# Злокачественные опухоли женских половых органов

#### В. М. Нечушкина, О. Н. Стрельцова

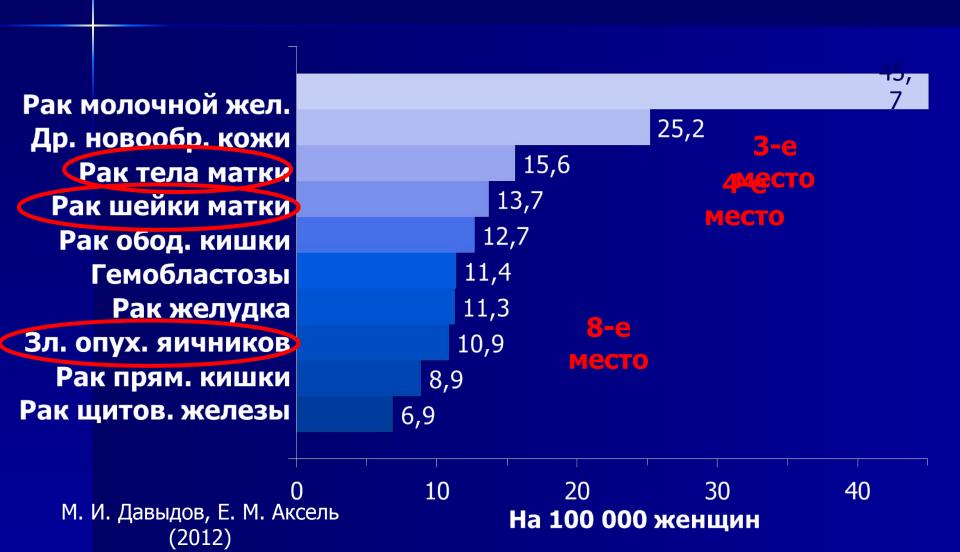
гинекологическое отделение НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

# 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.)



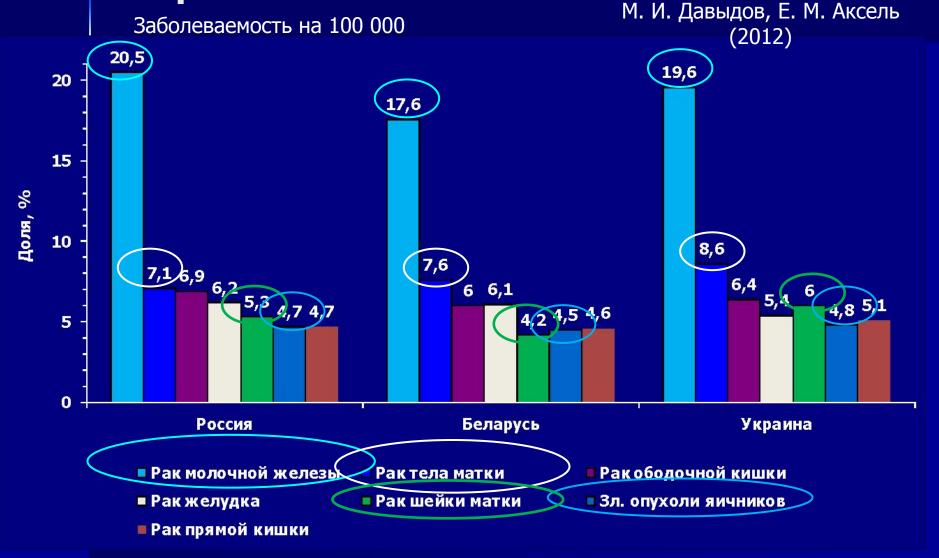
#### Структура заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями в России в 2010 г.

- Рак тела матки 7,1%
- Рак шейки матки 5,3%
- Злокачественные опухоли яичников 4,7%

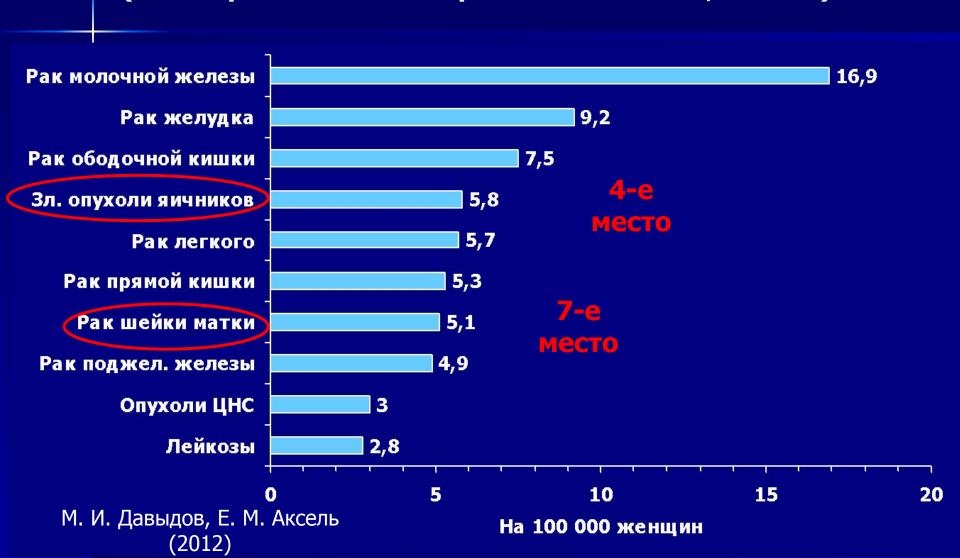
17,1%

М. И. Давыдов, Е. М. Аксель (2012)

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



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

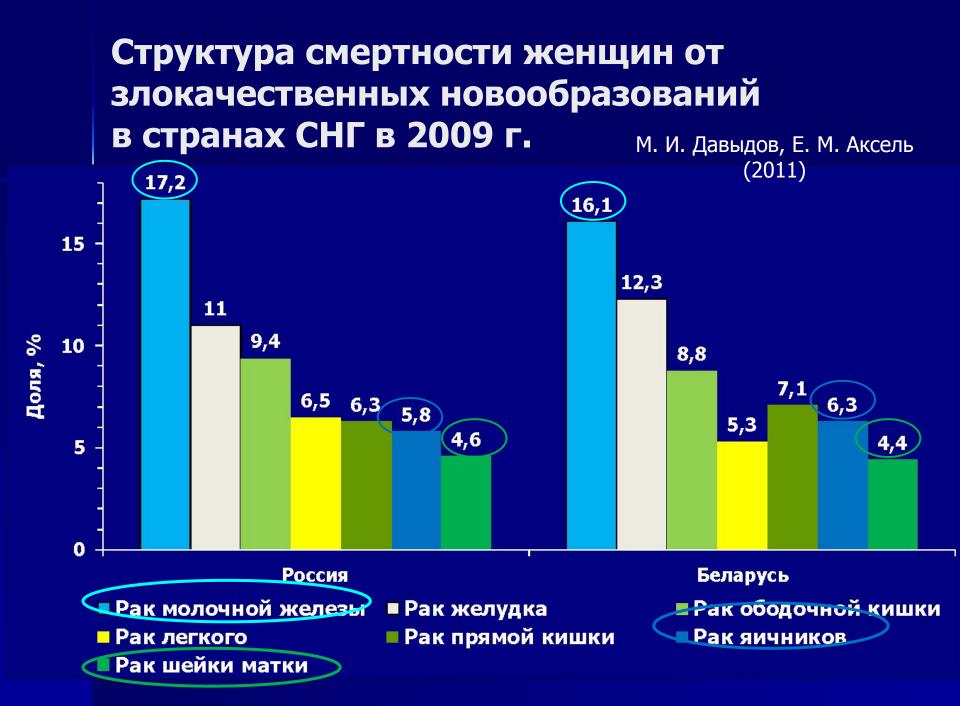


#### Структура смертности женщин от злокачественных новообразований в России в 2010 г.

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

10,4%

М. И. Давыдов, Е. М. Аксель (2012)



# 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 влагалища (1-3%)

- Рак тела матки
- Рак вульвы (5%) 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 социальноэкономическое 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

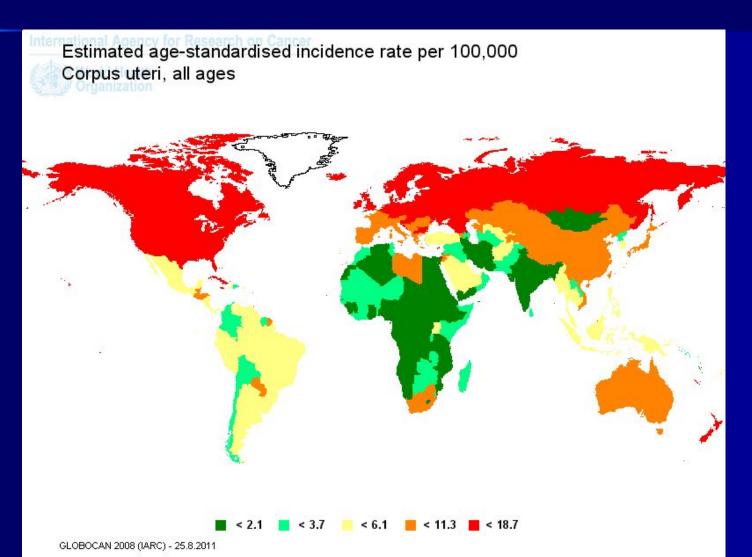
#### Рак тела матки



(M. S. Baggish. Colposcopy of the Cervix, Vagina, and Vulva. Mosby, 2003.)

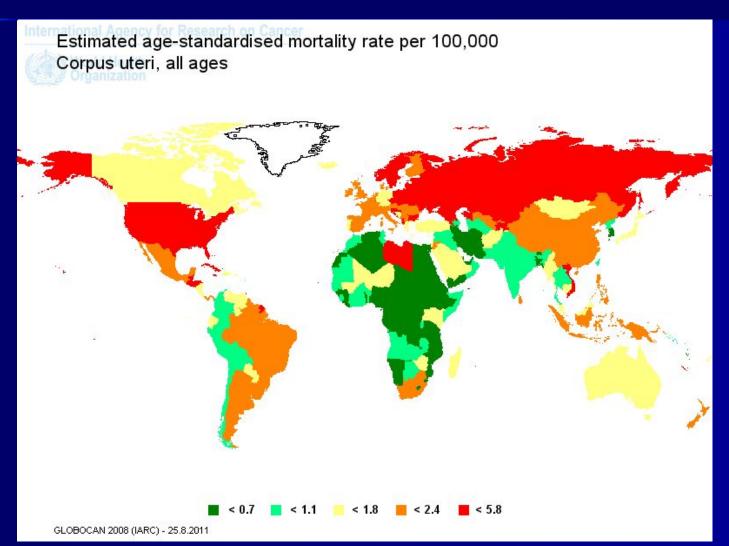
#### Заболеваемость раком тела матки

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



#### Смертность от рака тела матки

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

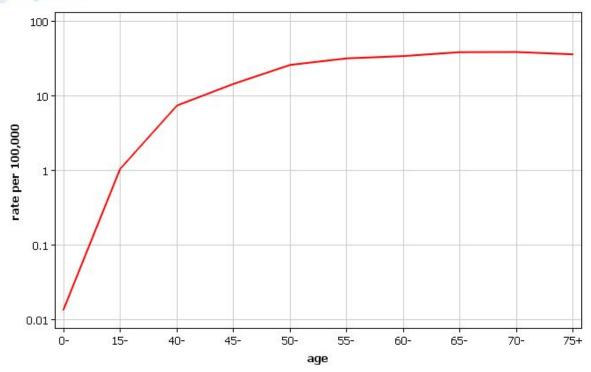


#### Эпидемиология

- 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

М. И. Давыдов, Е. М. Аксель (2012)

#### 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;<br>Grady D. et al, 1995  |
| Последовательные пероральные контрацептивы,<br>ЗГТ (эстрогены + прогестагены) | ?                    |  |
| Ожирение  | 3—10                 | Austin H. et al, 1991;<br>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<br>(1,9—7,5) | NSABP B-14 & B-24;<br>Fornander T., 1989;<br>Andersson M., 1991;<br>Rutqvist L.E. et al, 1993; |

#### 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         |

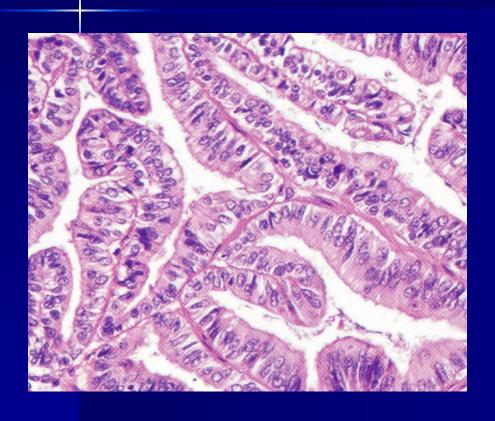
- Вероятность того, что кровотечение в постменопаузе обусловлено раком тела матки (Hawwa Z.M., 1970)
  - 50 лет 9%
  - 60 лет 16%
  - 70 лет 28%
  - 80 лет и старше 60%

#### Диагностика

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



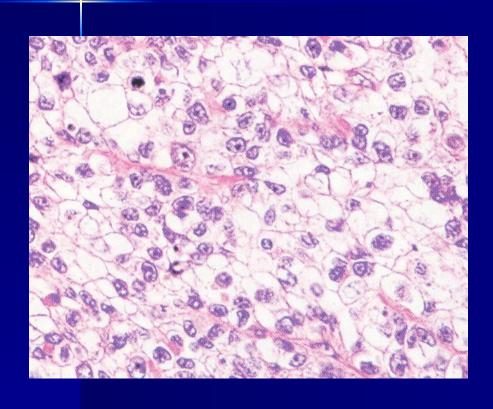
### Патоморфология



- 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: IARCPress, 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
  - MPT
  - 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
  - KT
  - определение уровня СА-125 в сыворотке
  - позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

#### Обследование

- Оценка общего состояния
  - общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма
  - допплеровское 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 Опухоль прорастает слизистую мочевого пузыря Стадия IV или прямой кишки или есть отдаленные метастазы IVA Опухоль прорастает слизистую мочевого пузыря

прямой кишки

IVB Отдаленные метастазы

ИЛΙ

# 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 полости, а также метастазы в паховых лимфатических узлах

брюшной

# Морфологические стадии (FIGO, 2009)

#### Стадия І

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 Прорастание серозной оболочки матки, метастазы в маточных трубах или яичниках

брюшной

IIIB Распространение на влагалище и параметрий

IIIC Метастазы в регионарных лимфатических узлах

IIIC1 Метастазы в тазовых лимфатических узлах

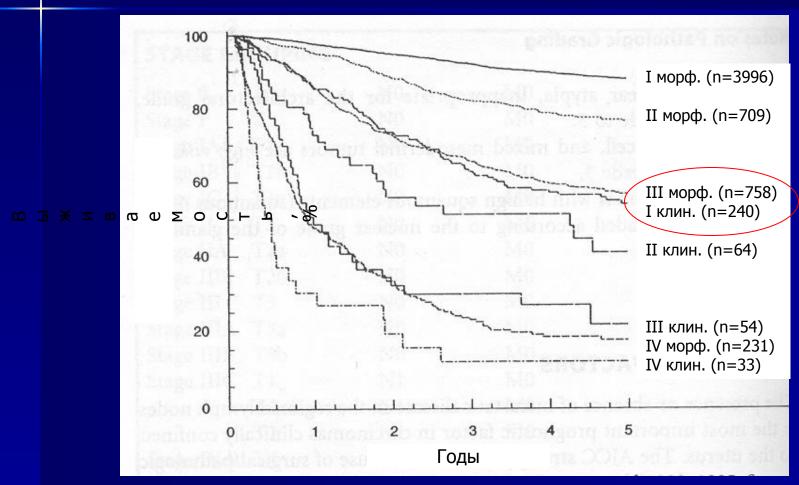
IIIC2 Метастазы в поясничных лимфатических узлах

#### Стадия IV

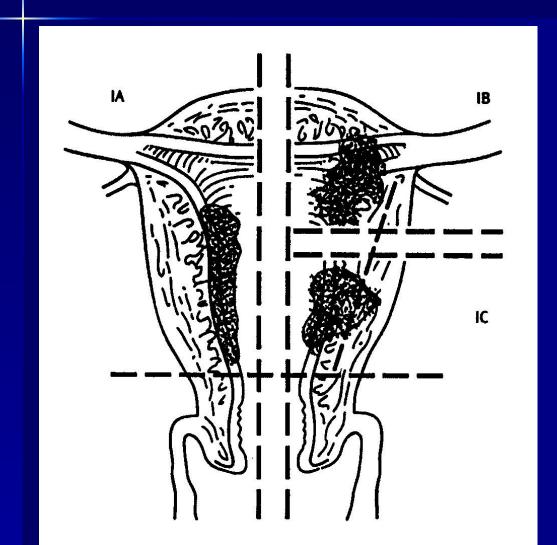
IVA Прорастание слизистой мочевого пузыря или прямой кишки

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

# Преимущества определения морфологической стадии



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



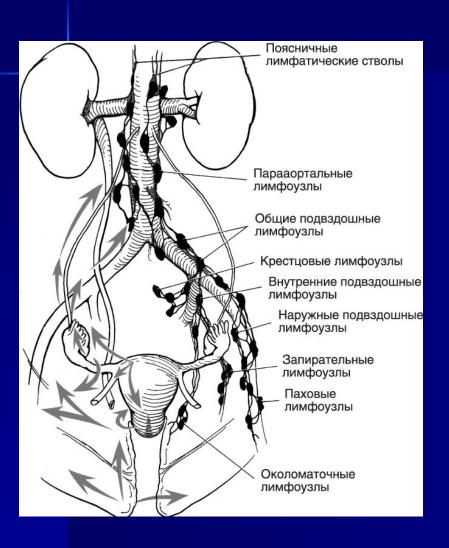
I стадия (65—70%)

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

- 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

- 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

- 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)



#### I клиническая стадия

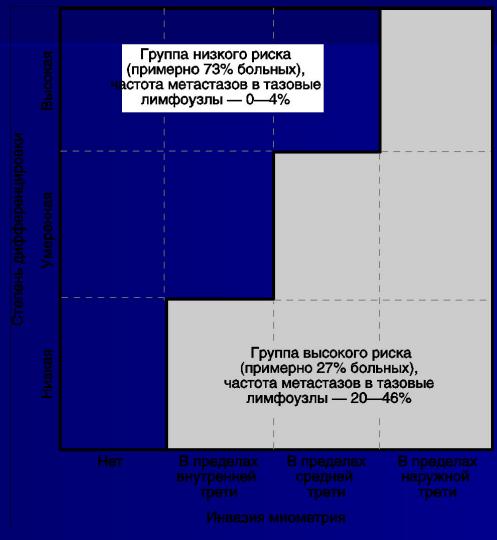
- тазовые лимфатические узлы 10%
- поясничные лимфатические узлы 6%

|   | 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<br>брюшины                        | 32%         | 20%              |
| Опухолевые клетки в смывах                                      | 25%         | 19%              |
| Опухоль > 2 см Boronow R.C. et                                  | 3.17        | <del>-</del> 35% |

1984; Creasman W.T et al, 1987; Schink J.C. et al,

- 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

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



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

- 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

|  | FIGO IA—IB            | FIGO IC               |
|--|-----------------------|-----------------------|
| Эндометриоидная<br>аденокарцинома G1—2       | Низкий риск           | Промежуточный<br>риск |
| Эндометриоидная<br>аденокарцинома G3         | Промежуточный<br>риск | Высокий риск          |
| Светлоклеточный или папиллярный серозный рак | Высокий риск          | Высокий риск          |

повышает риск на 1 уровень Fuller A.F., Jr.,

| Низкий риск        | Экстирпация матки с придатками, смывы из брюшной полости |
|--------------------|--|
| Промежуточный риск | + тазовая<br>лимфаденэктомия                             |
| Высокий риск       | + поясничная<br>лимфаденэктомия                          |

Fuller A.F., Jr., ESGO Meeting, 2005

## 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

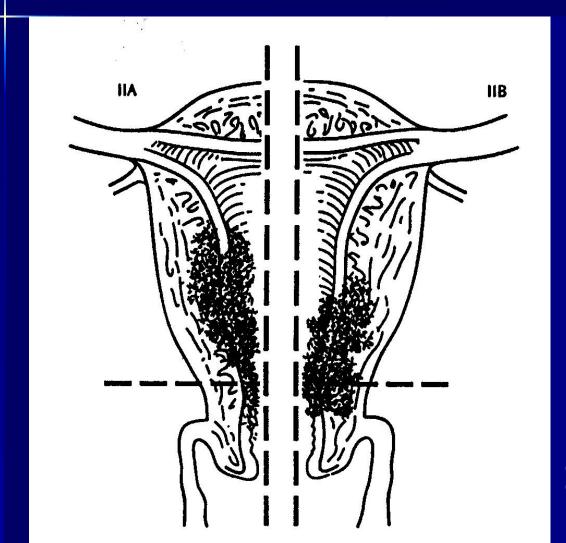
- Послеоперационная дистанционная лучевая терапия на область малого таза (СОД 45—50 Гр) при определении морфологической стадии опухоли
  - многие авторы проводят лучевую терапию только при прогрессировании
  - низкодифференцированные опухоли IC стадии
- Внутриполостная лучевая терапия (СОД 21 Гр) при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

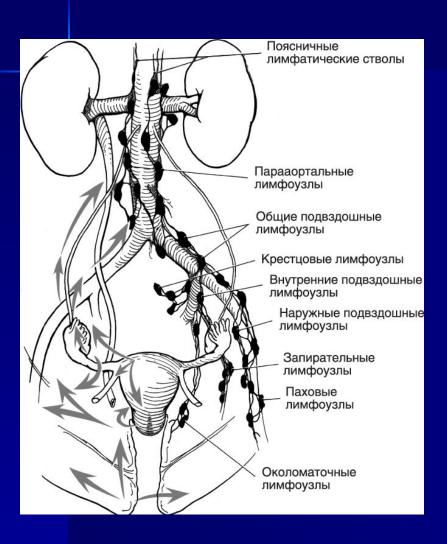
## Гормонотерапия

- 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
  А., 1984; DePalo G. et al, 1985; MacDonald R.R. et al,
  1988; Vergote I. et al, 1989)



II стадия (10—15%)

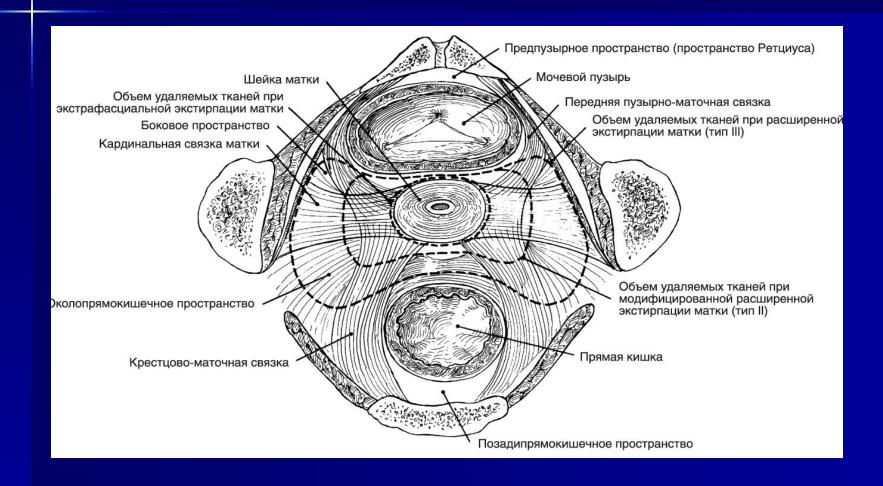
(R. R. Barakat, M. W. Bevers, D. M. Gershenson, W. J. Hoskins. Handbook of Gynecologic Oncology (2nd ed.). Martiin Dunitz, 2002.)

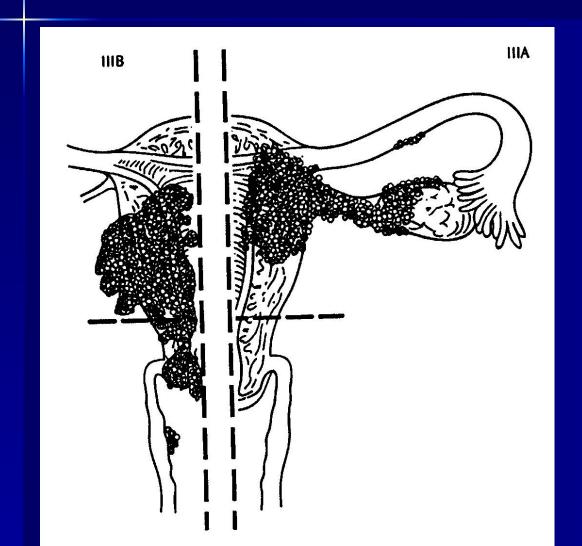


#### ■ II клиническая стадия

- тазовые лимфатические узлы 36%
- поясничные лимфатические узлы — 23%

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

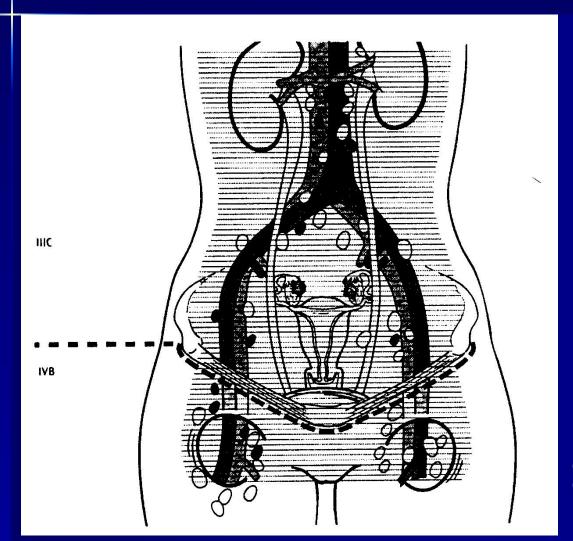




#### III стадия (10—15%)

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

- 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



#### IIIC стадия

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

- Хирургическое лечение, определение стадии, удаление метастазов
- Риск смерти в отсутствие хирургического лечения 6,85 (ретроспективные данные, Havrilevsky, 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



## IV стадия (3%)

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

- 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 тала (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, этопозида
- 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
- Плоидность 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)

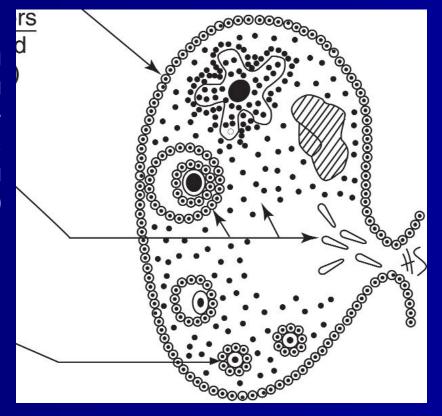
# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

#### Гистогенез злокачественных опухолей яичников

9 († 0/6 **Поверхностный эпителий** — **рак яичников** (серозные, муцинозные, эндометриоидные, светлоклеточные, недифференцированные, смешанные опухоли, опухоли Бреннера)

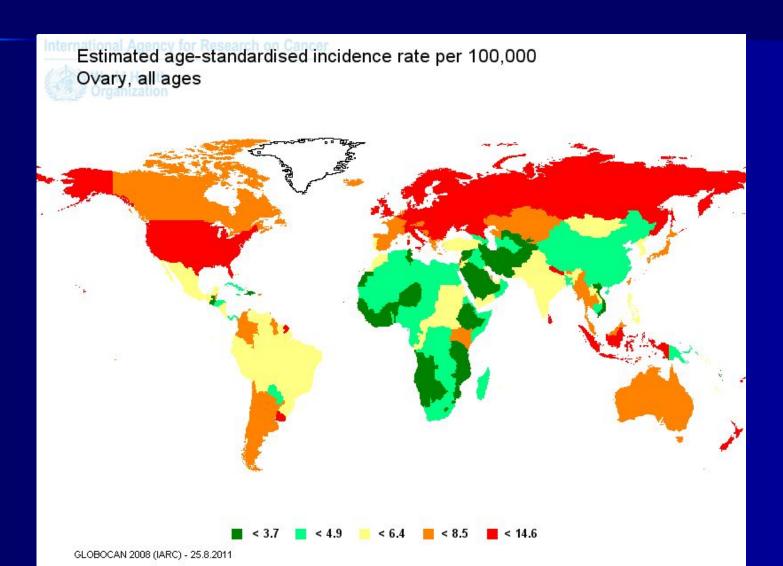
Фолликулы, кортикальная строма — опухоли стромы и полового тяжа (гранулезостромальноклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли и стромальных клеток)

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

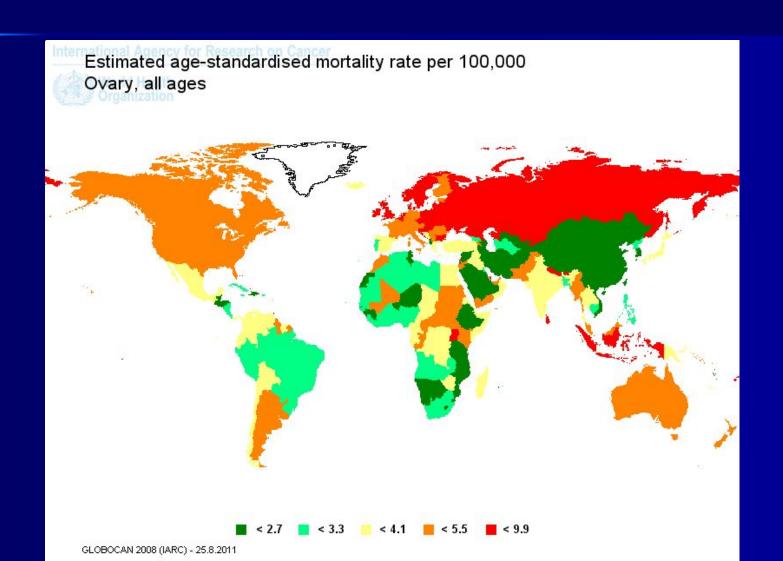


### Заболеваемость раком яичников

(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

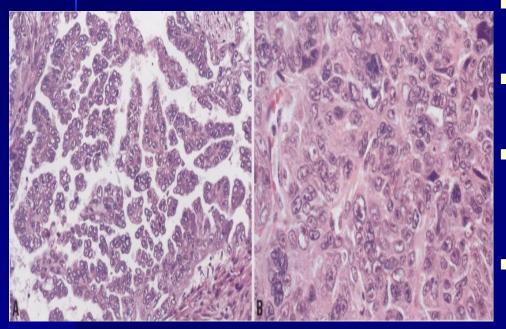


- Бессимптомное течение на ранних стадиях
- При диссеминации жалобы на ощущение дискомфорта со стороны желудочнокишечного тракта, увеличение живота в объеме (асцит), тупую ноющую боль внизу живота (механическое сдавление опухолью соседних органов)

# Диагностика

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

# Патоморфология



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

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

# 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
  - KT
  - экскреторная урография

# Обследование

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

# Обследование

#### • Оценка общего состояния

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

- І 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 неизмененной 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

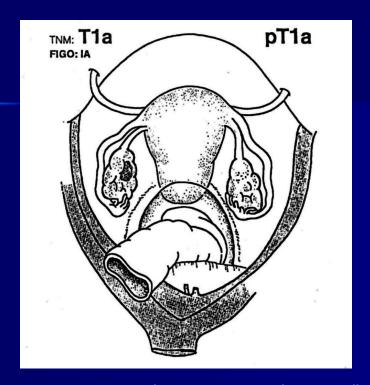
# Морфологические стадии (UICC, 7-й пересмотр)

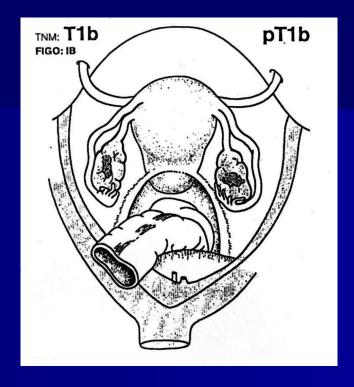
| _                                   |  |  |
|-------------------------------------|--|--|
|                                     | Первичная опухоль  |  |
| Tx                                  | Недостаточно данных для оценки первичной опухоли   |  |
| T0                                  | Первичная 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                                  | 3 Имеются метастазы по брюшине за пределами малого таза  |  |
| T3a                                 | Микрометастазы по брюшине  |  |
| T3b                                 |  |  |
| T3c                                 |  |  |

# 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   |
| М  | Отдаленные метастазы <sup>а</sup>   |
| 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) |

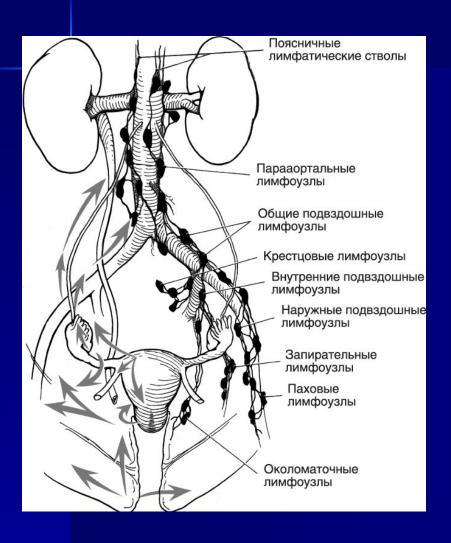
 $<sup>^{</sup>a}$  Метастазы по капсуле печени классифицируют как Т3, метастазы в паренхиме печени и опухолевые клетки в плевральной жидкости — как М1.





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

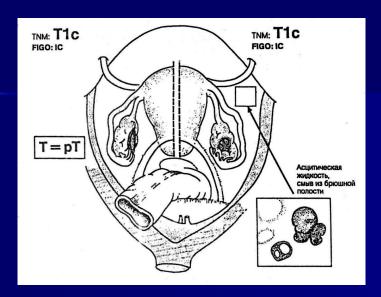
- Высокодифференцированные опухоли наблюдение
- Умеренно- и низкодифференцированные опухоли — химиотерапия

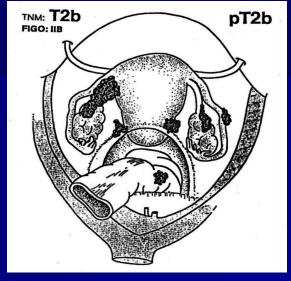


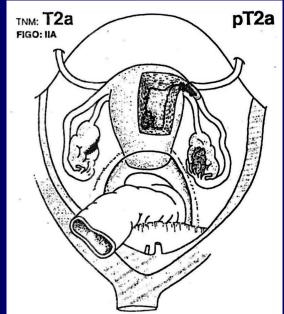
- І—ІІ стадии
  - поясничные лимфатические узлы —20%

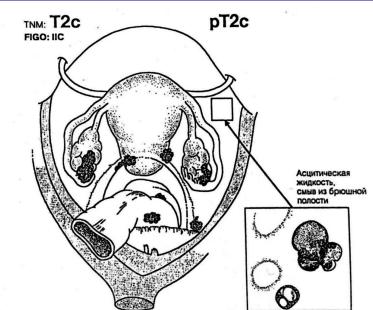
# Группировка по стадиям

| Стадии по | Стадии по системе TNM |         |    |
|-----------|-----------------------|---------|----|
| FIGO      | 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                   | NO      | M0 |
| IIIC      | T3c                   | N0      | M0 |
| IIIC      | Любая Т               | N1      | M0 |
| IV        | Любая Т               | Любая N | M1 |



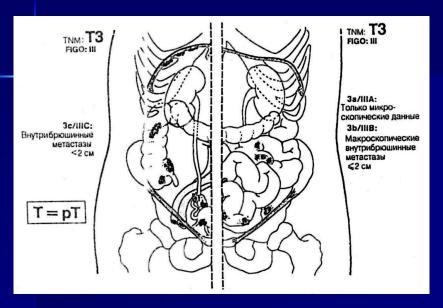


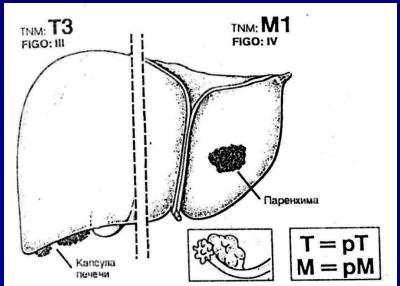


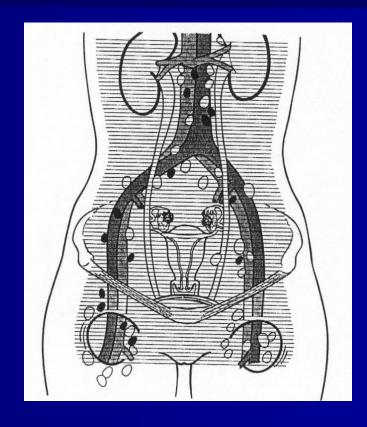


(R. R. Barakat, M. W. Bevers, D. M. Gershenson, W. J. Hoskins Handbook of Gynecologic Oncology (2nd ed.). Martiin Dunitz, 2002.)

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









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

- 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

- 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

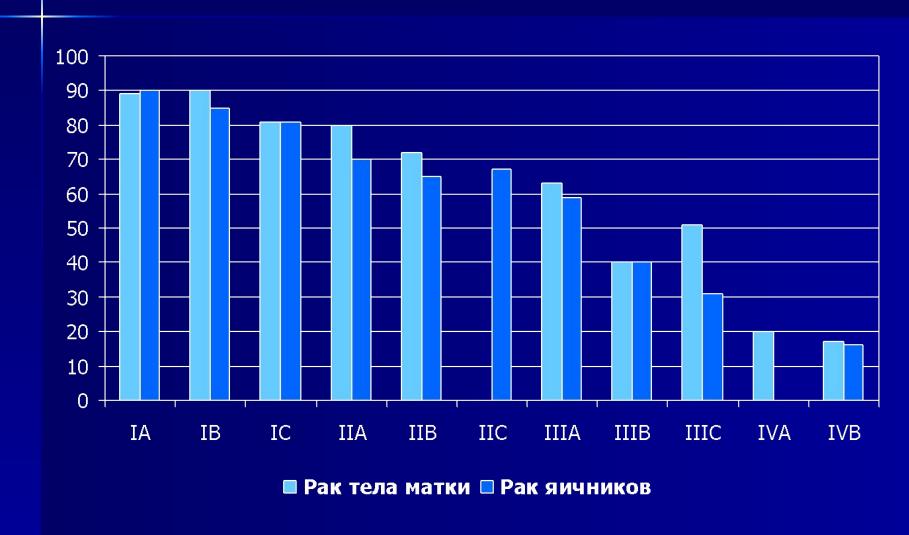
- Операции «second-look»
  - нет клинических признаков заболевания после завершения запланированного лечения, для оценки эффекта
- Повторная циторедуктивная операция
  - в любые сроки после завершения 1-й линии химиотерапии
  - эффективна при удалении всех макроскопически определяемых образований

# Факторы прогноза

- Стадия
- Наличие и размер остаточной опухоли
- Гистологический тип
- Степень дифференцировки опухоли
- Плоидность, 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<br>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  |   | Нейроэ       |
|--|---|--------------|
| Диогерминома   |   | Эпенд        |
| Опухоль желточного мешка   |   | Прим         |
| Поливезикулярная вителлиновая опухоль  |   | Меду.        |
| Железистый вариант   |   | Глиоб        |
| Гепатоидный вариант  |   | Други        |
| Эмбриональный рак  |   | Эпител       |
| Полиэмбриома   | \ | Плос         |
| Хориокарцинома, не связанная с беременностью   | 1 | Адено        |
| Смешанная герминогенная опухоль (указать компоненты)   |   | Други        |
| Двухфазная и трехфазная тератомы   |   | Меланс       |
| Незрелая   |   | Мела         |
| Зрелая   |   | Невон        |
| Солидная   |   | Сарком       |
| Кистозная (дермоидная киста)   |   | Опухол       |
| Эмбрионоподобная тератома (гомункулюс)   |   | Аден         |
| Монодермальная тератома и опухоли соматического типа, ассоциированные со зрелыми кистозными тератомами |   | Рак и        |
| Тиреоидные опухоли   |   | Гипофи       |
| Струма яичника   |   | Опухол       |
| Доброкачественная  |   | Другие       |
| Злокачественная  |   |              |
| Карциноиды   |   | Гонадоб      |
| Инсулярный   |   | С элем       |
| Трабекулярный  |   | Смешан<br>тя |
| Муцинозный   |   | С элем       |
| 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 сальных желез                   |
| Аденома сальных желез                   |
| Рак из сальных 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 І стадии 5-летняя выживаемость почти 100%

## **Герминогенные опухоли яичников**

| Дисгерминома и<br>незрелая тератома<br>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 (BEP) |
| Прогрессирование<br>(местнораспростра-<br>ненный процесс) | Повторные циторедуктивные операции (при необходимости) Химиотерапия с включением препаратов платины Лучевая терапия (при дисгерминоме)  |
| Прогрессирование<br>(отдаленные<br>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<br>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

Недиссеминированные Диссеминированные

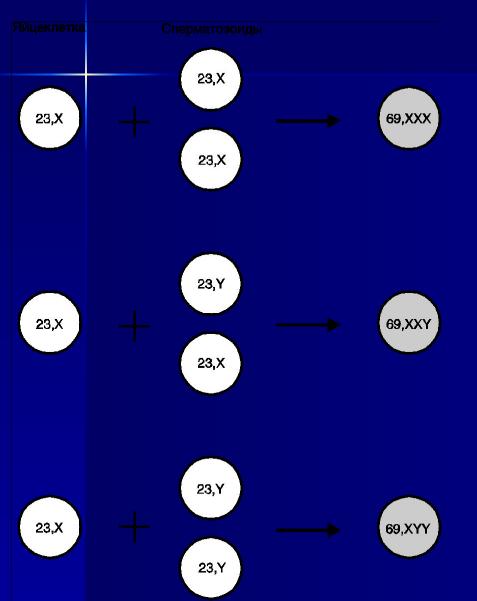
Хориокарцинома
Опухоль плацентарного
ложа
Эпителиоидная

пителиоидная трофобластическая опухоль K

Я

Л

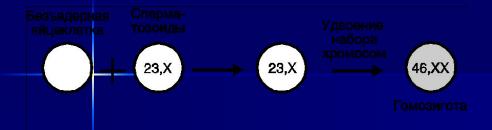
## Частичный пузырный занос

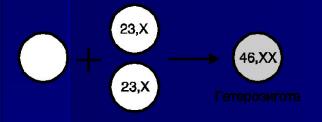


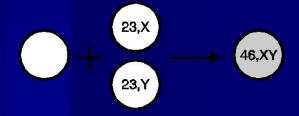
- Наличие эмбриона или плода
- Триплоидия частая причина самопроизвольного аборта в І триместре беременности, во многих из этих случаев в действительности имеет место частичный пузырный занос
- 1,4 на 1000 беременностей
- Риск трофобластических опухолей 4%

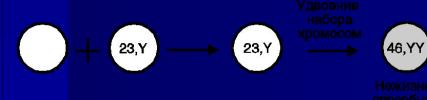
(J. S. Berek. Novak's Gynecology (12th ed.). Williams & Wilkins, 1996.)

## Полный пузырный занос









- Отсутствие эмбриона или плода
- 0,5 на1000 беременностей
- Риск
   трофобластических опухолей 9—20%

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

#### 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 (BO3, FIGO, 2000)

|  | Баллы             |                     |                |                          |
|--|-------------------|---------------------|----------------|--------------------------|
| Характеристики                                       | 0                 | 1                   | 2              | 4                        |
| Возраст, годы  | < 40              | <u>&gt;</u> 40      | _              | _                        |
| Исход предшествующей<br>беременности                 | Пузырный<br>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                 | <u>&gt;</u> 5  | _                        |
| Локализация метастазов                               | Легкие            | Селезенка,<br>почки | жкт            | Печень,<br>головной мозг |
| Количество метастазов                                | _                 | 1—4                 | 5—8            | <u>&gt;</u> 8            |
| Предшествующая химиотерапия                          | _                 | _                   | 1 препарат     | 2 препарата и<br>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 BO3/FIGO 6 и менее проводят монохимиотерапию метотрексатом с Лейковорином
- При сумме баллов по шкале BO3/FIGO 7 и более проводят полихимиотерапию по схеме EMA-CO (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)

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