

ФОНОВЫЕ И ПРЕДРАКОВЫЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ. РАК МАТКИ

ОРДИНАТОР 2 ГОДА
ЯВЛОНЧУК Д. А.

Эпидемиология рака эндометрия

- За последние 10 лет заболеваемость выросла на 55% (в РФ – на 30%)
- 4-е место по частоте, уступая раку молочной железы, толстого кишечника и легких
- 7-е место среди причин смерти от онкозаболеваний
- Стандартизированный показатель заболеваемости 15,5
- РФ: 2000 год - 19,49
- 2007 год - 23,93

Причины роста заболеваемости

- ▶ Увеличение продолжительности жизни женщин
- ▶ Рост нейро-эндокринных нарушений (риск рака матки возрастает в 3 раза при избыточной массе тела 15 кг – в 10 раз, при 25 кг – в 10 раз, при сахарном диабете – в 3 раза)
- ▶ Необоснованное и неадекватное применение гормональных препаратов с высоким содержанием эстрогенов (риск 10-15 раз) и тамоксифена (8 раз)

ФАКТОРЫ РИСКА ГЭ



- ановуляторное бесплодие
- диабет и нарушение толерантности к глюкозе
- ожирение
- прием препаратов эстрогенов без прогестина
- поздняя менопауза (>55 лет)

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФАКТОРОВ РИСКА ГЭ

- гиперинсулинемия
- гиперэстрогения (как следствие внегонадного синтеза эстрогенов в жировых клетках)
- гиперлипидемия

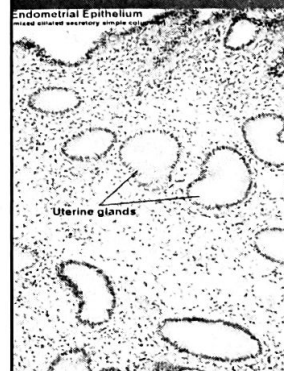
Характеристика эндометрия

Эндометрий представлен цилиндрическим эпителием, лежащим на рыхлой волокнистой ткани собственного слоя в котором расположены маточные железы (крипты).

В менструальном цикле выделяют фазы: десквамации, регенерации, пролиферации и секреторной трансформации.

При полноценной секреторной трансформации в эндометрии 2 зоны: компактная (zona compacta) и губчатая (zona spongiosa), спиральные артерии приближаются к поверхности эндометрия

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНДОМЕТРИЯ



- гормоночувствительная ткань
- обладает способностью к циклическому обновлению
- реагирует на все изменения гормонального статуса
- орган-мишень для половых стероидных гормонов
- эстрогены являются основным фактором пролиферации
- При продолжительной эстрогенной стимуляции пролиферация переходит в гиперплазию эндометрия

ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ



Эндометриальная гиперплазия (ЭГ) – аномальная пролиферация как железистых, так и стромальных элементов слизистой с нарушением их гистологической архитектоники

Особенности пролиферативных процессов репродуктивной системы женщин

- ▶ Гормоназависимость – эстрогены стимулируют миометрий и эндометрий, но не яичники; прогестерон – миометрий, но не эндометрий
- ▶ Различный злокачественный потенциал
мalignизация эндометриоза и миомы матки – редко, атипичской гиперплазии – часто

Этапы гиперпластических процессов

- ▶ Патологическая клеточная пролиферация
- ▶ Подавление апоптоза
- ▶ Патологический неоваскулогенез
- ▶ Инвазия, Метастазирование.
- ▶ Воспаление
- ▶ Раковые стволовые клетки – источник опухолевого роста.

Возможные механизмы формирования гиперплазии эндометрия

- ▶ Избыточное влияние эстрогенов
 - ▶ Дефицит прогестерона
 - ▶ Увеличение синтеза E в яичниках
 - ▶ Увеличение внегонадного синтеза E (A-E1)
 - ▶ Усиление сульфатозной активности (конверсии E1 в E2)
 - ▶ Торможение сульфатотрансферазной активности (конверсии E2 в E1)
 - ▶ Увеличение локального синтеза E (за счет ароматазы)

Возможные механизмы формирования гиперплазии эндометрия

- ▶ Изменение рецепторного фенотипа эндометрия
- ▶ Увеличение экспрессии ФР, обладающих митогенной активностью
- ▶ Дисбаланс процессов пролиферации и апоптоза

КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ (ВОЗ, 1984)

- эндометриальная гиперплазия
- эндометриальные полипы
- атипичская гиперплазия эндометрия

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЭ (МЕЖДУНАРОДНОЕ ОБЩЕСТВО ПО ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОМОЛОГИИ, GORDON M.D., IRELAND K., 1994)

Типичная А. простая В. сложная (аденоматоз без атипии)

Атипичная А. простая В. сложная (аденоматоз с атипией)

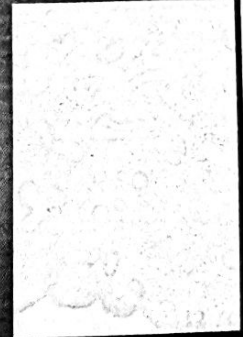
Классификация гиперпластических процессов эндометрия

(Mutter G.L. et al., 2000)

- ▶ Гиперплазия эндометрия
 - простая, сложная
- ▶ Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (легкая, средней степени и тяжелая)
 - простая и сложная атипическая гиперплазия
- ▶ Аденокарцинома
 - D score ≤ 0 высокий риск
 - D score ≥ 1 низкий риск

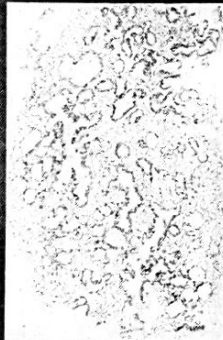
ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОСТАЯ ТИПИЧНАЯ ГЭ

увеличение количества желез и стромы
железы расширены, не извиты, разрозненные
могут образовываться кисты
ядерного и клеточного атипизма нет
частые митозы (активная пролиферация)
Ядра овальные, богатые хроматином, расположение их многорядное



ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛОЖНАЯ ТИПИЧНАЯ ГЭ (АДЕНОМАТОЗ БЕЗ АТИПИИ)

- Преобладание железистого компонента над стромой
- Повышенная сложность желез: расположены тесно, извиты, разветвлены (вид листьев клевера), расположение одной железы в другой, появление выступов в просвет железы оболочки
- Ядерного и клеточного атипизма нет
- Часто сосуществует с аденокарциномой



ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОСТАЯ АТИПИЧНАЯ ГЭ

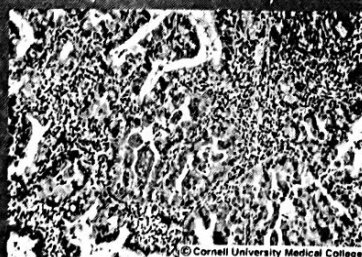
- Атипия клеток желез (утрата полярности расположения, необычная форма ядер, нарушение восприятия красителями)
- Хроматин плотный, глыбчатый

Встречается редко, многие авторы её не выделяют



СЛОЖНАЯ АТИПИЧНАЯ ГЭ (АДЕНОМАТОЗ С АТИПИЕЙ)

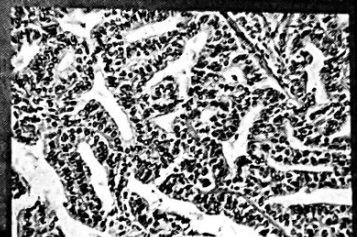
- атипия клеток желез (клеточная), без инвазии базальной мембраны
- железы неправильной формы, расположены тесно
- преобладание железистых компонентов над стромальными (тканевая атипия)



РИСК РАЗВИТИЯ КАРЦИНОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ



- 1 % при простой типичной ГЭ
- 3 % при сложной типичной ГЭ
- 8 % при простой атипичной ГЭ
- 29% при сложной атипичной ГЭ



Патогенетический вариант РТМ I

60-70%

- ▶ Метаболические, обменно-эндокринные нарушения (ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь)
- ▶ Нарушения овуляции (бесплодие, с-м ПКЯ в 62%, ановуляторные маточные кровотечения)
- ▶ На фоне гиперпластических процессов эндометрия (атипическая гиперплазия) и стромы яичников
- ▶ Сочетание с гормонально-зависимыми опухолями (молочной железы, феминизирующие опухоли яичников)
- ▶ Опухоль рецепторположительная, чаще G1, чувствительна к гестагенотерапии, рост медленный, позднее лимфогенное метастазирование, прогноз более благоприятный

Патогенетический тип РТМ I

60-70%

- ▶ Пре- и менопауза
- ▶ Избыточное влияние эстрогенов
- ▶ Есть семейная история
- ▶ Гистология – эндометриоидная карцинома
- ▶ Генетические изменения - мутация PTEN, MCH, K-ras

Патогенетический вариант РТМ II

30-40%

- ▶ Метаболические, обменно-эндокринные нарушения - нет
- ▶ Нарушения овуляции - нет
- ▶ На фоне атрофии эндометрия и фиброза стромы яичников
- ▶ Сочетание с гормонально-зависимыми опухолями не характерно
- ▶ Агрессивное клиническое течение, склонность к инвазии и лимфогенному метастазированию, чаще G2 или G3, опухоль рецепторотрицательная, не чувствительна к гестагенотерапии, прогноз менее благоприятный

Патогенетический тип РТМ II

30-40%

- ▶ Постменопауза
- ▶ Избыточного влияния эстрогенов нет
- ▶ Нет семейной истории
- ▶ Гистология – серозная или светлоклеточная карцинома
- ▶ Генетические изменения - p53, Her-2/neu

Классификация РТМ по стадиям

- 0 – преинвазивный рак (атипическая гиперплазия эндометрия)
- I – опухоль ограничена телом матки
 - I а – опухоль ограничена эндометрием
 - I б – инвазия в миометрий до 1 см
 - I в – инвазия миометрий более 1 см без прорастания серозной оболочки
- II – опухоль поражает тело и шейку матки, регионарных метастазов нет

Классификация РТМ по стадиям

- III – опухоль распространяется за пределы матки, но не за пределы малого таза
 - III а – инфильтрация серозной оболочки матки и/или метастазы в придатки матки
 - III б – инфильтрация клетчатки малого таза и/или метастазы во влагалище

Классификация РТМ по стадиям

- IV – опухоль распространяется за пределы малого таза и/или имеется прорастание мочевого пузыря и/или прямой кишки
- IVa – прорастание мочевого пузыря и/или прямой кишки
- IVb – отдаленные метастазы

Гистотипы рака тела матки

- ▶ Аденокарцинома (80%)
- ▶ Аденоакантома (8-12%) – аденокарцинома с доброкачественной плоскоклеточной дифференцировкой)
- ▶ Редкие гистотипы: плоскоклеточный, железисто-плоскоклеточный, серозно-папиллярный, недифференцированный

Формы роста рака тела матки

- ▶ Ограниченная форма – опухоль в виде полипа, четко ограничена от неповрежденной слизистой
- ▶ Диффузная форма – инфильтрация распространяется на весь эндометрий

Наиболее частая локализация – дно и трубные углы

При локализации рака по задней стенке матки в нижних отделах – быстрое прогрессирование, высокий риск диссеминации и раннего лимфогенного метастазирования



КЛИНИКА ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

1. Нарушения менструального цикла
 - метроррагия
 - меноррагия
 - контактные кровотечения
2. Бесплодие у женщин репродуктивного возраста
3. Часто сопровождается симптомами обменно-эндокринных и метаболических нарушений

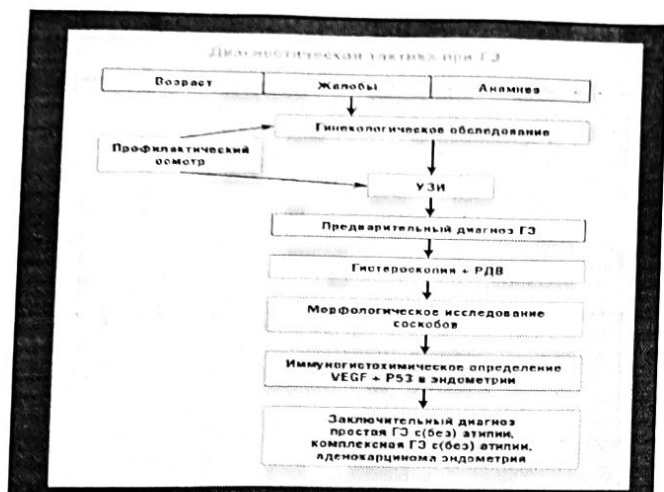
КЛИНИКА РАКА ЭНДОМЕТРИА

Маточные кровотечения

- ▶ в репродуктивном возрасте – мено-метроррагия;
 - ▶ в пременопаузальном – метроррагия;
 - ▶ в постменопаузе – мажущие кровянистые выделения
- Лейкорей, лимфорей. Обильные жидкие выделения из полости матки – вид шальных помоев, часто зловонные. Нередко – пиометра

КЛИНИКА РАКА ЭНДОМЕТРИА

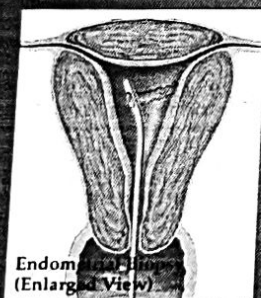
- ▶ Боли. Имеют схваткообразный характер и сопровождаются усилением выделений. Боли тупого характера свидетельствуют о распространении процесса за пределы матки
- ▶ Ухудшение общего состояния в запущенных случаях



Диагностический алгоритм ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ И РТМ

- 1) Состояние менструальной функции
- 2) Выявление факторов риска
- 3) УЗИ ОМТ
Эхоскопические признаки ГЭ:
- неоднородность структуры эндометрия
- толщина эндометрия $> 15 \pm 0.4$ мм
- толщина эндометрия $> 5-7$ мм в постменопаузе
- 4) доплерография – усиление кровотока и индекса резистентности (в нормальном эндометрии кровоток медленный и не регистрируется при ПАК)

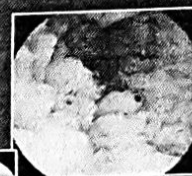
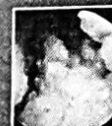
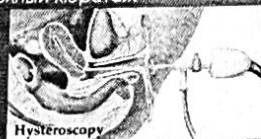
Диагностический алгоритм ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ И РТМ



Аспирационная биопсия эндометрия «Pipelle» (допустима при аномальных маточных кровотечениях у женщин моложе 35 лет линейной форме М-эхо. В дальнейшем – отбор больных для более детального исследования. Контроль лечения)

Диагностический алгоритм ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ И РТМ

гистероскопия с биопсией эндометрия
щипковая биопсия
фракционный кюретаж
полный кюретаж



Необходимо проводить накануне ожидаемой менструации или в самом начале появления кровянистых выделений. Пробы эндометрия должны включать область дна и маточных трубных углов

Диагностический алгоритм

ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ И РТМ

- ▶ Экскреторная урография, УЗИ почек, радионуклеидная ренография
- ▶ Рентгенография органов грудной клетки, ЗТ печени, сканирование и рентгенография костей скелета (отдаленные метастазы)
- ▶ МРТ, КТ (глубина инвазии в миометрий; состояние регионарных лимфатических узлов)

Лечение фоновых гиперпластических процессов эндометрия (типичной ГЭ)

- ▶ Остановка кровотечения
- ▶ Восстановление менструальной функции в репродуктивном возрасте или стойкой менопаузы в возрасте естественной менопаузы
- ▶ Профилактика рецидивов заболевания

Типичная простая ГЭ не рецидивирующая в перименопаузе является вариантом нормы



ЛЕЧЕНИЕ ГЭ

Гормональная терапия
Консервативная внутриматочная хирургия
Хирургическое лечение

Гормональная терапия

КОК
Прогестагены
Производные андрогенов
19-норстероиды III-го поколения
аГнРГ

Эволюция гормональной терапии

- ▶ 1960 – Прогестагены (Kistner R.W.)
- ▶ 1965 – Антиэстрогены (Waller et al.)
- ▶ 1982 – КОК (Kistner R.W.)
- ▶ 1987 – Даназол (Buleff et al.)
- ▶ 1992 – а-ГнРГ (Menop et al.)
- ▶ 2004 – Ингибиторы ароматазы (III поколения – аримидекс, фемара)



Гормональная терапия ГЭ

ПРОГЕСТАГЕНЫ

(поздний репродуктивный возраст и перименопауза)

Медоксипрогестерон (вераплекс) 10-20 мг/сутки 4 месяца
мегейс, провера, мегестрол
Визанна (диеногест) 2 мг/сут 2-4-6 месяцев
Пролонгированные: Депо-провера, 17 ОПК по 125-250 мг в/м 2 р/нед. во II фазу цикла 3-6 мес.

Механизм действия	Побочное действие
Торможение пролиферации, децидуализация и атрофия эндометрия, торможение выделения гонадотропинов	Гиперлипидемия, прибавка веса, нагрубание молочных желез, кровянистые выделения



Гормональная терапия ГЭ

ПРОГЕСТАГЕНЫ

эффект терапии определяется:

Дозой и длительностью воздействия
Формой гиперплазии
Количеством (экспрессией) прогестероновых рецепторов
Соотношением прогестероновых рецепторов А и В



Гормональная терапия ГЭ

ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕСТОСТЕРОНА

рецидивирующая типичная ГЭ, сочетание с эндометриозом, миомой матки, бесплодием

Даназол 200-400 мг/сут 3-6 мес.

Механизм действия	Побочное действие
Блокада гонадотропинов, эндометрия, гиперлипидемия,	андрогенные эффекты, прибавка веса, гипертония, атрофия

Гормональная терапия ГЭ

19-норстероиды III-го поколения
рецидивирующая типичной ГЭ, перименопауза

Гестринон 2,5 мг 2 раза в неделю 4-6 месяцев



Гормональная терапия ГЭ

аГнРГ

сочетанные гиперпластические процессы (миома матки, аденомиоз, СПЯ, доброкачественные заболевания молочных желез), рецидивирующая ГЭ, при атипичной ГЭ в репродуктивном возрасте, бесплодие

Люкрин-депо, диферелин, декапептил, золадекс, бусерелин

Люкрин-депо 3.75 мг раз в 28 дней в/м, 3-6 инъекций



Гормональная терапия ГЭ

аГнРГ

Механизм действия

Блокада гонадотропной секреции гипофиза, "медикаментозная гонадэктомия"

Преимущества

- Отсутствие андрогенного эффекта: акне, себорея, гирсутизм
- Отсутствие метаболических нарушений: липидного и углеводного обменов
- Отсутствие тромбозмимических осложнений
- Не наблюдается увеличение массы тела
- Не оказывает влияния на гепато-билиарную систему, функции почек и ЖКТ

Побочное действие

"Приливы", потливость, атрофический кольпит, снижение минеральной плотности тканей

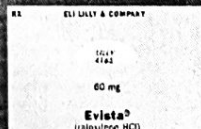
Гормональная терапия ГЭ

Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (СЭРМ)

Новый класс препаратов (стадия изучения)

Ралоксифен

- препятствует развитию остеопороза
- снижает уровень ЛПНП
- в эндометрии проявляет себя как антиэстроген, препятствует пролиферации, вызывает атрофию



ЛЕЧЕНИЕ АТИПИЧНОЙ ГЭ

Методом выбора по Я.В. Бохману является гистерэктомия*

- в перименопаузальном возрасте
- при сочетании с миомой матки, аденомиозом



ЛЕЧЕНИЕ АТИПИЧНОЙ ГЭ

12,5% 17-ОПК гидроксипрогестерона капроата 500 мг в/м 3 раза в неделю 2 мес (доза достижения эффекта — 14-15 г). Затем гистероскопия, биопсия эндометрия оценка степени гормонального патоморфоза. При гормоночувствительном состоянии ещё

2 мес по 500 мг 12,5% 17-ОПК в/м 2 раза в неделю, затем 2 месяца 500 мг 1 раз в неделю. Курсовая доза 23-28 г.

МЕТОДЫ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ХИРУРГИИ

Гистерорезекция и абляция эндометрия только при типичных формах ГЭ



- 1) Отказ от оперативного и гормонального лечения
- 2) Неэффективная гормональная терапия ГЭ
- 3) Противопоказания к оперативному и гормональному лечению

Предоперационная подготовка — супрессия эндометрия - 3 мес. аГнРГ

При атипичной ГЭ абляция эндометрия противопоказана!

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИСТЕРЭКТОМИЯ

Показания



- ГЭ с миомой матки
- ГЭ с аденомиозом
- атипичная ГЭ в возрасте >45 лет

Вопрос о целесообразности удаления яичников в возрасте >45 лет следует решать, учитывая наличие в них гиперпластических процессов – гипертекоза, текоматоза, гиперплазии стромы (Чернуха Г.Е., Мамаева Г.М., Железнов Б.И., 1999)

Лечение рака тела матки

Комплексное: сочетание оперативного, лучевого и гормонального лечения

- IA – простая тотальная гистерэктомия с придатками (экстирпация I типа)
- IB – расширенная тотальная гистерэктомия (III типа); при G₂ и G₃, больших размерах опухоли и локализации в нижних отделах – лучевая терапия (дистанционная гамма-терапия в дозе 40-50 Гр)

Лечение рака тела матки

Комплексное: сочетание оперативного, лучевого и гормонального лечения

- ▶ IB и II – расширенная тотальная гистерэктомия (III типа) и сочетанная лучевая терапия (дистанционная гамма-терапия и облучение по оси влагалища в суммарной дозе 65-80 Гр)

Лечение рака тела матки

Комплексное: сочетание оперативного, лучевого и гормонального лечения

- III – методом выбора является сочетанная лучевая терапия: эндовагинальное, внутриматочное облучение и дистанционная гамма-терапия в суммарной дозе 65-80 Гр

IIIa (без вовлечения параметральной клетчатки) до сочетанной лучевой терапии – расширенная тотальная гистерэктомия (III типа). При метастазировании в яичники – резекция большого сальника.

Лечение рака тела матки

Комплексное: сочетание оперативного, лучевого и гормонального лечения

- IV – лечение по индивидуальному плану

Лечение рака тела матки

Комплексное: сочетание оперативного, лучевого и гормонального лечения

Гормонотерапия

при G₁, рецепторположительной опухоли, патогенетическом варианте

Пролонгированные прогестагены
17-ОПК, Депо-провера – курсовая доза 45 г

в сочетании с антиэстрогенами (тамоксифен, фаристон и др) или без них

Прогноз
(5-летняя выживаемость)

I - 75-85%

II - 58-75%

III - 30-56%

IV - 10% и менее

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра

Акушерства и гинекологии ИПО

(наименование кафедры)

Рецензия к.м.н. доцента кафедры Шапошниковой Екатерины Викторовны

(ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора ____ 2 ____ года обучения по специальности акушерство и
гинекология Яблончук Дарьи Альбертовны

(ФИО ординатора)

Тема реферата «Фоновые и предраковые процессы шейки матки. Рак шейки матки.»

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	+
2.	Актуальность	+
3.	Соответствие текста реферата его теме	+
4.	Владение терминологией	+
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6.	Логичность доказательной базы	+
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	+
9.	Наличие общего вывода по теме	+
10.	Итоговая оценка	+

Дата: «11» 05 2020 год

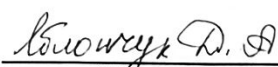
Подпись рецензента


(подпись)


(ФИО рецензента)

Подпись ординатора


(подпись)


(ФИО ординатора)