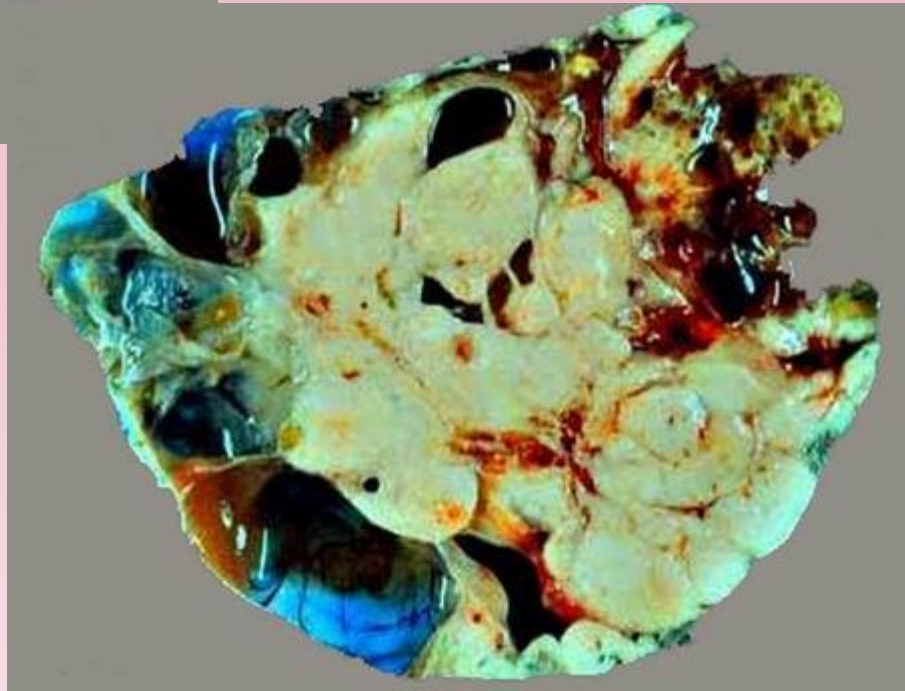
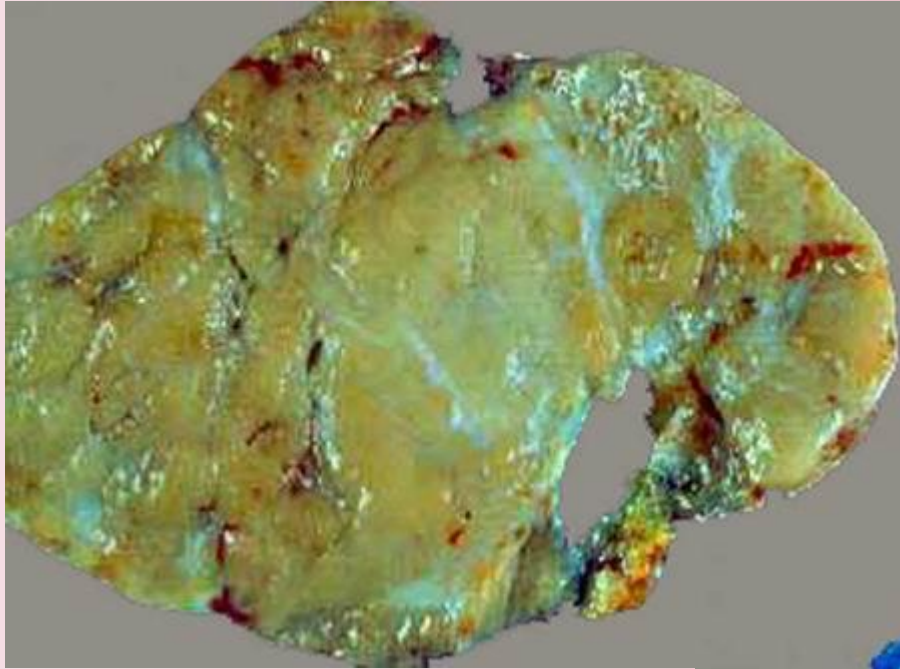


# ОПУХОЛИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

- ◎ **В структуре онкологической заболеваемости у женщин - 1-е место занимают опухоли репродуктивной системы.**
- ◎ **Суммарная частота опухолей репродуктивной системы превышает 35%.**

# РАК ЯИЧНИКОВ



# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА РЯ

**Смертность от рака яичников (РЯ)  
превышает смертность от всех  
других опухолей половых органов  
вместе взятых.**

# ЭТИОЛОГИЯ РЯ

**Этиология рака яичников  
до настоящего времени  
неизвестна.**

*Основные теоретические предпосылки для  
возникновения РЯ:*

- ⊙ гормональная причины (**овуляторная теория**);
- ⊙ **генетические факторы** (наследственная предрасположенность; раковые синдромы).

# ЭТИОЛОГИЯ РЯ

## Возраст.

Средний возраст в момент постановки диагноза - 61 год.

## Факторы риска.

- Риск развития рака яичников в течение жизни составляет 1 на 56.

### *Факторы риска, повышающие вероятность возникновения РЯ:*

- бесплодие;
- препараты для стимуляции овуляции (их приём в течение 1 года повышает риск в 2-3 раза);
- малое количество детей;
- жительницы индустриально развитых стран;
- наличие в анамнезе рака молочной железы (повышает риск в 2-4 раза).

# ЭТИОЛОГИЯ РЯ

## *Факторы риска, снижающие вероятность возникновения РЯ:*

- беременности и роды;
- большое количество детей;
- кормление грудью;
- хроническая ановуляция;
- пероральные контрацептивные препараты (ПКП).

# ЭТИОЛОГИЯ РЯ

## *Наследственные факторы.*

- В 5-10% случаев рак яичников представлен наследственным раковым синдромом (обычно семейные случаи рака молочной железы - яичников).
- Большинство случаев возникает в результате мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в герминативных клетках.
- В 93-95% РЯ является спорадическим, хотя роль генетических факторов в этиологии РЯ несомненна.

# МОРФОЛОГИЯ РЯ

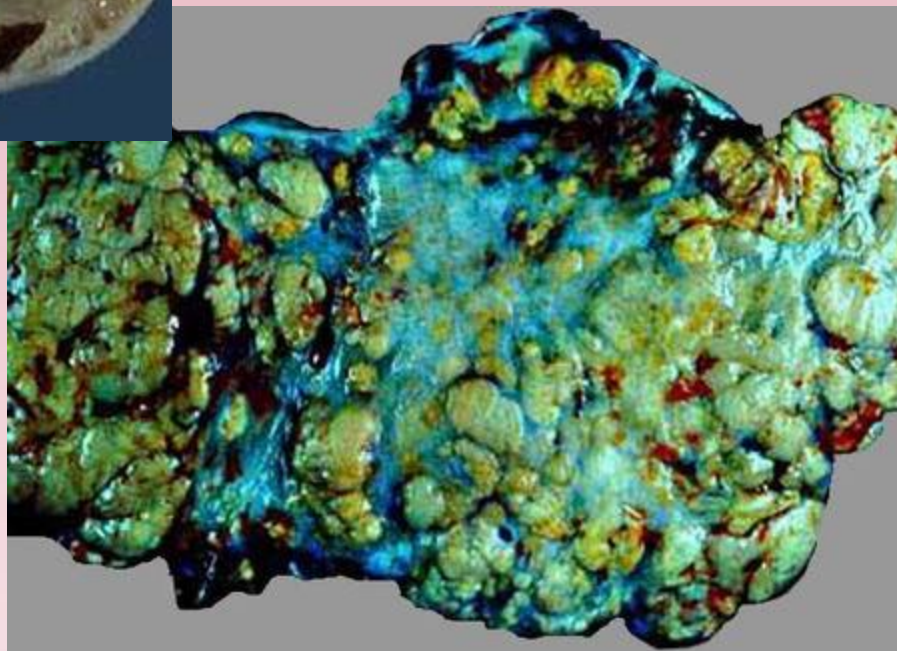
- **Источник эпителиальных опухолей** - кисты-включения.

Возникли в результате отшнурования инвагинированного покровного мезотелия с дифференцировкой клеток как в сторону трубного эпителия, так и в сторону эндоцервикального эпителия.

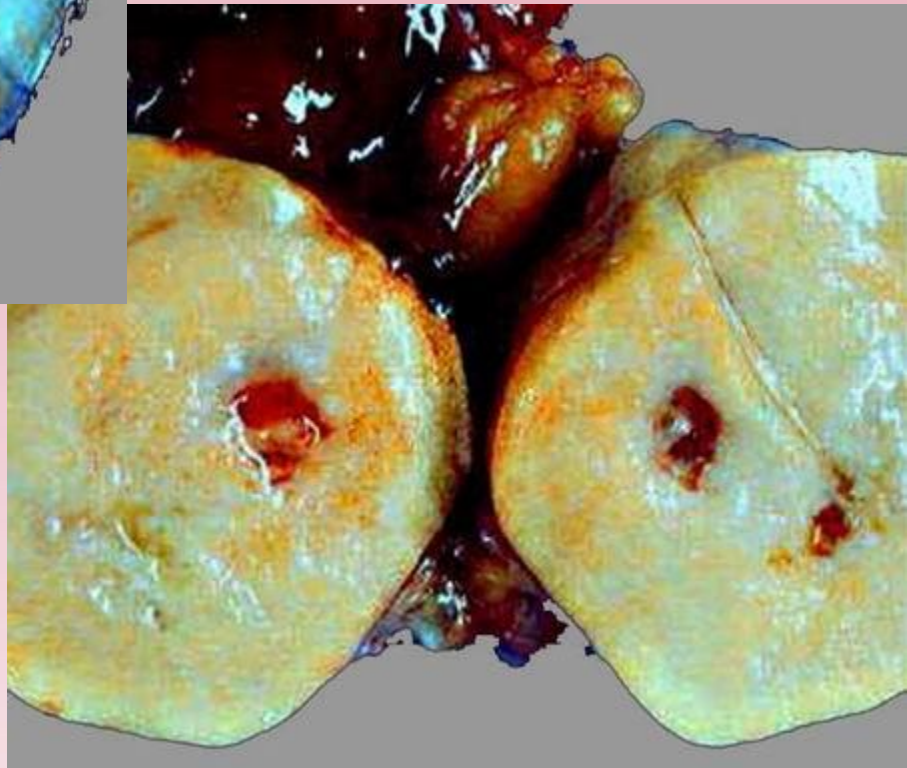
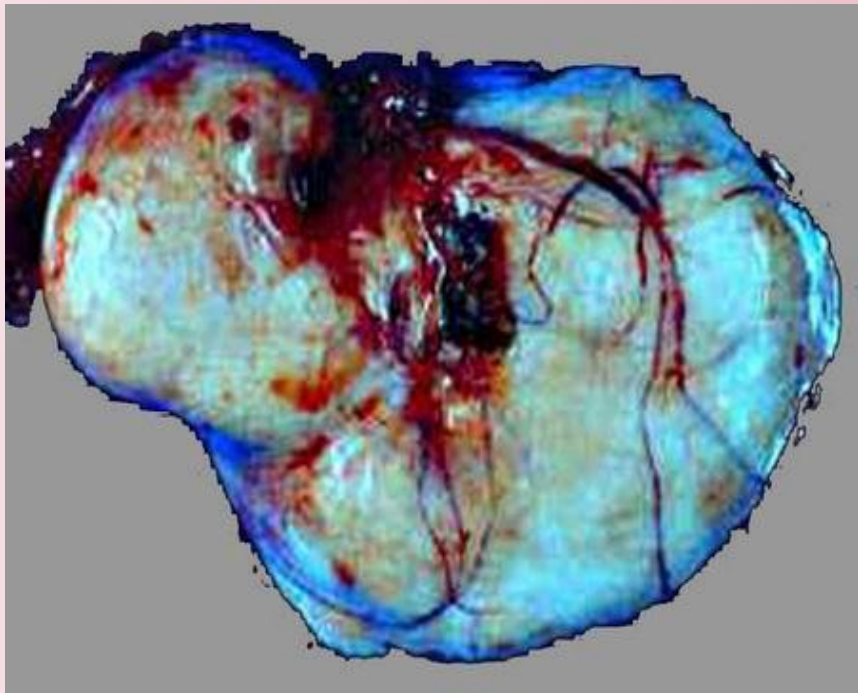
- **Герминогенные опухоли** возникают из зародышевых клеток.
- **Стромально-клеточные опухоли** возникают из мезенхимальных клеток.



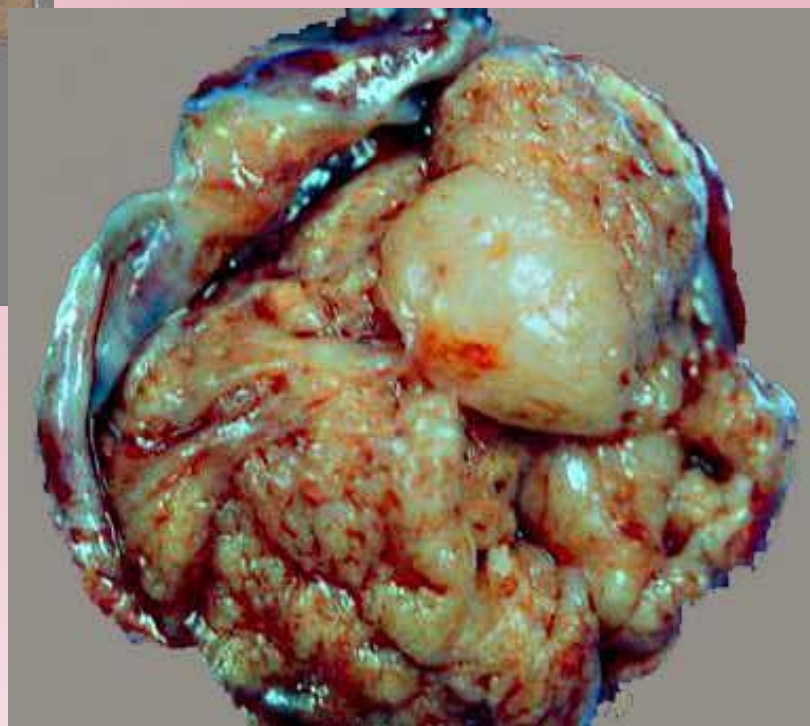
# МОРФОЛОГИЯ РЯ



# МОРФОЛОГИЯ РЯ



# МОРФОЛОГИЯ РЯ



# МОРФОЛОГИЯ РЯ

## **Особенность РЯ:**

- сложность визуализации начальных этапов бластомогенеза в яичниках;
- поздняя клиническая выявляемость их опухолевого поражения;
- как следствие, отсутствие знаний о морфологической семиотике раннего рака.

**Для сравнения:** с внедрением эндоскопических и цитологических методов детально изучены предраковые и ранние формы рака шейки матки, желудок, легкие и др. органов.

# ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА РЯ

- **Скрининг:** существующие диагностические методы не способствуют надёжному выявлению ранних стадий заболевания или уменьшению смертности, т.е. не отвечают критериям, предъявляемым к понятию «скрининг».

**Таким образом, скрининга рака яичника на современном этапе не существует.**

- **Лекарственная профилактика:** приём ПКП уменьшает вероятность развития рака яичников.
- **Хирургическая профилактика.** Женщина из группы высокого риска (носителям мутации генов BRCA1 и BRCA2) с профилактической целью можно провести двухстороннюю сальпингоовариэктомию. Однако это не уменьшает риск развития первичной карциномы брюшины.

# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РЯ (1)

- **Рак яичников на ранних стадиях обычно протекает бессимптомно.**
- На поздних стадиях - симптомы, связанные с механическим воздействием опухоли на окружающие ткани и смежные органы.
- Это неспецифические жалобы, часто выявляемые обычно ретроспективно:
  - дискомфорт в животе;
  - раннее чувство насыщения;
  - наличие тупых ноющих болей внизу живота и в подложечной области (постоянных или временно прекращающихся);
  - чувство растяжения живота;
  - увеличение размеров живота;
  - повышенная утомляемость;
  - слабость;
  - потливость;
  - похудание.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РЯ (2)

- ⦿ **В запущенных случаях:**
- ⦿ рак яичников нередко можно выявить при физикальном обследовании (неподвижное образование в полости малого таза, увеличение живота в результате асцита);
- ⦿ наблюдается затруднение дыхания (из-за скопления жидкости в плевральной полости);
- ⦿ олигоурия и запор (как следствие сдавления/прорастания опухолью).

# ДИАГНОСТИКА РЯ

- ◉ **Физикальное исследование - как правило, диагностика запущенных стадий РЯ.**
- ◉ При пальпации через переднюю брюшную стенку может пальпироваться опухоль, исходящая из малого таза и занимающая гипогастральную область и/или другие отделы брюшной полости.
- ◉ При пальпации живота может пальпироваться опухолевидно измененный большой сальник (из-за метастазов в него); могут пальпироваться метастазы в пупок; надключичную область; позадиматочное пространство.
- ◉ При бимануальном исследовании: одно- и/или двухсторонние опухолевидные образование в области придатков матки: плотные, малоподвижные, бугристые или с неровной поверхностью; неоднородной консистенции, часто превышающие 6-8 см в диаметре.



# ДИАГНОСТИКА РЯ

- *Ультразвуковое исследование (УЗИ)* - рутинный неинвазивный метод диагностики.
- **Обладает** высокой **точностью в диагностике** опухолей яичников **на поздних стадиях РЯ.**
- УЗИ органов малого таза:
  - позволяет заподозрить наличие опухоли на ранних стадиях.
  - не является методом скрининга РЯ на современном этапе.

# ДИАГНОСТИКА РЯ

- **Цитологический метод:** используется для подтверждения клинического диагноза.

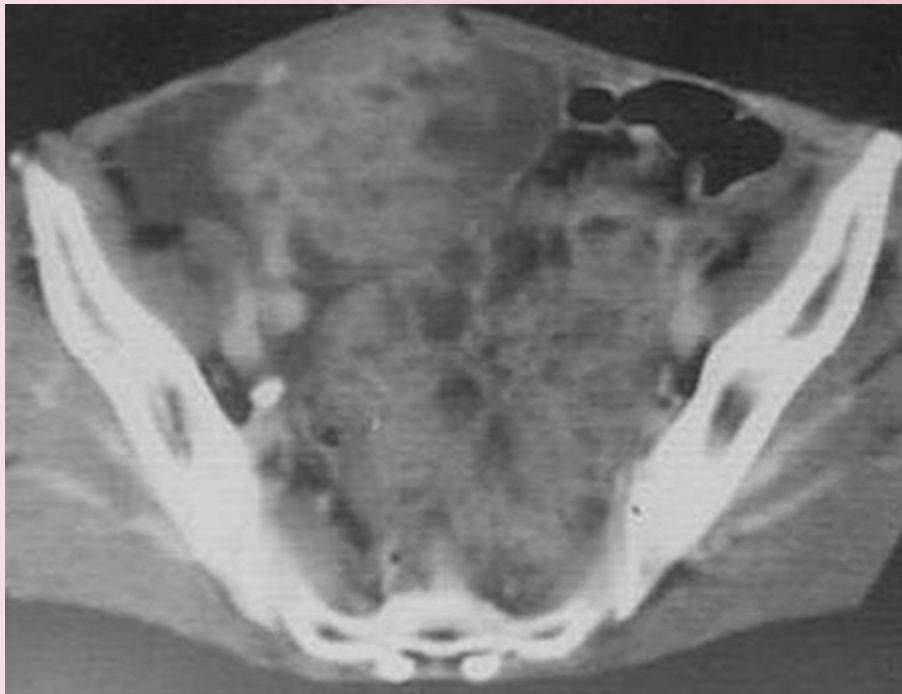
Материал для цитологического исследования:

- выпот брюшной и плевральной полостей;
- пунктаты из очагов опухоли.

# ДИАГНОСТИКА РЯ

- ◉ *Компьютерная томография* позволяет судить о характере новообразования в яичниках; о состоянии тканей и смежных органов; получить широкий спектр данных о характере патологического процесса. Можно использовать для планирования лечения в запущенных случаях рака яичника.
- ◉ *Магнитно-резонансная томография*: высокая тканевая контрастность; возможность получить срезы любой ориентации; определение анатомической формы и химического состава тканей.

# ДИАГНОСТИКА РЯ: КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ



# ДИАГНОСТИКА РЯ: КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ



## ***Молекулярно-биохимические методы диагностики:***

- Молекулярно-генетический.
- Выявление опухолевых маркеров иммунохимическими методами.

# ДИАГНОСТИКА РЯ

## Молекулярно-генетический метод.

- Ранний и постоянный признак малигнизации - нестабильность генома.
- Молекулярно-генетический метод основан на определении мутантных генов и их РНК-продуктов.
- Мутации генов приводят к синтезу аномальных белков, которые отсутствуют у взрослого человеческого организма.
- Чувствительность метода -  $10^{-15}$  -  $10^{-18}$  г.
- С помощью полимеразной цепной реакция (ПЦР) мутантных генов можно выявить опухоль на доклинической стадии (по теоретическим расчетам - размер опухолевого очага до  $0,01 \text{ см}^3$ ).

## Молекулярно-генетические маркеры:

- Онкогены.
- Антионкогены.
- Мутации в микросателлитных ДНК.
- Анализ сайтов метилирования в опухолевой ДНК.
  
- **Онкогены - это дефектные гены факторов положительной регуляции клеточного деления** (семейства *ras*- и *тус*-генов; семейства генов ростовых рецепторов; т.д.) **и генов антиапоптозных факторов** (особенно, *bcl-2*).



# ДИАГНОСТИКА РЯ

- Антионкогены (гены-супрессоры опухолевого роста) - это гены факторов отрицательной регуляции клеточного деления или гены факторов апоптоза. Дефект антионкогенов приводит к потере их противоопухолевой функции.
- Важный антионкоген p53 - ингибитор клеточного деления и ключевой фактор апоптоза.
- Мутации гена p53 встречаются более половины онкологических заболеваний.
- Такая же частота выявления мутации гена-супрессора опухолевого роста - гена белка p16.
- **Молекулярно-генетический анализ онкогенов ras, тус, bcl-2 и антионкогенов p53 и p16 позволяет выявить большинство опухолей человека.**

# ДИАГНОСТИКА РЯ

- Третий вид молекулярно-генетических онкомаркеров - **мутации в микросателлитных ДНК.**
- Четвертый вид молекулярно-генетических онкомаркеров - **анализ сайтов метилирования в опухолевой ДНК**, т.к. для опухолей характерно нарушение метилирования ДНК с изменением карты метилирования.
- Опухоли, как правило, имеют моноклональную природу.
- **Мутантные молекулы ДНК опухолевого происхождения могут быть выявлены даже в бесклеточной среде** (например, плазма крови). Это значительно облегчает раннюю диагностику опухолей.

# ДИАГНОСТИКА РЯ

**Выявление опухолевых маркеров иммунохимическими (иммуноферментными) методами.**

- Иммуноферментный анализ (ИФА) проводится стандартными диагностическими наборами.
- **Биохимические опухолевые маркеры** - большая группа факторов, обнаруживаемых в злокачественных и ассоциированных со злокачественным ростом клетках.

**Примеры биохимических опухолевых маркеров:**

- эмбриональные антигены;
- ростовые антигены;
- дифференцировочные антигены;
- ферменты;
- изоферменты.
- прочие биологические агенты.

# ДИАГНОСТИКА РЯ

## ***Требования к биохимическим маркерам:***

- ⦿ достаточная специфичность для данной опухоли;
- ⦿ по возможности, ассоциация с опухолью;
- ⦿ уровень маркера должен соответствовать массе (количеству) опухолевых клеток;
- ⦿ уровень маркера должен быть повышен в ранние стадии заболевания;
- ⦿ уровень маркера должен быть повышен при рецидивах заболевания.

# ДИАГНОСТИКА РЯ

## ***Особенности ИФ метода:***

- низкая чувствительность (в тысячи раз меньше молекулярно-генетических маркеров);
- диагностическое значение проявляется только при сформировавшихся опухолях;
- доступность данного метода (вплоть до ЦРБ);
- относительная техническая простота;
- экономически недорогой.

## ***Пути совершенствования ИФА:***

- совершенствование технологии ИФА;
- индивидуальный подход к диагностике опухолей различной локализации.

# ДИАГНОСТИКА РЯ

Для больных РЯ наиболее широко применяют определение:

- опухольассоциированного маркера СА-125 (Cancer Antigen 12,5);
- HE4 - ранний онкомаркер рака яичника.

Реже используют определение концентрации:

- альфа-фетопротейна (АФП);
- раково-эмбрионального антигена (РЭА).

# ДИАГНОСТИКА РЯ

## Повышение уровня СА-125 (норма - меньше 35 ЕД/мл):

- рак яичника;
- острый гепатит;
- панкреатит;
- перитонит;
- туберкулёз;
- выпоты различной этиологии;
- эндометриоз (у 25% наблюдений; у 11% больных эндометриозом происходит малигнизация);
- рак молочной железы (до 20%);
- рак тела матки (25%);
- рак предстательной железы (25%);
- легких (17%);
- желудка (15%);
- рака поджелудочной железы;
- рака толстого кишечника.

# ДИАГНОСТИКА РЯ

- Наиболее прогностически значимым является определение СА-125 для диагностики серозных опухолей (более 80%).
- Чувствительность СА-125 для муцинозного, эндометриоидного, светоклеточного - 30-60%.
- Чувствительность метода определения СА-125 - 75-90%.

## Показатели СА-125:

- прямо пропорциональны стадии заболевания;
- степени выраженности метастатического поражения брюшины, что связывают с нарушением целостности брюшины и усилением всасывания в опухолевых антигенов в системный кровоток.



# ДИАГНОСТИКА РЯ

## Средние значения СА-125:

- 1-стадия - 28,8 ЕД/мл;
- 2-я стадия - 183,2 ЕД/мл;
- 3-я и 4-я стадия - более 1000 ЕД/мл.

**Определение СА-125 необходимо для:** контроля эффективности лечения.

- Контроль уровня СА-125 после каждого курса химиотерапии: неуклонное снижение уровня свидетельствует об эффективности терапии.
- При отсутствии изменений или росте уровня СА-125 - неправильный диагноз (наиболее часто) или первичная резистентность опухоли.
- Определение концентрации СА125 (антигена рака яичников) в сыворотке крови особенно целесообразно у женщин в постменопаузе.

# ДИАГНОСТИКА РЯ

- ⊙ ***Лапароскопия:***
- ⊙ инвазивный метод диагностики;
- ⊙ позволяет установить локализацию патологического процесса;
- ⊙ характер опухолевого процесса;
- ⊙ произвести биопсию.
  
- ⊙ ***Лапаротомия - наиболее точный метод определения стадии РЯ.***

# ЛАПАРОСКОПИЯ: КАРЦИНОМАТОЗ БРЮШИНЫ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ



# МАКРОПРЕПАРАТЫ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКА



# ДИАГНОСТИКА РЯ

***Степень распространения РЯ (стадию болезни) устанавливают на основании:***

- ⊙ результатов клинического обследования;
- ⊙ результатов оперативного вмешательства;
- ⊙ гистологического изучения биоптатов, взятых во время операции из разных участков брюшной полости.

**КОНЦЕПЦИЯ: *правильное определение стадии РЯ - залог выбора оптимальной тактики лечения и повышения его эффективности.***

## ***Перспективы и современный уровень диагностики и лечения РЯ:***

- основаны на открытии опухольассоциированных антигенов и моноклональных антител.
- Со специфическим моноклональным антителом можно связать практически любой терапевтический агент (например, радиоактивный препарат).
- Моноклональное антитело связывается с местом продукции антигена, т.е. непосредственно в ткани злокачественного новообразования.
- При диагностике опухолей малого таза чувствительность метода составила 87%, специфичность - 50%; точность - 88%.

# КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

## I. Эпителиального происхождения (85-90%):

Из целомического эпителия:

- серозный (50-70%);
- муцинозный (10-15%);
- эндометриоидный (<5%);
- недифференцируемый (<5%)
- светлоклеточный (<5%).

Пограничные опухоли (10-15%).

## II. Герминогенные опухоли (5-7%).

Происходят из примитивных зародышевых клеток эмбриональных гонад:

- дисгерминома (3%);
- опухоль энтодермального синуса (<1%);
- эмбриональная карцинома (<1%);
- незрелая тератома (<1%);
- хориокарцинома (<1%).

## III. Из стромы полового тяжа (5-7%).

Гонадно/стромального происхождения:

- гранулёзочклеточные опухоли (3-4%);
- опухоли из клеток Сертоли-Лейдига (<1%).

*Вторичные (метастатические) опухоли:* метастазы злокачественных опухолей молочной железы; тела матки; желудка; толстой кишки.

# КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

Клинико-анатомическая классификация рака яичника по стадиям (TNM, 1997 г.)

- **Стадия T0:** опухоль отсутствует.
- **Стадия TX:** недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- **Стадия T1: опухоль ограничена яичниками.**
- **Стадия T1a:** опухоль не распространяется за пределы яичника, поражён один яичник, капсула интактна, на поверхности яичника раковые клетки отсутствуют.
- **Стадия T1b:** поражены оба яичника, капсула интактна, на поверхности яичника раковые клетки отсутствуют.
- **Стадия T1c:** поражён один или два яичника, сопровождается разрывом капсулы, наличием опухолевых разрастаний на поверхности яичника; наличием раковых клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости.
- **Стадия T2: Опухоль поражает один или два яичника с вовлечением органов и стенок малого таза.**
- **Стадия T2a:** Распространение (прямое прорастание) и/или метастазирование в матку и/или одну или обе маточные трубы.
- **Стадия T2b:** опухоль прорастает и/или распространяется имплантационным путём на другие органы и ткани малого таза (брюшину, стенки малого таза, широкую связку матки).
- **Стадия T2c:** органичена пределами малого таза (стадия 2a или 2b) с наличием раковых клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости.



# КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

- **Стадия Т3 и/или N1:** опухоль поражает один или оба яичника с микроскопически подтвержденными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах.
- **Стадия Т3а:** микроскопические метастазы на брюшине за пределами малого таза (в том числе, на покрытой брюшиной поверхности печени).
- **Стадия Т3б:** макроскопические метастазы на брюшине за пределами малого таза размерами до 2 см в наибольшем измерении.
- **Стадия Т3с и/или N1:** метастазы на брюшине за пределами малого таза более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах (параортальных, тазовых).
- **Стадия M1:** характеризуется наличием отдалённых метастазов (исключая внутрибрюшинные метастазы) - метастазы в надключичные лимфатические узлы или кожу; метастазы в паренхиму печени или селезёнки (не поверхностные метастазы); метастазы в паренхиму лёгких; выпот в плевральной полости, вызванный злокачественной опухолью (положительные результаты цитологического исследования).

# КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

## ***Особенности РЯ:***

- ◉ Различные классификации РЯ остаются условными.
- ◉ Стадию рака яичника определяют при хирургическом вмешательстве.
- ◉ Ранние стадии РЯ - 1-я и 2-я стадии.
- ◉ У 75% пациенток выявляют III-IV стадии заболевания.
- ◉ Возникают значительные трудности при определении распространённости процесса, особенно при ранних стадиях заболевания.
- ◉ При ранних стадиях почти у 30% больных имеются метастазы в забрюшинных лимфатических узлах различной локализации.
- ◉ При РЯ может наблюдаться метастазирование в костный мозг (до 30% больных с 1-3 стадией).

# КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

## **Особенности РЯ:**

- **Сложность обнаружения метастазирования РЯ обусловлена большим количеством лимфатических узлов:** например, парааортальная зона насчитывает 80-120 лимфатических узлов, при этом каждый из них может быть поражен микрометастазами. При этом эти пораженные узлы могут быть не изменены макроскопически: неувеличены; плотноэластической консистенции; свободно или относительно смещаемы.
- **Частота рецидивов при 1-2 стадии РЯ - до 23%;** зависит от гистологической формы опухоли - от 10% рецидивов при муцинозном РЯ до 53% при мезонефроидном.

## Основные принципы лечения - хирургическое определение стадии опухоли

- цитологическое исследование перитонеальной жидкости,
- ревизия брюшной полости,
- тотальная трансабдоминальная гистерэктомия,
- двухсторонняя сальпингоовариэктомия,
- биопсия или мазок-отпечаток с диафрагмы,
- оментэктомия,
- селективная тазовая и парааортальная лимфаденэктомия,
- максимальное уничтожение клеток опухоли.

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

## Цели оперативного вмешательства:

- ⦿ постановка окончательного диагноза,
- ⦿ точное определение стадии заболевания,
- ⦿ максимальное удаление опухоли.

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

**Для лечения РЯ применяют три метода:**

- ◎ хирургический,
- ◎ лекарственный,
- ◎ лучевой.

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

## Хирургический метод - основной метод лечения РЯ.

Используется в качестве:

- самостоятельного метода лечения;
- этап комплексного лечения.

При хирургическом лечении РЯ нужно выбирать только нижнесрединную лапаротомию.

- При РЯ стандартный объём хирургического вмешательства: **экстирпация матки с придатками и удаление большого сальника (т.е. оментэктомия).**

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

- **Радикальность операции определяется по размерам остаточной опухоли.**
- **Оптимальная циторедуктивная операция** - остаточная опухоль отсутствует, но уровень СА-125 остаётся повышенным, иногда наблюдается асцит или плеврит.
- **Субоптимальная** - остаточная опухоль до 2 см в наибольшем измерении или мелкая диссеминация по брюшине.
- **Неоптимальная операция** - остаточная опухоль более 2 см.
- **Расширенные циторедуктивные операции** - к стандартному хирургическому лечению добавляется удаление лимфатических узлов (лимфаденэктомии): подвздошных, парааортальных, при необходимости - паховых.
- **Комбинированные операции** - сочетание с операциями на смежных органах, которые поражены опухолевым процессом.



# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

- **Расширенные циторедуктивные операции** - к стандартному хирургическому лечению добавляется удаление лимфатических узлов (лимфаденэктомии): подвздошных, парааортальных, при необходимости - паховых.

## *Показание к расширенным операциям:*

- Наличие метастатических забрюшинных узлов (по результатам пальпации интраоперационно; по результатам УЗИ или КТГ).
- Отсутствие видимой опухоли в брюшной полости после операции стандартного объёма.
- **Частота выполнения оптимальной операции достигает 50%.**

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

- **Комбинированные операции** - сочетание с операциями на смежных органах, которые поражены опухолевым процессом.

## *Показания к комбинированным операциям:*

- резектабельность опухоли при поражении соседних органов;
- наличие остаточной опухоли, влияющей на нормальную функцию соседних органов, которую невозможно удалить без резекции этих органов.

Примеры комбинированных операций: резекция части кишечника (74%); мочевыводящих путей (15%); печени (5%); удаление селезёнки (5%).

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

- Лечебная тактика при ранних стадиях  
строго индивидуальна и сопряжена с риском  
прогрессирования опухолевого процесса.

Органосохраняющие операции должны проводиться в  
НИИ онкологии (г. Киев):

- при письменном подтверждении желания пациентки;
- тщательном морфологическом исследовании другого яичника, брюшины, большого сальника с определением степени дифференцировки, пролиферативного потенциала и других биологических параметров опухоли.

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

## Хирургическое лечение при пограничных опухолях.

- У 90% больных с пограничными опухолями выявляют 1-ю стадию.

При лапаротомии выполняют:

- резекцию яичника или одностороннюю овариоэктомию (аднексэктомию);
- обязательна биопсия второго яичника;
- обязательно удаление большого сальника (оментэктомия).
  
- При 2-3-й стадиях пограничных опухолей производят экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника.
- При подтвержденной пограничной опухоли яичников послеоперационная химиотерапия не проводится.

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

## **Злокачественные опухоли.**

**Высокодифференцированные опухоли T1a-T1b, выполняют:**

- экстирпацию матки с придатками,
- удаление большого сальника,
- биопсию брюшины (не менее 10 образцов), особенно брюшина области малого таза и поддиафрагмальной области;
- смывы из брюшной полости.
- после операции - адъювантная монокимиотерапия цисплатином или комбинациями CAP, CP (не менее 6 курсов).
- Вопрос об **органосохраняющей операции может быть решен только при высокодифференцированной серозной опухоли** с проведением односторонней аднексэктомией, биопсией другого яичника, резекцией большого сальника, ревизией забрюшинных лимфатических узлов.

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

**Всем больным с умеренно и низко дифференцированными злокачественными опухолями (стадия 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2,с) показана:**

- ⊙ экстирпация матки с придатками,
  - ⊙ удаление большого сальника
  - ⊙ последующая полихимиотерапия по схемам РТ, СР и САР (не менее 6 курсов).
- 
- ⊙ РТ - паклитаксел (таксол) 135-175 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75-100 мг/м<sup>2</sup>
  - ⊙ СР - цисплатин 75-100 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфан 600-750 мг/м<sup>2</sup>
  - ⊙ САР - карбоплатин АУС 5-7 + циклофосфан 600-750 мг/м<sup>2</sup>

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

- При распространенном раке (3-4 стадии) тактика «операция + химиотерапия» значительно повышает выживаемость, по сравнению с больными, которым на первом этапе было назначено лекарственное лечение.
- При раке 3-й стадии оптимально проведение циторедуктивной операции с полным или максимальным удалением опухоли.
- При 4-й стадии (по FIGO) можно лечить как при 3-й стадии при:
  - наличии только плеврального выпота;
  - метастазами в надключичных лимфатических узлах;
  - единичными кожными метастазами.

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

- Нецелесообразно данное оперативное лечение при наличии метастазов в печени и в легких.
- **Альтернатива** хирургическому лечению при 4-й стадии или при возможных технических сложностях во время операции - **неoadьювантная терапия.**



# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

## Химиотерапия при РЯ

*Химиотерапия используется:*

- **неадъювантная цель** - применение химиопрепаратов перед хирургическим лечением.
- **неoadъювантная терапия** - применение вместо оперативного лечения при распространенных формах рака.
- **адъювантная терапия** - лечебная и профилактическая цель после оперативного лечения.

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

## *Схематическое представление о тактике химиотерапевтического лечения РЯ:*

- **Циторедуктивная операция или неоадьювантная терапия** (если больной не может быть выполнена операция).
- **Первая линия химиотерапии** - 6 циклов (карбоплатин/цисплатин + циклофосфан или паклитаксел/доцетаксел + цисплатин/карбоплатин).
- **При полной ремиссии** - мониторинг с клинико-инструментальным обследованием:
  - осмотр гинеколога;
  - УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства;
  - определение уровня СА-125 с периодичностью 1 раз в 3 месяца на протяжении 2-х лет.

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

## *Схематическое представление о тактике химиотерапевтического лечения РЯ:*

- **При диагностике планиторезистентных (-рефрактерных) опухолей** переход ко второй линии химиотерапии (нет эффекта от первой линии химиотерапии; рецидив опухоли меньше чем через 6 месяцев после первой линии химиотерапии).
- **При диагностике платиночувствительных опухолей** (рецидив заболевания более чем через 6 месяцев после проведения первой линии химиотерапии) - провести повторное лечение по схеме первой линии с попыткой достижения полной ремиссии.
- **При повышении уровня СА-125 попытаться верифицировать рецидив заболевания** (УЗИ, лапароскопия, пункция брюшной полости через задний свод влагалища для получения материала для цитологического исследования). При отсутствии других признаков рецидива РЯ, кроме повышения уровня СА-125, показано проведение химиотерапии.

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

## Препараты первой линии химиотерапии:

- препараты платины (цисплатин; карбоплатин);
- таксаны (паклитаксел (таксол); доцетаксел (таксотер)).

## Препараты второй линии:

- таксаны (если не использовались при первой линии; в монорежиме после их применения в комбинации с платиной на первой линии);
  - оксалиплатин (элоксантин);
  - гемцитабин (гемзар);
  - гексален;
  - топотекан (гикамтин).
- **Химиотерапию препаратами платины рекомендуют всем больным с раком яичников стадии Ic и выше.** Если признаки прогрессирования заболевания отсутствуют, проводят шесть курсов терапии карбоплатином и паклитекселом.

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

**Основной задачей первого комбинированного этапа** - достижение полной клинической ремиссии (возможно у 50-60% пациенток).

- Оценка эффективности лечения должна проводиться после каждых 2-3 курсов химиотерапии.

**Замена схемы химиотерапии проводится:**

- при отсутствии повышения эффективности лечения;
- при отсутствии стабилизации опухолевого процесса;
- при прогрессировании опухолевого процесса во время лечения;
- при коротком промежутке без прогрессирования или рецидива (менее 6 месяцев).

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

## Адъювантная терапия.

- **Адъювантная терапия не проводится только при раке яичников T1a с гистологическим типом опухоли серозная, муцинозная, эндометриоидная цистаденокарцинома с высокой степенью дифференцировки и диплоидности.** Необходимо диспансерное наблюдение 1 раз в 2 месяца (определение концентрации онкомаркеров; проведение УЗИ).
- **Во всех остальных случаях РЯ - химиотерапия является обязательным компонентом лечения РЯ.**

## Наблюдение в процессе химиотерапии РЯ.

- Для контроля за эффективностью лечения используют УЗИ и определение концентрации СА-125 в сыворотке крови.
- Проведение вторичной контрольной лапаротомии после химиотерапии не улучшает прогноз.

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

## Рецидивы РЯ:

- возникают большинства больных РЯ;
- терапия рецидивов РЯ сложна и малоэффективна;
- при 1-2 стадиях частота рецидивов достигает 30%;
- при 3-4 стадиях частота рецидивов достигает 80-90%.

**Длительность субклинического течения рецидива до его клинической манифестации** (например, диагностика при УЗИ) зависит:

- от времени увеличения опухоли в 2 раза, что выражается приростом СА-125 в единицу времени;
- от значения СА-125 в момент времени, от которого производится отсчет.



# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

- При уровне СА-125 менее 17,5 ЕД/мл и приросте за месяц менее 20% - не наблюдали рецидива в течение 6 месяцев. При превышении хотя бы одного параметра рецидивы обнаруживали через 2-6 месяцев.
- Чувствительность метода определения СА-125 для диагностики рецидива заболевания достигает 97%.
- **Важно помнить:** при первичной диагностике опухоли яичника уровень СА-125 может не превышать физиологических значений, а его повышение отмечается при рецидиве заболевания.

Данный факт необходимо учитывать для дообследования больной с РЯ и для своевременного выявления рецидива заболевания, для повышения эффективности лечения.

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

- При прогрессировании заболевания на фоне химиотерапии или возникновении рецидива в течение 6 месяцев необходимо тщательное повторное обследование.
- Если рецидив возникает через 12 месяцев и более после клинической ремиссии у больной с хорошим первоначальным результатом - достаточно эффективны повторное удаление опухоли и химиотерапия препаратами платины.

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

## Паллиативное лечение.

- **Паллиативное лечение** (лечение, направленное на **уменьшение страданий больной, но не на ликвидацию заболевания**) - важнейший компонент ухода за больными в претерминальной стадии.
- Несмотря на инвазивное лечение (хирургическую резекцию) и адъювантную терапию, **большинство больных умирают в течение последующих нескольких лет** от:
  - **непроходимости тонкой кишки;**
  - **нарушений питания, связанных с внутрибрюшинной опухолью.**

# ЛЕЧЕНИЕ РЯ

## Прогностические факторы.

- Наиболее важный прогностический фактор - хирургическая стадия заболевания.

## Другие прогностические факторы:

- объём остаточной опухоли после операции;
- выраженность асцита;
- возраст больной;
- клиническая эффективность лечения.

## Общая пятилетняя выживаемость при раке яичников:

- I стадия - 75-95%;
- II стадия - 45-65%;
- III стадия - 20-40%;
- IV стадия - 10-15%.

# КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТЕЛА МАТКИ

Подразделяют на: 1) воспалительные; 2) гиперпластические; 3) опухолевые.

## Воспалительные:

- эндометрит:
- а) неспецифический;
- б) специфический (туберкулёз, реже сифилис)
- по течению: острый и хронический.

## Гиперпластические:

- а) различные формы гиперплазии эндометрия;
- б) полипы;
- в) эндометриоз.

## Опухоли тела матки возникают:

- а) из эпителия эндометрия;
- б) из стромы эндометрия;
- в) из миометрия;
- г) из соединительнотканых элементов;
- д) из мезенхимальных элементов;
- е) из элементов хориона.

Выделяют доброкачественные, предопухолевые и злокачественные состояния.

Некоторые авторы выделяют фоновые процессы:

- 1) воспалительные;
- 2) гиперпластические (доброкачественные) состояния эндометрия.

# КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТЕЛА МАТКИ

## КЛАССИФИКАЦИЯ ПОРАЖЕНИЙ ТЕЛА МАТКИ (ВОЗ, №13, 1975)

- I. Эпителиальные опухоли и связанные поражения
  - A. Доброкачественные
    1. Эндометриальный полип
  2. Эндометриальная гиперплазия
    - Б. Атипическая гиперплазия эндометрия
    - В. Злокачественные
      1. Аденокарцинома
      2. Светлоклеточная (мезонефроидная) аденокарцинома
      3. Плоскоклеточный рак
      4. Железисто-плоскоклеточный (муко-эпидермоидный) рак (аденоакантома)
      5. Недифференцированный рак
- II. Неэпителиальные опухоли
  - A. Доброкачественные
    1. Лейомиома (фибромиома)
  - Б. Злокачественные
    1. Лейомиосаркома
    2. Эндометриальная стромальная саркома

# КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТЕЛА МАТКИ

## КЛАССИФИКАЦИЯ ПОРАЖЕНИЙ ТЕЛА МАТКИ (ВОЗ, №13, 1975)

### III. Смешанные опухоли

#### A. Доброкачественные опухоли

##### 1. Аденоматоидная опухоль

#### B. Злокачественные

##### 1. Мюллеровская смешанная опухоль

###### а) карциносаркома

###### б) мезодермальная смешанная опухоль

### IV. Вторичные опухоли

### V. Неклассифицируемые опухоли

### VI. Трофобластическая болезнь

#### A. Синцитиальный эндометрит

#### B. Пузырный занос

#### B. Инвазивный пузырный занос (деструктирующая хорионадеома)

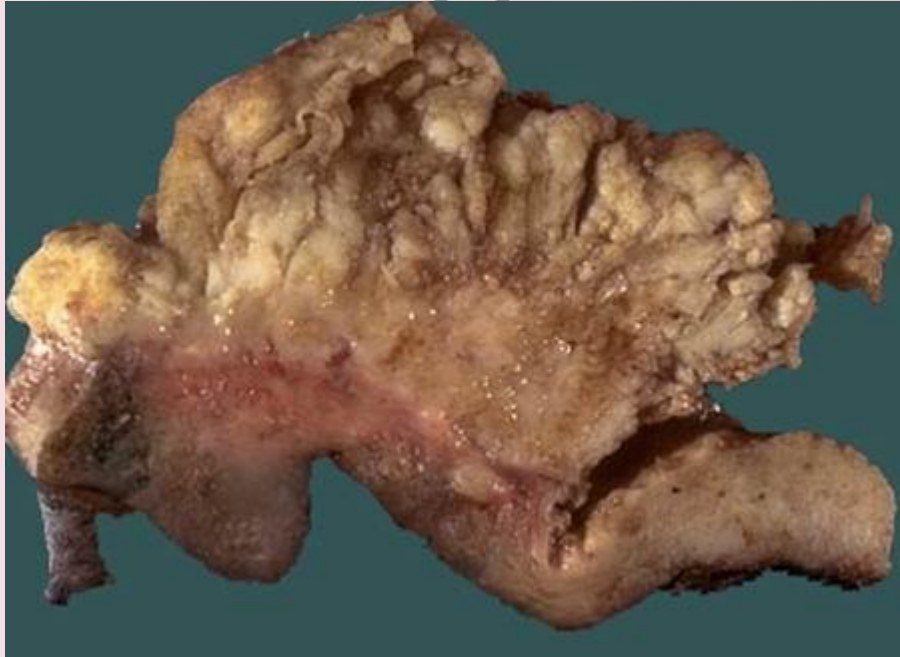
#### Г. Хорионкарцинома

### VII. Опухольеподобные изменения

#### A. Плоскоклеточная метаплазия

#### B. Аденомиоз (внутренний эндометриоз)

# РАК ЭНДОМЕТРИЯ





# РАК ЭНДОМЕТРИЯ

## Эпидемиология и факторы риска рака эндометрия (рака тела матки)

### Рак эндометрия (РЭ):

- наиболее частое гинекологическое злокачественное новообразование;
- наиболее эффективно излечивающееся гинекологическое злокачественное новообразование;
- составляет 9% от всех раковых опухолей у женщин;
- заболеваемость раком эндометрия прогрессивно увеличивается;
- ежегодно в США выявляют 34 тысячи новых случаев, 6 тысяч женщин умирает.

### Возраст.

Рак тела матки наблюдается чаще у женщин старше 50 лет. Средний возраст в момент постановки диагноза - 60 лет.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

## Факторы риска.

- В США у 2% женщин в течение жизни развивается рак эндометрия.
- Любые факторы, способствующие избытку эстрогенов при недостатке прогестерона (ожирение, раннее менархе, поздняя менопауза, отсутствие родов в анамнезе, хроническая ановуляция, синдром поликистозных яичников, приём эстрогенов или тамоксифена), повышают риск развития рака эндометрия.
- Возникновению рака предшествуют предраковые процессы: гиперплазия эндометрия; полипы эндометрия.

Экзогенные эстрогены. Между пероральным применением эстрогенов и раком эндометрия существует значительная корреляция, если терапию эстрогенами проводят без дополнительного назначения прогестерона.

## Ожирение.

- У женщин с массой, превышающей норму на 10-25 кг, риск развития рака эндометрия в 3 раза больше чем при нормальной массе тела.
- У женщин, чья масса превышает норму более чем на 25 кг, риск заболевания в 9 раз больше.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

## Хроническая ановуляция или поликистоз яичников.

- Гормонально активные опухоли яичников, секретирующие эстрогены, в 25% случаев сопровождаются раком эндометрия.
- Превращение в периферической жировой ткани яичникового или надпочечникового андростендиона (андрогенного предшественника эстрогенов) в эстрон (слабый эстроген) нарушает нормальную циклическую функцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.
- В результате прекращаются овуляция и последующая секреция прогестерона - мощного антиэстрогенного гормона.
- Происходит хроническая, ничем не ослабленная стимуляция эндометрия эстроном, ведущая к гиперплазии (предопухоловое поражение) и раку эндометрия.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Факторы, уменьшающие концентрацию эстрогенов или повышающие содержание прогестерона (ПКП, большое количество родов, беременность), **снижают риск.**

## Наследственные факторы.

- Рак эндометрия - наиболее частая внекишечная форма рака у женщин с наследственным неполипозным колоректальным раковым синдромом (Линча тип II).
- У женщины с раком молочной железы или яичников риск развития рака эндометрия также выше, чем в популяции.

# ПРОФИЛАКТИКА И ДИАГНОСТИКА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

**Скрининг.** Регулярную биопсию эндометрия не рекомендуют, даже при приёме тамоксифена. Ежегодные исследования Пап-мазков не способствуют выявлению рака эндометрия.

## **Лекарственная профилактика.**

- Приём ПКП уменьшает риск развития рака эндометрия.
- Своевременное лечение гиперплазии эндометрия обычно позволяет предотвратить развитие рака.

# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

- **Рак эндометрия обычно удаётся диагностировать на ранних стадиях**, так как в 90% случаев возникают патологические кровотечения из половых путей.
- При возникновении межменструальных или выраженных продолжительных менструальных кровотечений у женщин в пременопаузе и при любых кровотечениях в постменопаузе необходимо тщательное обследование.
- Выделяют **гормонозависимый** и **автономный** патогенетические варианты.

# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

## Гормонозависимый (60-70%):

- Характеризуется разнообразными проявлениями хронической ановуляции:
  - ановуляторные маточные кровотечения,
  - бесплодие,
  - позднее наступление менопаузы,
  - сопровождается гиперплазией тека-ткани яичников
  - сочетание с феминизирующими опухолями яичников;
  - сочетание с синдромом поликистозных яичников (синдромом Штейна-Левинталя);
  - миомой матки;
  - гиперпластическими процессами вокруг полипов или вокруг очагов рака, атипической гиперплазии.
  
- Сочетается нарушениями жирового и углеводного обмена  
Обменные нарушения проявляются в виде ожирения, сахарного диабета, гиперлипидемии, гипертонической болезни.

# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

## Гормонозависимый (60-70%):

- Кольпоцитологический тип мазка - эстрогенный.
- Длительность клинических симптомов продолжительная.
- Высокая степень дифференцировка (1-я, 2-я).
- Глубина инвазии - поверхностная.
- Невысокие потенции к лимфогенному метастазированию.
- Высокая чувствительность к прогестагенам.
- Первично множественные опухоли - характерны (яичники, молочная железа, толстая кишка).
- Прогноз - благоприятный.



# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

## Автономный патогенетический вариант рака эндометрия (30-40%):

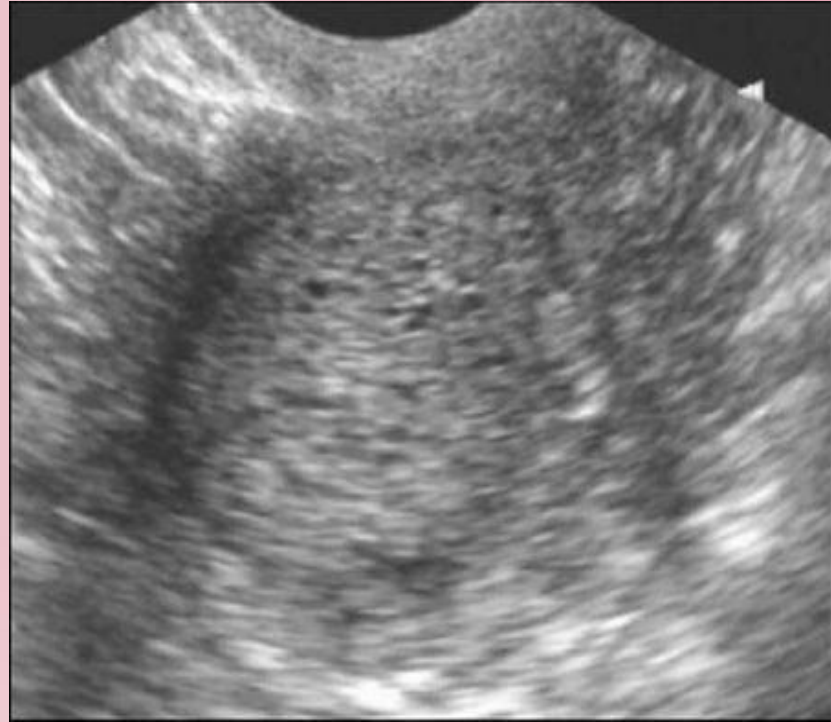
- Указанные выше эндокринно-обменные нарушения выражены нечетко или отсутствуют;
- Характерно сочетание фиброза стромы яичников и атрофии эндометрия, на фоне которого возникают полипы, атипическая гиперплазия и рак эндометрия.
- Кольпоцитологический тип мазка - атрофический.
- Длительность клинических симптомов короткая.
- Низкая степень дифференцировка (3-я).
- Глубина инвазии - глубокая.
- Высокие потенции к лимфогенному метастазированию.
- Низкая чувствительность к прогестагенам.
- Первично множественные опухоли - не характерны.
- Прогноз - сомнительный.

# ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

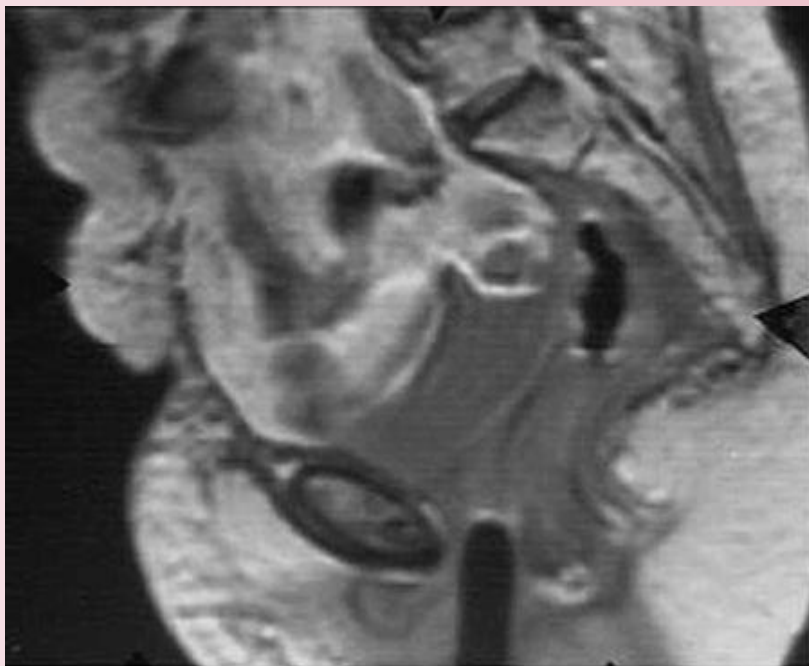
## Программа базового обследования включает:

- влагалищное исследование,
- Пап-мазок (мазок на атипические клетки),
- аспирационную биопсию эндометрия;
- кольпоцитологическое исследование;
- трансвагинальное УЗИ независимо от дня менструального цикла.

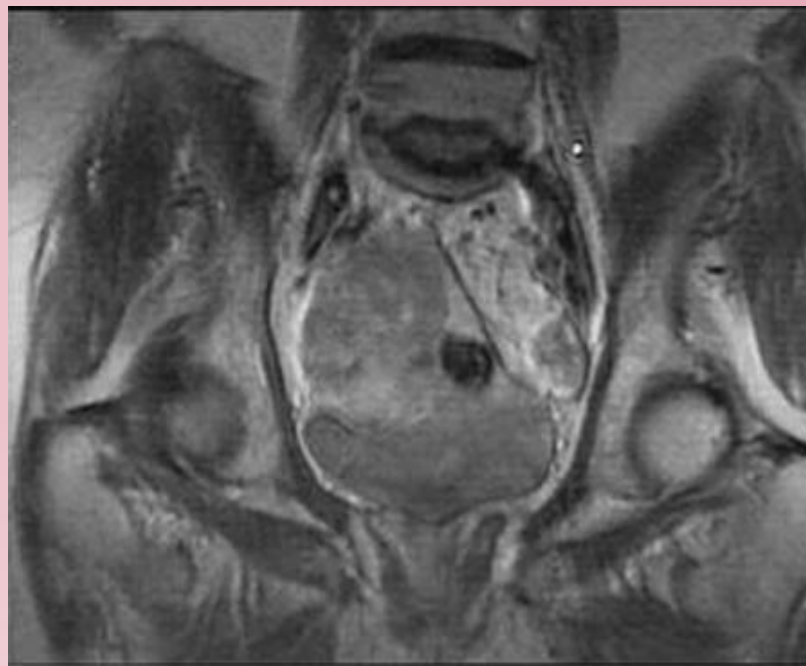
# УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ



# ДИАГНОСТИКА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ



Компьютерная томография

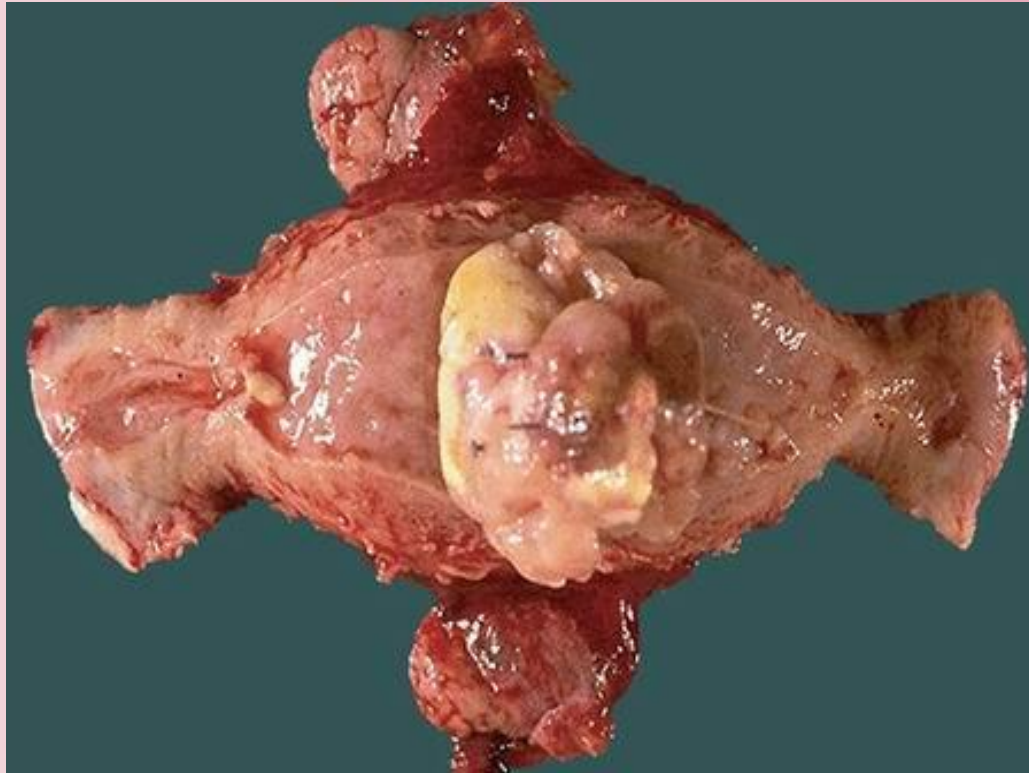


Магнито-резонансная  
томография

# ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

- **Окончательный диагноз устанавливают только на основании результатов гистологического исследования эндометрия, полученного при биопсии (раздельное выскабливание слизистой матки или гистероскопия).**
- Аспирационная биопсия не является операцией выбора для установления окончательного диагноза, хотя частота диагностики рака эндометрия при данной методике высокая: 80-100%.

# МАКРОПРЕПАРАТ: РАК ЭНДОМЕТРИЯ



# ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

## Дополнительно:

- УЗИ почек;
- экскреторная урография;
- цистоскопия;
- хромоцистоскопия;
- ректороманоскопия;
- эндоскопическое и/или рентгенологическое исследование толстой кишки;
- маммография или УЗИ молочных желез;
- УЗИ печени;
- рентгенография грудной клетки;
- определение рецепторов прогестостерона и эстрадиола в эндометрии;
- изотопная лимфография;
- радиоизотопная ренография;
- изотопное сканирование печени и костей;
- рентгенография костей (по показаниям);
- рентгеноконтрастная лимфография (по показаниям).

# ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

- Рак тела матки представляет собой экзофитные разрастания, имеющие вид цветной капусты или полипа на широком основании (экзофитный рост).
- В некоторых случаях опухоль занимает всю полость матки, подвергается распаду и изъязвляется.
- **Эндофитный рост наблюдается редко.**
- Развивается рак из поверхностного цилиндрического эпителия или из эпителия желез и имеет строение аденокарциномы, которая может быть высоко-, умеренно- или низкодифференцированной.
- Иногда находят недифференцированный рак тела матки.
- Метастазы при раке тела матки наблюдаются, прежде всего, в лимфатических узлах малого таза.
- Гематогенные метастазы встречаются редко.



# ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

- **Наиболее частый гистологический тип рака эндометрия - аденокарцинома (80%).**
- Реже диагностируют железисто-плоскоклеточную (7%), светлоклеточную (6%), папиллярную серозную (5%) и секреторную (2%) карциному матки.
- Гистологическая классификация основана на строении опухоли и отражает количество нежелезистых (солидных) компонентов.
- Классы 1 (высокодифференцированная), 2 (умеренно дифференцированная) и 3 (слабо дифференцированная) соответствуют содержанию солидных элементов менее 5%, 6-50% и более 50%, соответственно.

# ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

**Рак эндометрия распространяется несколькими путями:**

- **лимфатическая диссеминация:** тазовые или парааортальные лимфатические узлы; метастазы во влагалище.
- **гематогенная диссеминация:** лёгкие, печень, головной мозг, влагалище, кости. (отдалённые метастазы)
- **прямое распространение на смежные органы:** миометрий, серозный покров матки, шейка матки, маточные трубы, влагалище. (распространение на шейку матки может привести к её стенозу и пиометре)
- **транстубарный пассаж эксфолиативных клеток:** поражение яичников; внутрибрюшинные метастазы; асцит.

# ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ ОПУХОЛИ

- **Стадия I:** опухоль ограничена телом матки
- Стадия Ia: опухоль ограничена эндометрием.
- Стадия Ib: инвазия на глубину менее половины толщины миометрия.
- Стадия Ic: инвазия на глубину более половины толщины миометрия.
- **Стадия II:** вовлечение шейки и тела матки, не выходит за пределы матки
- Стадия IIa: распространение на шейку матки с поражением только железистых клеток канала шейки матки (без поражения её стромы)
- Стадия IIb: распространение на шейку матки с поражением её стромы

# ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ ОПУХОЛИ

- **Стадия III:** рост опухоли ограничен пределами малого таза
- Стадия IIIa: опухоль поражает серозную оболочку матки, и/или метастазы в яичники, и/или в маточные трубы, и/или получают положительный результат цитологического исследования в смывах из брюшной полости или в асцитической жидкости.
- IIIb: опухоль распространяется на влагалище (прямое или метастазы).
- IIIcN1: метастазы в тазовых и/или поясничных лимфатических узлах (парааортальные и тазовые лимфатические узлы; распространение на забрюшинные лимфатические узлы).
- **Стадия IV:** опухоль выходит за пределы малого таза или распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки.
- Стадия IVa: инвазия опухоли в мочевой пузырь и/или слизистую оболочку кишечника (прямой кишки).
- Стадия IVb M1: отдалённые метастазы, в том числе в пределах брюшной полости и/или паховые лимфатические узлы.
- **Наличие буллёзного отёка мочевого пузыря или прямой кишки не даёт оснований для установления IV стадии.**
- **В 75% случаев выявляют 1-ю стадию заболевания.**

# ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

## Основное лечение:

- 1-я стадия - **экстирпация матки с придатками (при G1);** модификация расширенной экстирпации матки с придатками и лимфатическими узлами таза (G2, 3).
- 2-я стадия - **расширенная (радикальная) экстирпация матки с придатками, верхней третью влагалища и лимфатическими узлами по методу Вертгейма; с биопсией парааортальных узлов.** При невозможности - лучевая терапия.

*Второй подход к лечению 2-й стадии:* наружная и внутрисполостная лучевая терапия с проведением через 4 недели тотальной абдоминальной гистерэктомии и придатками.

- 3-я стадия - то же с последующей адъювантной лучевой терапией.
- 4-я стадия - по индивидуальному плану, зачастую лучевая терапия; затем при необходимости - лучевая терапия. Хирургическое лечение не является методом выбора.

# ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

- При отсутствии прямых противопоказаний желательно хирургическое или комбинированное (с лучевой терапией). Эффективность выше (на 20-30%), чем при сочетанной лучевой терапии.

## Новые данные:

- тотальная трансабдоминальная гистерэктомия, двусторонняя сальпингоовариэктомия и полное хирургическое определение стадии опухоли (цитологическое исследование перитонеальной жидкости, ревизия органов брюшной полости, биопсия сальника, селективная тазовая и парааортальная лимфаденэктомию).
- Лучевую терапию в качестве основного метода лечения проводят женщинам с неприемлемо высоким риском оперативного вмешательства, но вероятность благоприятного исхода при этом уменьшается на 10-15%.

# ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

## Адъювантная терапия:

- внешняя лучевая терапия и/или брахитерапия (внутриполосная, внутритканевая) могут снизить частоту рецидива у женщин из группы высокого риска (при глубокой инвазии в миометрий, опухоли 3-го гистологического класса, метастазах в лимфатические узлы).
- Предоперационная гормонотерапия (2-3 недели, общая доза 12-16 г оксипрогестерона капроната (ОПК)) как перед операцией, так и перед лучевой терапией (с определением чувствительности рецепторов к эстрогенам/прогестерону).

# ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

## Паллиативная терапия:

- цитотоксическая химиотерапия имеет только паллиативное значение,
- наиболее активный препарат - адриамицин.

## РЕЦИДИВЫ

- При рецидиве рака эндометрия можно назначать прогестины.



# ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

- Основные независимые прогностические факторы - возраст больной, гистологический тип и класс опухоли, хирургическая стадия, результаты цитологического исследования перитонеальной жидкости, наличие прорастания в лимфатические сосуды и глубина инвазии опухоли в миометрий.

- Общая 5-летняя выживаемость при раке эндометрия

Стадия	%	Класс	%
I	80-95	I	80-90
II	55-65	II	65-75
III	40-55	III	55-60
IV	10-15		

- Папиллярная серозная карцинома матки - опухоль высокого гистологического класса. характеризующаяся тенденцией к распространению за пределы матки и плохим прогнозом.

# РАК ШЕЙКИ МАТКИ



# РАК ШЕЙКИ МАТКИ



# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

- **Заболеваемость.** Каждый год в США диагностируют 16000 новых случаев, и 5000 женщин умирают от этого заболевания.
- **Рак шейки матки** - самая частая причина смерти от онкологических заболеваний у женщин в странах Третьего Мира, что обусловлено отсутствием эффективного скрининга.
- **Возраст.**  
Средний возраст в момент постановки диагноза - 52 года.

# ПРОФИЛАКТИКА И ДИАГНОСТИКА РИСКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

## Факторы риска.

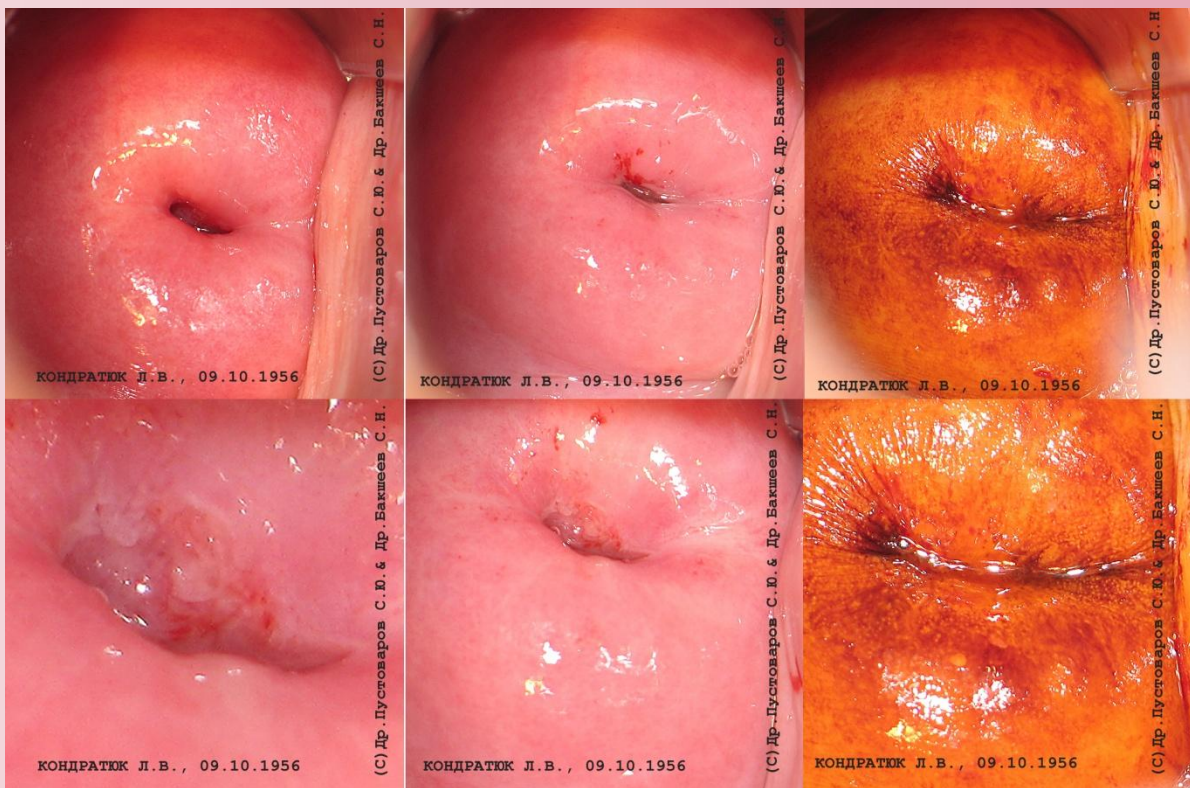
- Рак шейки матки - заболевание женщин, ведущих активную половую жизнь.
- Заболевание превалирует у женщин с низким социально-экономическим статусом и коррелирует с ранним началом половой жизни и наличием множества половых партнёров.
- Вирус папилломы человека (ВПЧ) - первичный этиологический фактор рака шейки матки.
- Инфицирование ВПЧ серотипов 6 и 11 способствует развитию доброкачественных кондилом.
- ВПЧ 16, 18, 31 и 35, как полагают, вызывает 80% всех случаев инвазивного рака шейки матки.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

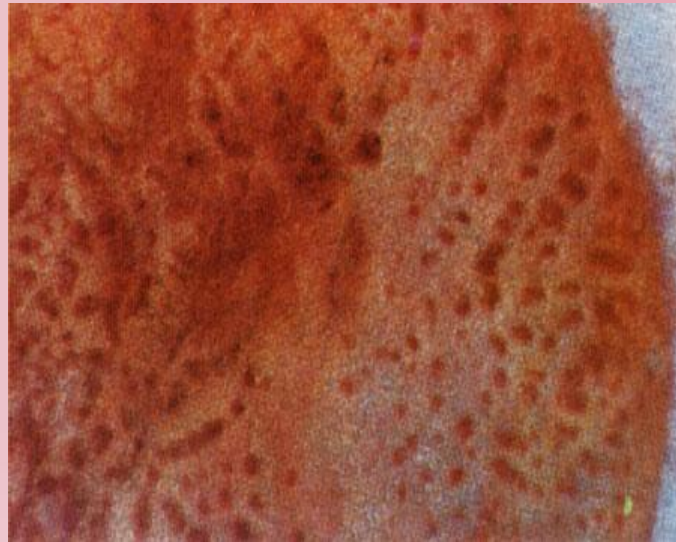
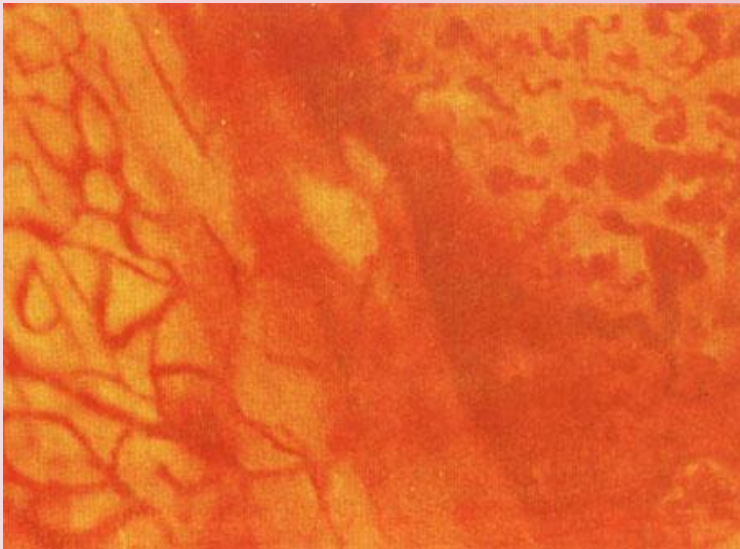
## Скрининг:

- ⦿ регулярные цитологические исследования позволяют снизить вероятность летального исхода от рака шейки матки на 90%.
- ⦿ **Диагностический метод: кольпоскопия.**

# КОЛЬПОСКОПИЯ: ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ФОНОВЫХ ПРОЦЕССОВ ШЕЙКИ МАТКИ

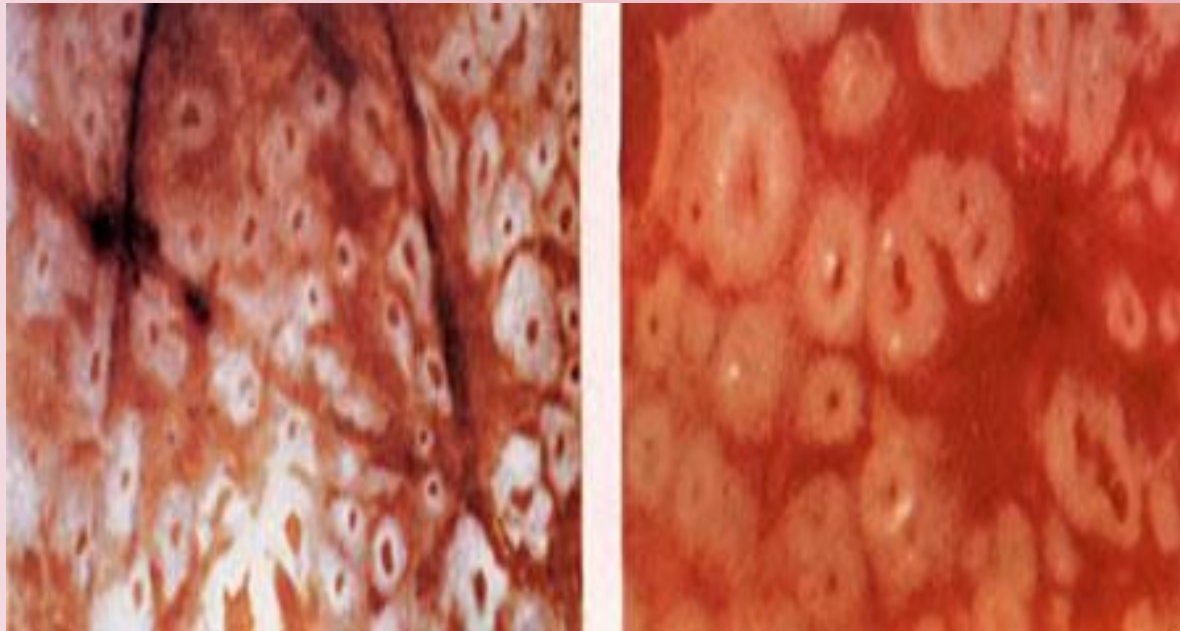


# РАК ШЕЙКИ МАТКИ





# РАК ШЕЙКИ МАТКИ



# РАК ШЕЙКИ МАТКИ



# ПРОФИЛАКТИКА И ДИАГНОСТИКА РИСКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

- Наиболее распространённый ранний симптом - **посткоитальное кровотечение.**
- **Поздние симптомы** включают:
  - меноррагии,
  - боли в боку или ногах.
  - изменения шейки матки могут быть представлены экзофитными бочкообразными образованиями или изъязвлением.

# ПАТОМОРФОЛОГИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

- Наиболее частая форма рака шейки матки - плоскоклеточная карцинома (80-85%), реже - аденокарцинома (15-20%).
- *Рак шейки матки обычно распространяется путём прямой инвазии.*
- Лимфатическое и гематогенное метастазирование наблюдают реже.

# ПАТОМОРФОЛОГИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

## Определение стадии рака шейки матки

- **Стадия I:** опухоль ограничена маткой (распространение на тело матки не учитывается).
- Стадия Ia: опухоль ограничена шейкой матки и определяется только микроскопически; инвазия до 5 мм в глубину и до 7 мм в ширину;
- Стадия Ia1: инвазия до 3 мм в глубину и 7 мм в ширину (микроинвазивный рак);
- Стадия Ia2: инвазия на 3,1-5 мм в глубину и до 7 мм в ширину. Глубина инвазии измеряется от базальной мембраны поверхностного или железистого эпителия). Горизонтальное распространение не должно превышать 7 мм, в противном случае опухоль следует относить к стадии Ib.
- Стадия Ib: опухоль ограничена шейкой матки, по размерам больше, чем при стадии Ia2, или определяется при осмотре:
- Стадия Ib1: опухоль шейки матки до 4 см в диаметре;
- Стадия Ib2: опухоль шейки матки больше 4 см в диаметре.

# ПАТОМОРФОЛОГИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

## Определение стадии рака шейки матки

- **Стадия II:** опухоль распространившаяся за пределы матки, без перехода на стеки таза и поражения нижней трети влагалища.
- Стадия IIa: вовлечение верхних двух третей влагалища, признаки поражения параметрия отсутствуют;
- Стадия IIb: инфильтрация параметрия, не доходящая до стенок малого таза.
- **Стадия III:** опухоль, вовлекающая стенки таза (при ректальном исследовании отсутствует пространство между опухолью и стенкой таза) или нижнюю треть влагалища, а также случаи рака шейки матки с гидронефрозом, нефункционирующей почкой.
- Стадия IIIa: вовлечение нижней трети влагалища, но при наличии поражения параметрия инфильтрация не доходит до стенок малого таза;
- IIIb: опухоль распространяется до стенок малого таза, и/или развитие гидронефроза или прекращение функционирования почки (если не обусловлены другими причинами).
- **Стадия IV:** опухоль, распространившаяся за пределы таза или прорастающая слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки.
- Стадия IVa: распространение патологического процесса за пределы внутренних половых органов с поражением слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки;
- Стадия IVb: отдалённые метастазы, в том числе, в надключичную область, головной мозг, подкожную клетчатку или лёгкие.

# ПАТОМОРФОЛОГИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

- **Стадию рака шейки матки определяют по клиническим данным.**
- Стадию Ia диагностируют при клиновидной биопсии шейки матки.
- Стадию Ib1 можно обнаружить при обычном осмотре.
- Для выявления рака шейки матки Ib2-IV стадий необходимы:
  - обследование под анестезией,
  - проведение рентгенографии органов грудной клетки,
  - цистоскопии,
  - проктоскопии, и,
  - в некоторых случаях, внутривенной пиелографии
  - ирригографии (с контрастированием бариевой смесью).

# ЛЕЧЕНИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

- При стадии **Ia1** можно ограничиться **конизацией шейки матки** или **простой гистерэктомией**.
- Стадии **Ia2-IIa** требуют проведения **радикальной гистерэктомии по Вертгейму** или **лучевой терапии** (в зависимости от возраста больной и состояния её здоровья).
- В **запущенных случаях (стадии IIb-IV)** показаны химиотерапия (цисплатин еженедельно) и дистанционная лучевая терапия (телетерапия), с последующей брахитерапией.



# ЛЕЧЕНИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

## Адъювантная терапия.

- Некоторым больным с ранней стадией заболевания высокого риска и в запущенных случаях может быть **целесообразным проведение послеоперационной лучевой терапии или гистерэктомии после лучевой терапии.**
- Адъювантная терапия может уменьшить риск рецидива опухоли в полости малого таза, но её положительное влияние на выживаемость не доказано.

# ЛЕЧЕНИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

**Паллиативное лечение:** цисплатин и региональная лучевая терапия могут быть эффективными для уменьшения выраженности болевого синдрома.

## Рецидивы.

- Больным, у которых возникает рецидив после оперативного лечения, показана лучевая терапия.
- При рецидиве рака шейки матки в полости малого таза проводят экзисцерацию полости таза (удаление мочевого пузыря, матки, прямой кишки и других поражённых структур).
- Прогноз при рецидивах рака шейки матки крайне неблагоприятный.

# ЛЕЧЕНИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

## Прогностические факторы

### Наиболее значимые прогностические факторы:

- стадия опухоли;
- наличие метастазов в лимфатические узлы.

### Общая пятилетняя выживаемость при раке шейки матки:

- I стадия - 85-90%;
- II стадия - 60-75%;
- III стадия - 35-45%;
- IV стадия - 15-20%.

# ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

- **Определение:** патологическая пролиферация желёз эндометрия
- **Этиология:** длительная стимуляция эстрогенами при относительной недостаточности прогестерона. Существует мнение, что гиперплазия эндометрия предшествует раку эндометрия. Выделяют несколько типов железистой пролиферации с различной степенью структурных нарушений (расслоение эпителия с или без цитологической атипии). Инвазивного роста нет. Без лечения риск развития рака эндометрия составляет 1-14%. Этот риск наиболее велик в период постменопаузы и у женщин с атипичной аденоматозной гиперплазией.

# ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

**Классификация:** выделяют две основные группы.

- - **Атипическая гиперплазия (аденоматоз: диффузный, очаговый)** характеризуется клеточной атипией (увеличением ядерно-цитоплазматического отношения, гиперхромией, потерей полярности клеток), считается раком эндометрия *in situ*, в патологический процесс вовлечена строма, но инвазивного роста нет. Более чем в 20% случаев трансформируется в рак эндометрия.
- - **Гиперплазия без клеточной атипии** редко трансформируется в рак (менее 2%): железистая и железисто-кистозная.
- К гиперпластическим процессам эндометрия относят также полипы эндометрия, которые по гистологическому строению разделяют на железистые, аденоматозные, фиброзные.

# ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

- ⊙ **Клиника.** Гиперплазия эндометрия обычно проявляется патологическими маточными кровотечениями (мено-/метроррагия).
- ⊙ **Диагностика.** **Предварительный диагноз:** трансвагинальное УЗИ на 5-7 день менструального цикла (толщина эндометрия более 7 мм; неоднородность структуры эндометрия).  
**Окончательный диагноз** устанавливают на только на основании результатов гистологического исследования эндометрия, полученного при биопсии.

# ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

- **Лечение.** При гиперплазии без клеточной атипии или в случаях, когда женщина настаивает на сохранении фертильности, можно использовать КОК или циклическое назначение прогестинов (медроксипрогестерона ацетат по 10-20 мг в течение 10-12 дней ежемесячно или его депо-форма в виде 3-х курсов по 200 мг в/м каждые 2 месяца) в течение 3-6 месяцев.
- Через 3-6 месяцев проводят биопсию эндометрия для подтверждения эффективности лечения.

# ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

## Предраковыми считают:

- 1) аденоматоз и аденоматозные полипы в любом возрасте;
  - 2) железистая гиперплазия с гипоталамическими и нейрообменно-эндокринными нарушениями в любом возрасте;
  - 3) рецидивирующая гиперплазия эндометрия, особенно в пременопаузальном и постменопаузальном периоде;
  - 4) резистентные к гормональной терапии гиперпластические процессы.
- 
- Устойчивая гиперплазия эндометрия после лечения гестагенами повышает риск развития рака эндометрия (приблизительно у 3% больных после лечения).



# ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

- ⦿ **Более радикальное лечение - гистерэктомия.**
- ⦿ **Гистерэктомия оправдана:**
- ⦿ - у женщин с персистирующей гиперплазией после лечения гестагенными средствами (в период перименопаузы и постменопаузы);
- ⦿ - у женщин с тяжёлой атипичной аденоматозной гиперплазией (в период перименопаузы и постменопаузы).
- ⦿ - у женщин в сочетании с миомой матки (множественной, симптомной по кровотечению; при размерах матки более 8-9 нед, в сочетании с нейрообменно-эндокринной патологией; при сочетании рецидивирующей гиперплазии на фоне матки даже небольших размеров (5-6 нед) или наличии единичных миоматозных узлов).

# ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

## Новые методики лечения:

- **гистероскопия** с раздельным выскабливание эндометрия и эндоцервикса, последующей абляцией эндометрия (криодеструкция эндометрия). Данный метод является методом выбора у женщин репродуктивного возраста с рецидивирующей гиперплазией без атипии; с атипической аденоматозной гиперплазией после предварительно проведенной терапии гестагенами в течение 1-3-х месяцев.

# ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ (ДИСПЛАЗИЯ ШЕЙКИ МАТКИ)

- **Заболеваемость:** ежегодно в США у 600000 женщин выявляют цервикальную интраэпителиальную неоплазию (ЦИН), т.е. предрак. В отечественной литературе принят термин дисплазия шейки матки.
- **ЦИН и инвазивный рак обычно развиваются в зоне трансформации шейки матки.** Зона трансформации - округлое кольцо метаплазии в шейке матки в месте перехода плоскоклеточного эпителия в цилиндрический. Прогрессирование ЦИН в инвазивный рак обычно происходит в течение многих лет, что позволяет диагностировать и излечить заболевание до формирования инвазивной опухоли.

# ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ (ДИСПЛАЗИЯ ШЕЙКИ МАТКИ)

## Диагностика.

- При патологических результатах цитологического исследования (Пап-мазка) необходимо тщательное обследование для оценки выраженности ЦИН и исключения инвазивного рака.
- Следующим обязательным диагностическим методом является кольпоскопия - микроскопическое исследование зоны трансформации. Цель проведения кольпоскопии - выявление наиболее патологически изменённых участков зоны трансформации (белый эпителий (после обработки раствором уксусной кислоты), мозаицизм, точечный рисунок и/или атипичные сосуды) с последующей прицельной биопсией шейки матки.

# ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ (ДИСПЛАЗИЯ ШЕЙКИ МАТКИ)

- **Классификация:** ЦИН - гистологический диагноз; в зависимости от глубины поражения эпителия выделяют лёгкую, среднюю и тяжёлую степени ЦИН.
- **Методы лечения:** в зависимости от выраженности ЦИН и возраста больной проводят криодеструкцию, лазерную хирургию, методику петлевого электроиссечения, конизацию шейки матки или гистерэктомию.