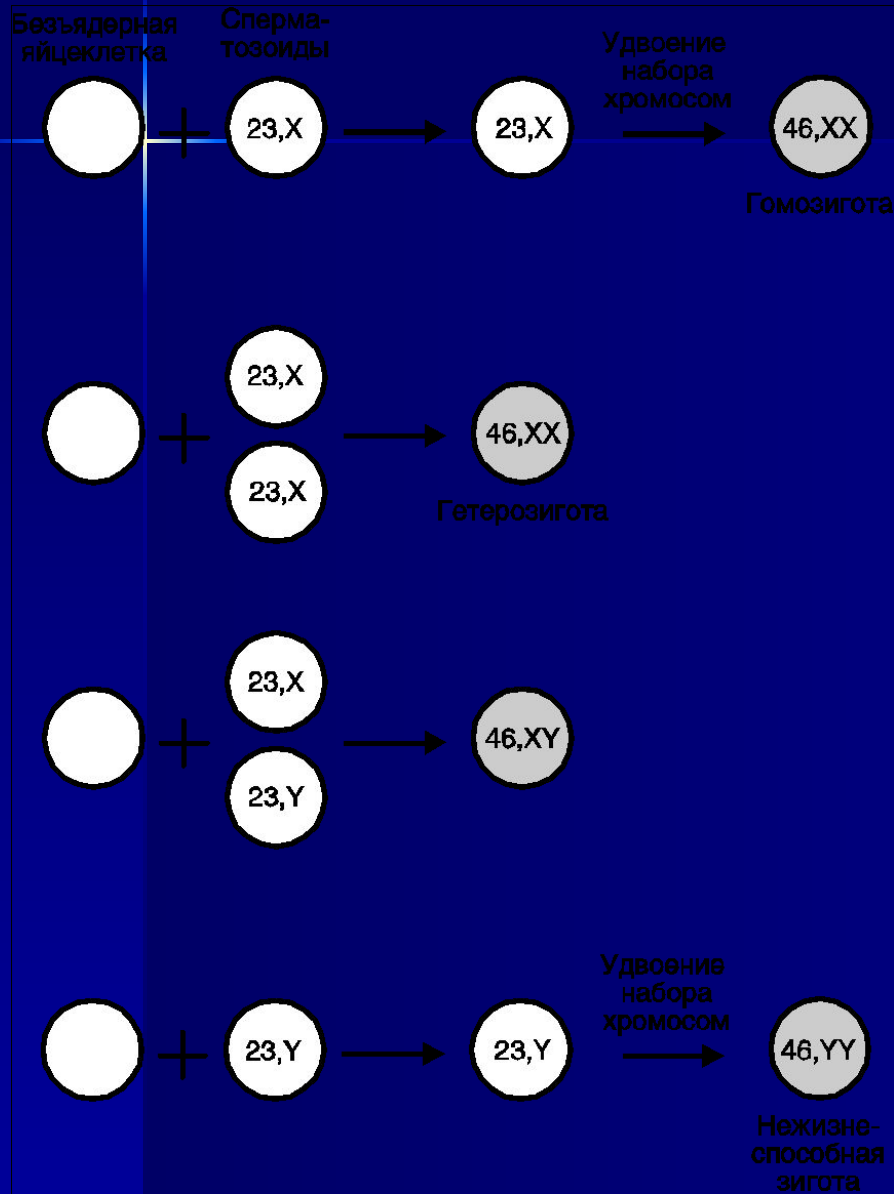
Т
р
о
ф
о
б
л
а
с
т
и
ч
е
с
к
а
я
б
о
л
е
з
н
ь

Частичный пузырный занос



- Наличие эмбриона или плода
- Триплоидия — частая причина самопроизвольного аборта в I триместре беременности, во многих из этих случаев в действительности имеет место частичный пузырный занос
- 1,4 на 1000 беременностей
- Риск трофобластических опухолей 4%

Полный пузырный занос



- Отсутствие эмбриона или плода
- 0,5 на 1000 беременностей
- Риск трофобластических опухолей 9—20%

Патогенез

- Трофобластические опухоли развиваются в исходе:
 - пузырного заноса — 50—60%
 - самопроизвольного или искусственного аборта — 30%
 - нормальной или эктопической беременности — 10—20%

Диагностика и лечение пузырного заноса

- Кровянистые выделения из влагалища, рвота беременных
- УЗИ малого таза
- Эвакуация пузырного заноса
 - вакуум-аспирация
 - экстирпация матки у женщин, не планирующих иметь детей
 - нельзя настаивать на экстирпации матки, поскольку она не улучшает прогноз

Диагностика трофобластических опухолей

- Плато (1, 7, 14, 21-й день) или увеличение (1, 7, 14-й день) уровня β -ХГ в сыворотке после эвакуации пузырного заноса
- Визуализация метастазов
- Гистологическая верификация диагноза

Диагностика трофобластических опухолей

- Трофобластическая опухоль возможна у любой женщины детородного возраста
- Особенно трудна диагностика трофобластических опухолей в отсутствие пузырного заноса в анамнезе
- О возможности трофобластической опухоли должны помнить врачи всех специальностей. Особое внимание следует уделять больным детородного возраста с нарушениями мозгового кровообращения и больным с рецидивирующей пневмонией

Стадии трофобластических опухолей (FIGO, 2000)

Стадия	Локализация
I	Опухоль ограничена маткой
II	Опухоль ограничена половыми органами (придатки матки, влагалище)
III	Метастазы в легких независимо от поражения половых органов
IV	Другие отдаленные метастазы

Оценка риска резистентности опухоли (ВОЗ, FIGO, 2000)

Характеристики	Баллы			
	0	1	2	4
Возраст, годы	< 40	≥ 40	—	—
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	—
Интервал после завершения беременности, мес	< 4	4—6	7—12	> 12
Уровень ХГ, МЕ/л	< 1 000	1 000—10 000	10 000—100 000	> 100 000
Размер наибольшей опухоли, включая опухоль матки, см	< 3	3—4	≥ 5	—
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почки	ЖКТ	Печень, головной мозг
Количество метастазов	—	1—4	5—8	≥ 8
Предшествующая химиотерапия	—	—	1 препарат	2 препарата и более

Оценка риска резистентности опухоли (FIGO, 2002)

- Сумма баллов 6 и менее — низкий риск прогрессирования и резистентности опухоли к противоопухолевым средствам
- Сумма баллов 7 и более — высокий риск прогрессирования и резистентности опухоли к противоопухолевым средствам

Лечение

- Лечение больных (в том числе получавших нестандартные режимы) всегда начинают со стандартной химиотерапии I линии, режим которой определяется риском резистентности опухоли
- При сумме баллов по шкале ВОЗ/FIGO 6 и менее проводят монокимиотерапию метотрексатом с Лейковорином
- При сумме баллов по шкале ВОЗ/FIGO 7 и более проводят полихимиотерапию по схеме ЕМА-СО (этопозид, метотрексат, Лейковорин, дактиномицин, циклофосфамид, винкристин)

Лечение

- Высокая чувствительность к химиотерапии → жесткое соблюдение режима лечения (доз и сроков введения препаратов)
- При лечении в специализированных центрах частота осложнений и летальных исходов в 9 раз ниже, чем при лечении в неспециализированных учреждениях

Результаты лечения

(Л. А. Мещерякова, 2006)

Излечено	Всего	97,6%
	I стадия	100%
	II стадия	100%
	III стадия	97%
	IV стадия	60%
Умерли		2,4%
Частота резистентности		12,1%
Частота экстирпации матки		2,4%
Роды		8,9%