



НМИЦ
ОНКОЛОГИИ
им.Н.Н.Блохина

Профилактика, скрининг и лечение рака шейки матки

Доктор медицинских наук
Анатолевич,

Рябчиков Денис

к.м.н. Денчик Д.А., Казаков А.М.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ



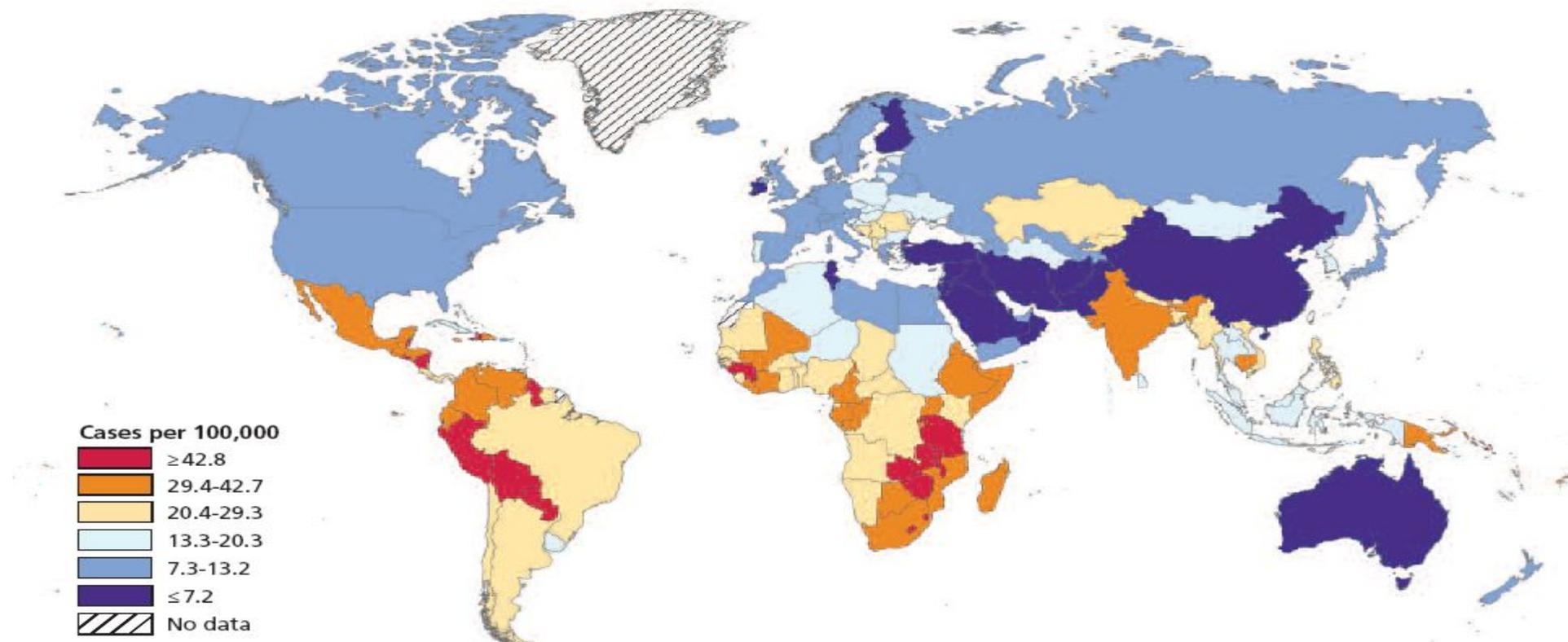
МОСКВА 2019

Рак шейки матки – злокачественная эпителиальная опухоль, поражающая влагалищную часть шейки матки или шейечный канал в виде экзо-, эндо-, или смешанного образования.

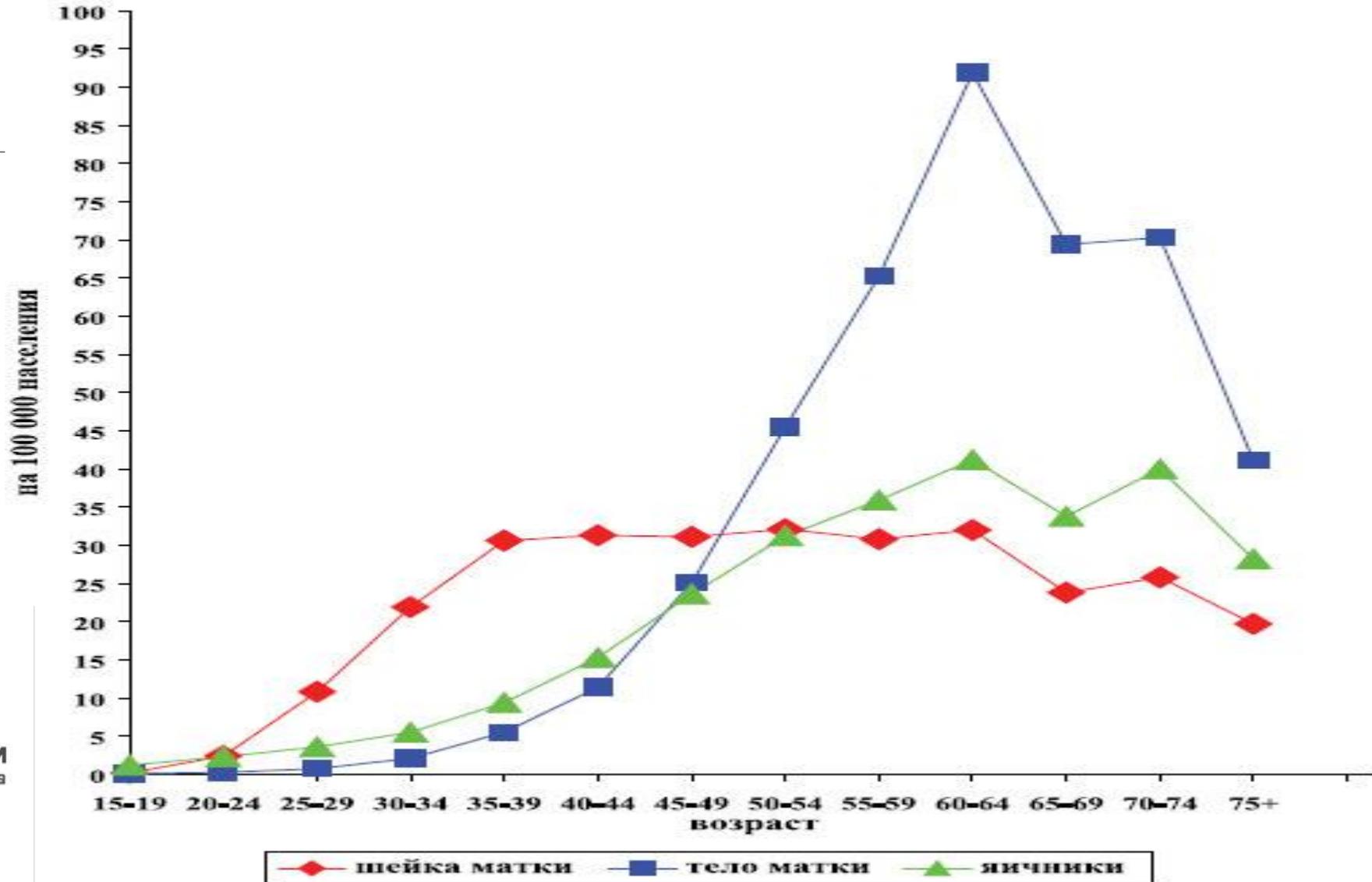


Распространённость

- ❖ Ежегодно боле 500 000 тыс. новых случаев РШМ
- ❖ Второе по частоте онкологическое заболевание у женщин после РМЖ



Частота выявляемости увеличивается с 20-25 лет



Факторы риска

Общие (неспецифичные для РШМ)

- *Курение*
- *Употребление алкоголя*
- *Избыточный вес*
- *Малоподвижный образ жизни*

Факторы риска

Специфические для РШМ



- Раннее начало половой жизни
- Частая, беспорядочная смена партнеров
- Отсутствие половой гигиены
- Венерические заболевания
- Инфекционные заболевания
- Фоновые процессы!!!
- Вирусные заболевания (вирус папилломы человека – ВПЧ)!!!

Фооновые процессы

Факультативный предрак – состояния, которые повышают вероятность развития рака, однако не являются обязательными его предшественниками.

- ❖ **Истинная эрозия** – отсутствие многослойного эпителия на участке эктоцервикса с обнажением соединительнотканной стромы
- ❖ **Псевдоэрозия** (эктопия, эктропион) - замещение однослойного плоского неороговевающего эпителия эктоцервикса на однослойный цилиндрический эпителий
- ❖ **Лейкоплакия** – избыточное ороговевание, паракератоз
- ❖ **Полип** шейки матки



Являются поводом для лечения/динамического наблюдения узкого специалиста

Эрозия шейки матки



здоровая шейка матки

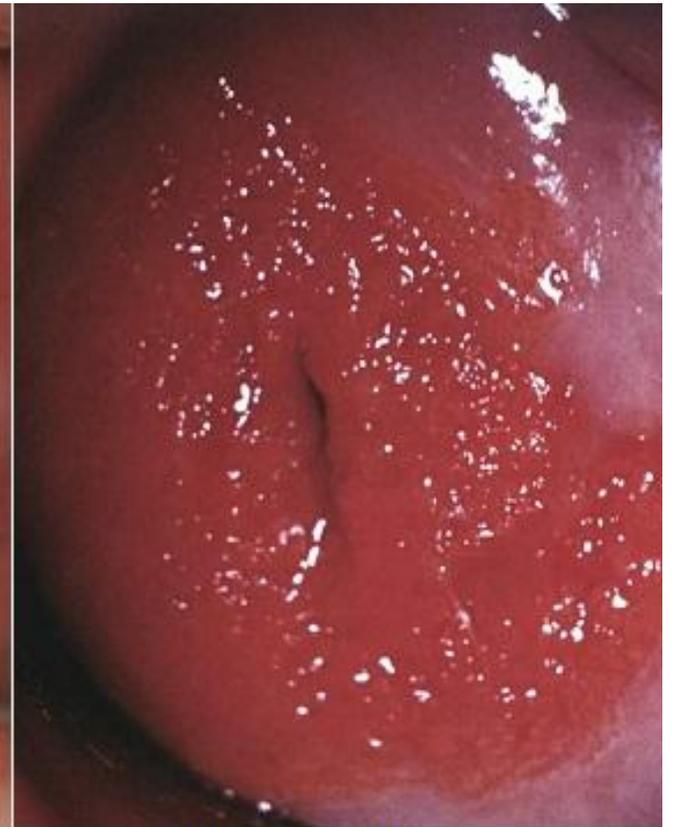


эрозия шейки матки

Эктопия шейки матки

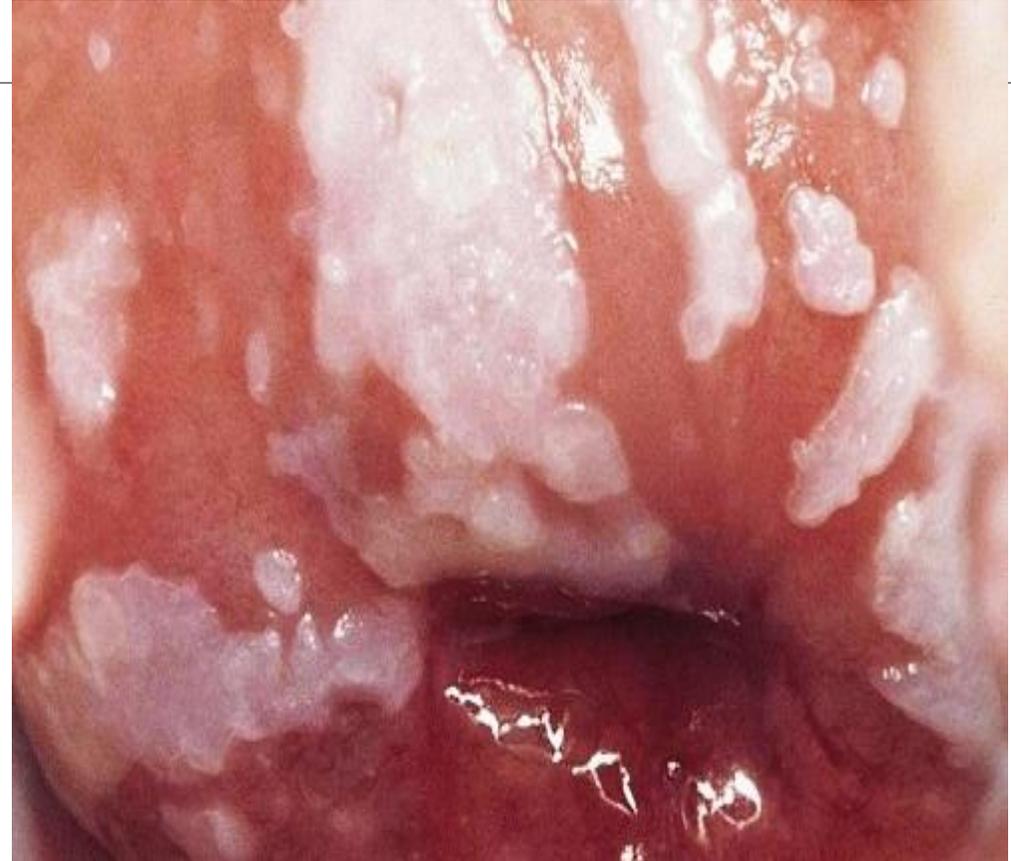


Эктопия шейки матки

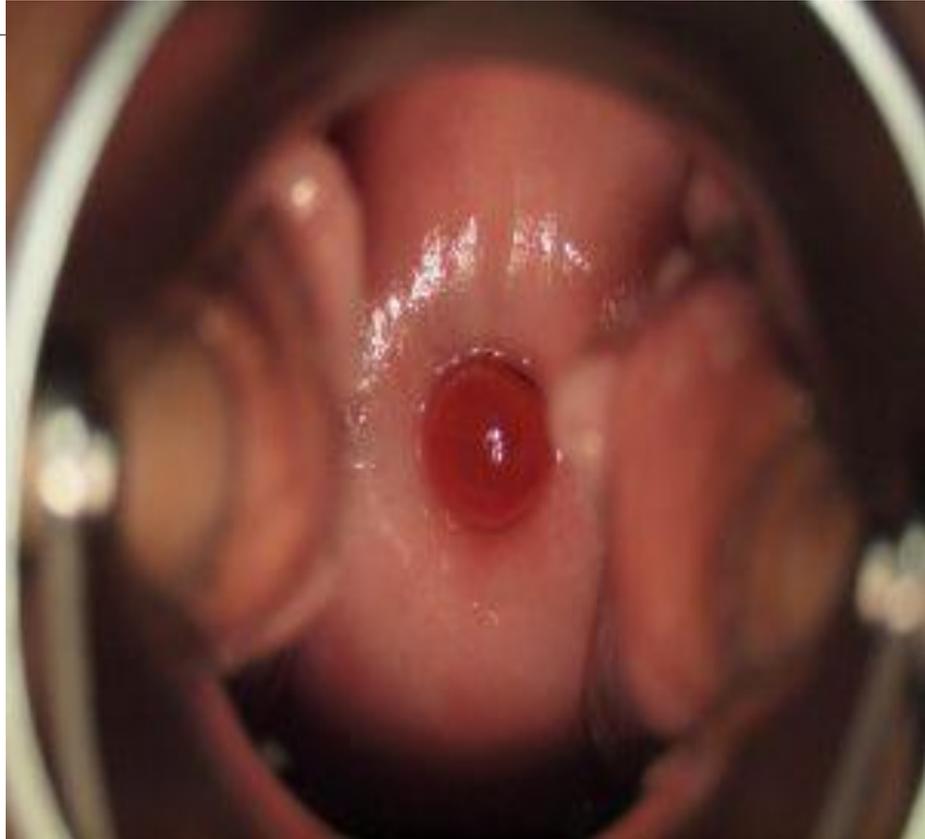


Эрозия шейки матки

Лейкоплакия шейки матки



Полип шейки матки



Лечение фоновых заболеваний ШМ

Правильное ведение женщин с фоновыми заболеваниями – важное звено предупреждения дисплазии и преинвазивного рака!

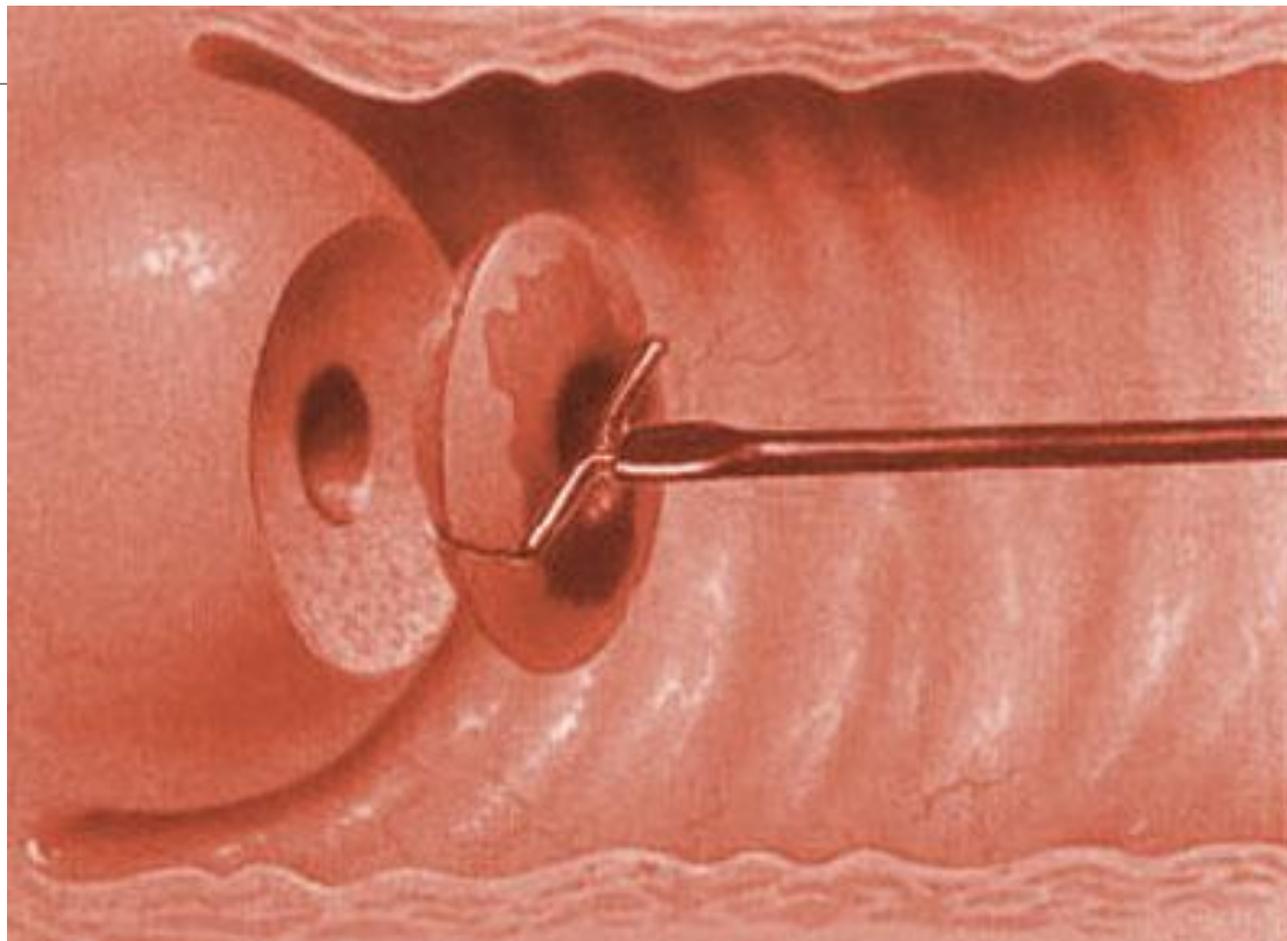
Основной метод лечения - консервативный (противовоспалительная терапия, установление инфекционного агента, при его наличии).

Радикальный метод лечения - при отсутствии положительной динамики более 3-х месяцев (крио-, электродеструкция)

При наличии полипов шейки матки - методом выбора является его удаление на первом этапе.

При лейкоплакии – ставится вопрос о проведении конизации шейки матки

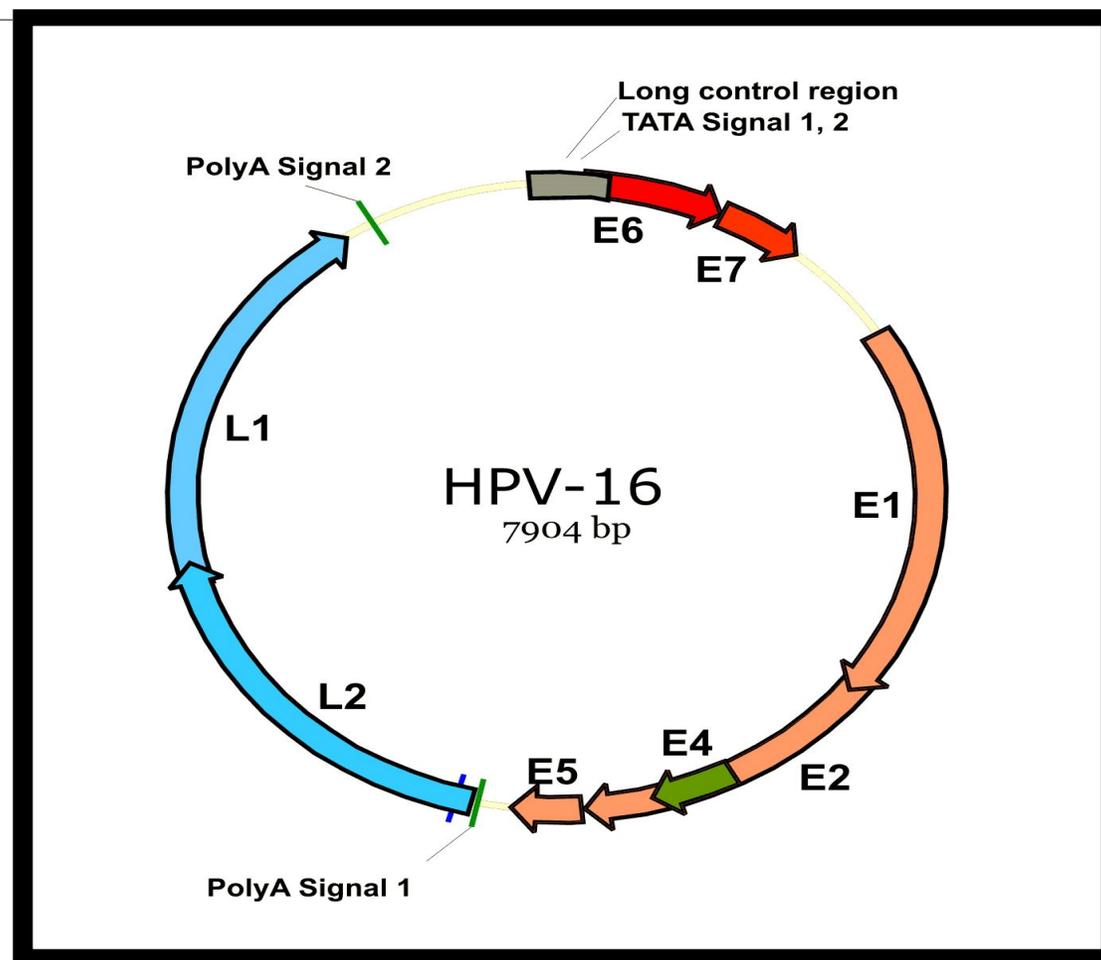
Конизация шейки матки



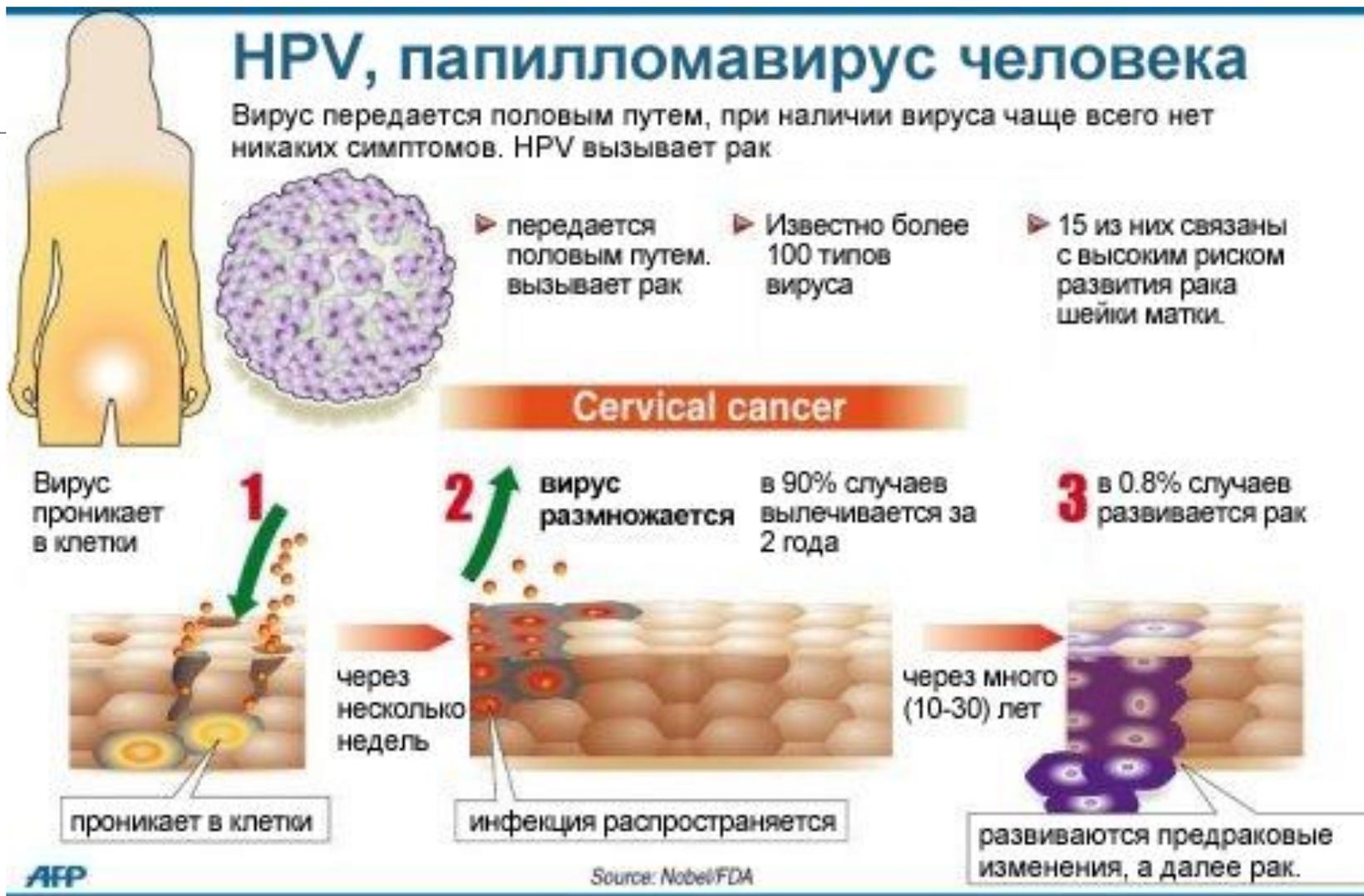
Вирус папилломы человека

ДНК-содержащий вирус, содержащий 2 структурных и 7 функциональных гена.

Известно более 80 типов вируса, более 20 из них могут поражать слизистые человека

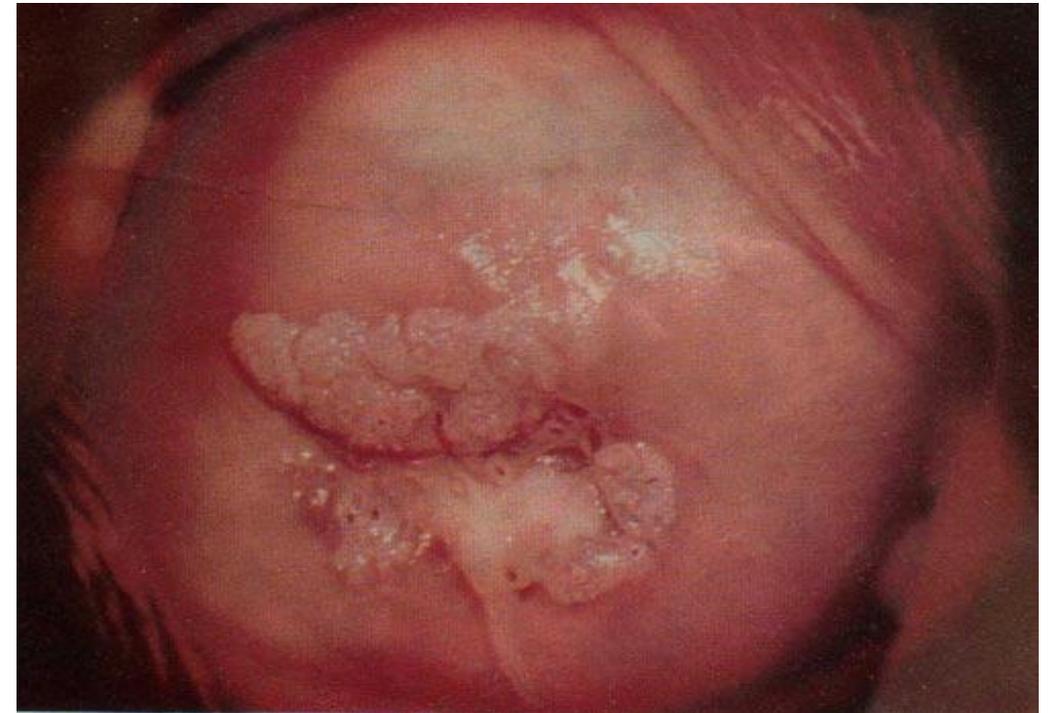


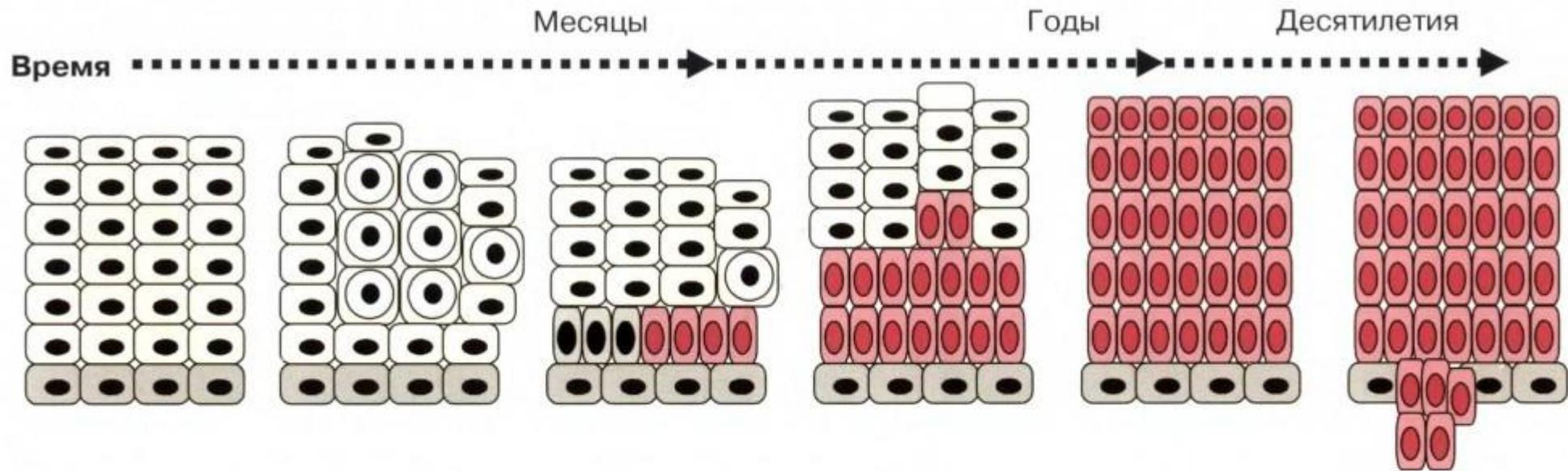
Механизм действия



Проявления ВПЧ инфицирования

- ❖ Латентное течение – отсутствие визуальных изменений
- ❖ Субклиническое течение – при кольпоскопии при обработке уксусной кислотой видны плоские кондиломы в виде белоснежных пятен с кератинизацией, неровными краями
- ❖ Клинически выраженная форма течения – остроконечные кондиломы в области наружных гениталий, ануса, шейки матки.





Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL)

Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL)

Скрининг

Лечение

Прогрессирование заболевания от инфицирования ВПЧ до развития рака шейки матки.

Цервикальная интраэпителиальная дисплазия

Облигатный предрак – высокая вероятность злокачественного перерождения

CIN – цервикальная интраэпителиальная дисплазия:

- ◆ I степень – слабо выраженная
 - ◆ II степень – умеренно выраженная
 - ◆ III степень – выраженная дисплазия – карцинома in situ
- наблюдение/консервативное лечение
- Конизация шейки матки

По данным наблюдения женщин с цитологически определяемыми признаками персистенции ВПЧ – 15% шанс развития дисплазии или карциномы in situ.



Скрининг РШМ

По рекомендациям ВОЗ женщины от 25 до 65 лет должны обязательно проходить цервикальный скрининг первые два года ежегодно, далее – раз в три года при отрицательных результатах

- ❖ Мазок из шейки матки по Папаниколау (цитология) является единственным тестом, используемым среди широких групп населения и эффективным в снижении заболеваемости раком шейки матки и смертности от него.
- ❖ Имеются и другие перспективные тесты (VIA, VILI, HPV), но на сегодняшний день сравнительных данных об их эффективности не получено.
- ❖ Тест на ВПЧ

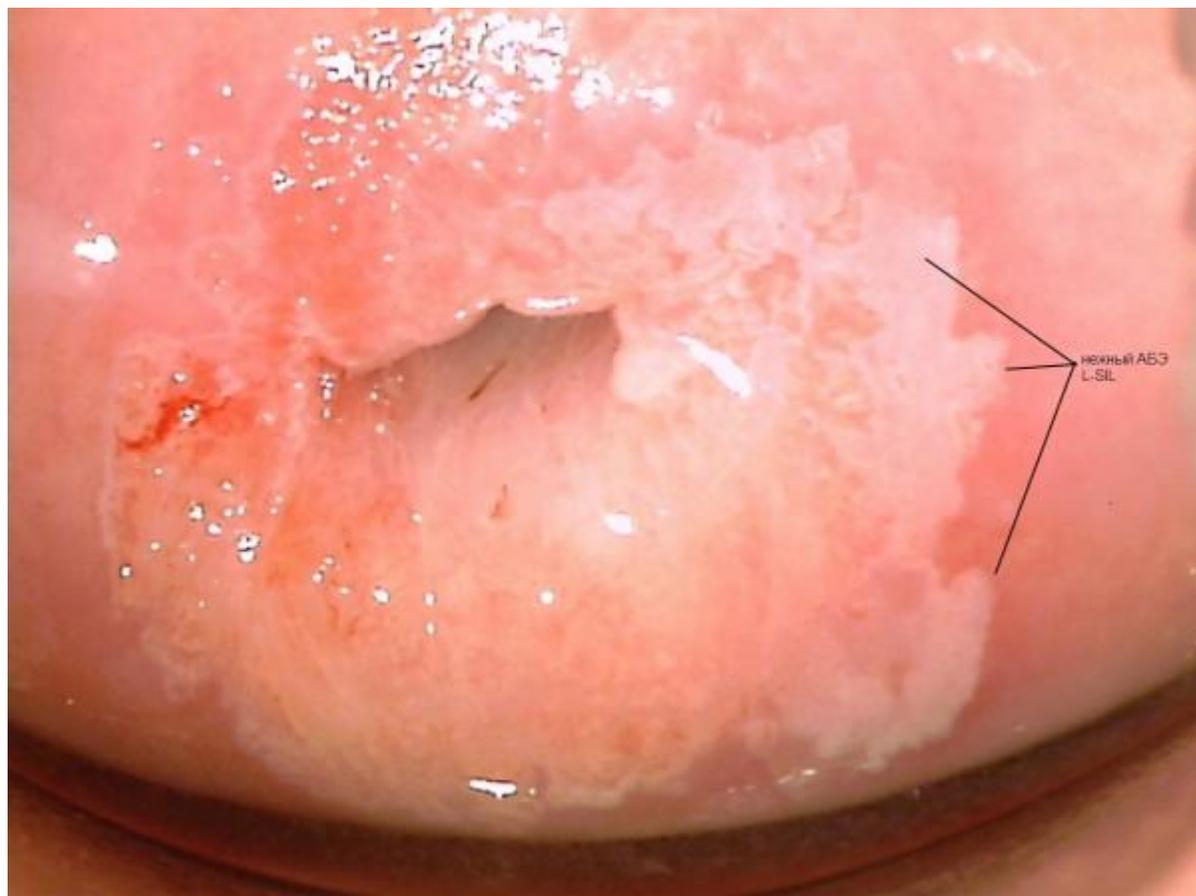
VIA – визуальный осмотр + тест с уксусной кислотой

VILI - визуальный осмотр + тест с уксусной кислотой + тест с йодным раствором Люголя

Традиционная и жидкостная цитология

	Традиционная цитология	Жидкостная цитология
Забор материала		Специальным инструментом (щеточкой) с экзо- и эндоцервикса
Обработка и приготовление препарата	 <p>Со щеточки материал наносится на сухое стекло. Фиксация – высушивание на воздухе. Ручная окраска по Паппенгейму</p>	 <p>Материал со щеточки помещается в контейнер с консервирующей жидкостью. Фиксация влажная. Автоматическое приготовление и окраска препарата.</p>
Микроскопия		По правилам микроскопии цитологических препаратов

Тесты VIA / VILI



Тест на ВПЧ

- ❖ 1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) - многократное копирование определенного участка вирусной ДНК типоспецифическими и видоспецифическими праймерами - качественное определение ВПЧ ВКР с типированием вируса. Рекомендуется исследование 10-14 типов ВПЧ ВКР.
- ❖ 2. RT (real-time) PCR - ПЦР в реальном.
- ❖ 3. Тест двойного гибридного захвата (Hybrid Capture II - HC2) = ВПЧ Digene-тест. Тест основан на гибридизации участков ДНК ВПЧ ВКР с РНК-зондами, улавливаемых антителами с флюоресцентной меткой.
- ❖ 4. Тесты на основе обнаружения РНК ВПЧ: PreTest HPV-Proofer (амплификация мРНК E6/E7 пяти типов ВПЧ высокого риска (16, 18, 31, 33 и 45)) и Aptima (Gen-Probe) основан на целевом захвате и гибридизации мРНК E7 для выявления экспрессии мРНК 14 типов ВПЧ ВКР с частичным генотипированием.

Вакцинирование против ВПЧ

- ❖ На данный момент существуют две вакцины - Cervarix и Gardasil
- ❖ Обе вакцины состоят из пустой оболочки вируса и не содержат генетический материал вируса (ДНК)
- ❖ Вакцинация рекомендована с 13 до 26 лет
- ❖ Иммунитет сохраняется минимум 15 лет



Диагностика РШМ

- ❖ Физикальное исследование, включающее гинекологический осмотр и ректовагинальное исследование;
 - ❖ Цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, кольпоскопия
 - ❖ Биопсия всех подозрительных участков шейки матки
 - ❖ Конизация – при необходимости
- + другие исследования стандартные и по показаниям

■ Клинический анализ крови, биохимический анализ крови

■ Коагулограмма,

■ Общий анализ мочи,

■ ЭКГ;

■ Р-графия органов грудной клетки;

■ Цистоскопия (по показаниям);

■ Ректороманоскопия (по показаниям);

■ Экскреторная урография, ренография (по показаниям);

■ УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, паховых и шейно-надключичных лимфоузлов

■ Определение уровня SCC в сыворотке (при плоскоклеточном раке);

■ МРТ органов малого таза

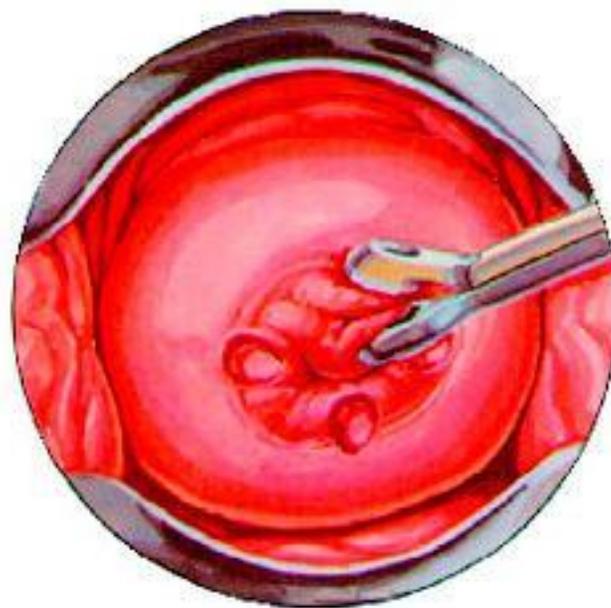
■ КТ малого таза и забрюшинного пространства

■ ПЭТ/КТ (наиболее информативна для выявления поражения лимфатических узлов и отдалённых метастазов);

■ Колоноскопия (по показаниям);



БИОПСИЯ ШЕЙКИ МАТКИ



Взятие материала для биопсии из области зоны трансформации.

Лечение РШМ

Базируется на стадии процесса:

- ❖ Уровне инвазии
- ❖ Размере опухоли
- ❖ Распространённости процесса



Включает в себя:

Хирургический метод
Химиотерапию
Таргетную терапию
Лучевую терапию

**Различные их сочетания
(комбинированные, комплексные
методы)**

TNM	FIGO		
T1a1	IA1	Глубина инвазии не более 3 мм (микроинвазивный рак). Горизонтальное распространение не должно превышать 7 мм, в противном случае опухоль следует относить к стадии IB	
T1a2	IA2	Глубина инвазии более 3 мм, но не более 5 мм (измеряется от базальной мембраны поверхностного или железистого эпителия). Горизонтальное распространение не должно превышать 7 мм, в противном случае опухоль следует относить к стадии IB	
T1b	IB	Глубина инвазии более 5 мм	
T1b1	IB1	Размеры опухоли не более 4 см	
T1b2	IB2	Размеры опухоли более 4 см	
T2	Стадия II ³	Опухоль, распространившаяся за пределы матки, без перехода на стенки таза и поражения нижней трети влагалища	
T2a	IIA	Без вовлечения параметрия	
T2a1	IIA1	Размеры опухоли не более 4 см	
T2a ²	IIA2	Размеры опухоли более 4 см	
T2b	IIB	С вовлечением параметрия	
T3	Стадия III ⁴	Опухоль, вовлекающая стенки таза (при ректальном исследовании отсутствует пространство между опухолью и стенкой таза) или нижнюю треть влагалища, а также все случаи РШМ с гидронефрозом и нефункционирующей почкой	
T3a	IIIA	Вовлечение нижней трети влагалища	
T3b	IIIB	Распространение на стенку таза или гидронефроз и нефункционирующая почка	
	Стадия IV	Опухоль, распространившаяся за пределы таза или прорастающая слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отёк не позволяет отнести опухоль к стадии IV)	
T4	IVA ⁵	Прорастание мочевого пузыря или прямой кишки	
M1	IVB	Отдалённые метастазы	
Регионарные лимфатические узлы		Отдалённые метастазы	
NX	Недостаточно данных для оценки	M0	Отдалённые метастазы отсутствуют
N0	Признаков поражения регионарных лимфатических узлов нет	M1 ⁶	Имеются отдалённые метастазы
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах		

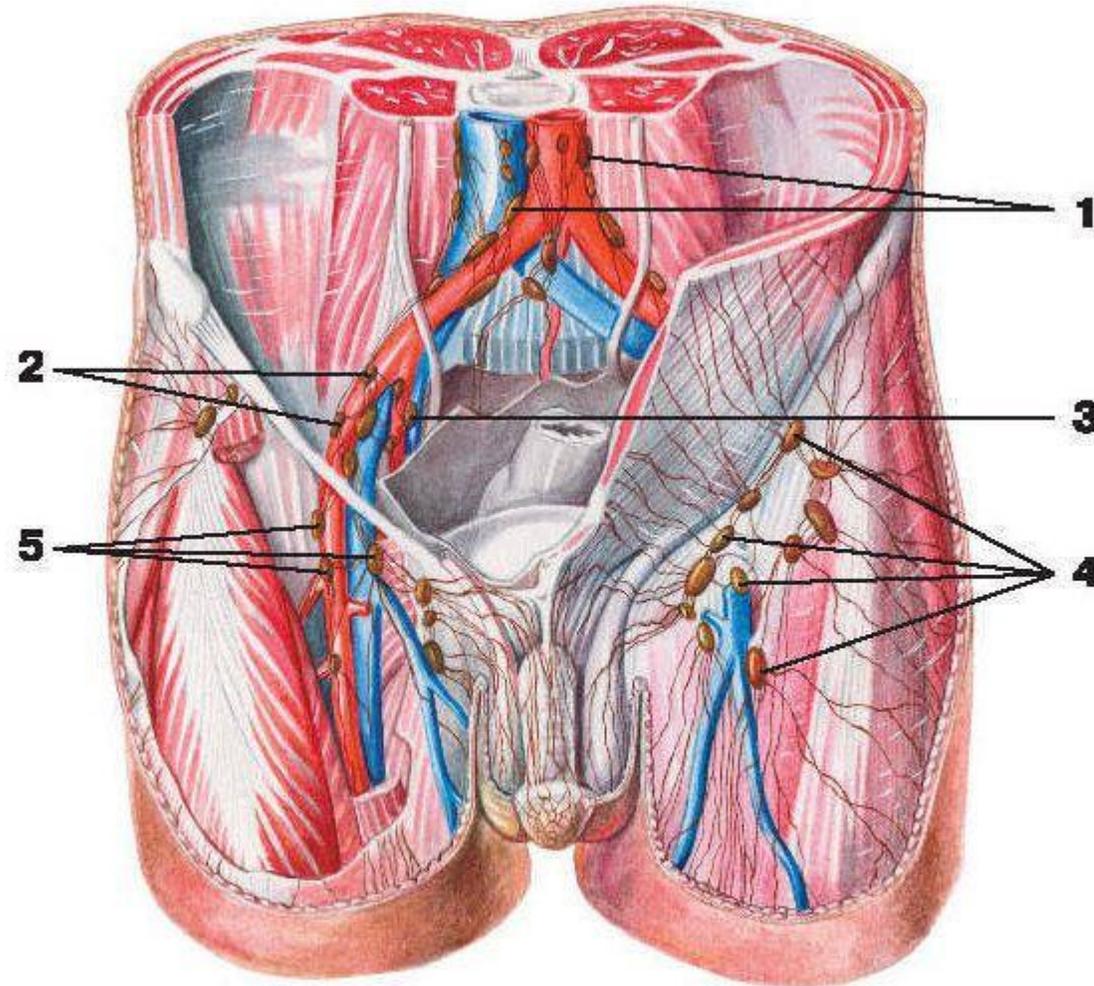
Хирургическое лечение

От конизации шейки матки при IA1 стадия (инвазия ≤ 3 мм; горизонтальное распространение ≤ 7 мм) до различных вариантов экстирпации матки с придатками.

Классификация Piver M. S, Rutledge F. (1974 г.)

I тип	Экстрафасциальная экстирпация матки
II тип	Модифицированная расширенная экстирпация матки подразумевает удаление медиальной трети кардинальных, пузырно-маточных и крестцово-маточных связок, верхней трети влагалища и тазовую лимфаденэктомию. Мочеточники туннелируются, но не мобилизуются по нижнелатеральной полуокружности. Маточные сосуды пересекаются на уровне мочеточника
III тип	Расширенная экстирпация матки по Мейгсу подразумевает полное удаление кардинальных и крестцово-маточных связок от стенок таза, пузырно-маточной связки — от стенки мочевого пузыря, верхней трети влагалища и тазовую лимфаденэктомию. Мочеточники мобилизуются полностью до места впадения в мочевой пузырь. Маточные сосуды пересекаются у места отхождения от внутренних подвздошных сосудов
IV тип	Расширенная экстирпация матки включает пересечение верхней пузырной артерии, удаление периуретеральной клетчатки и до 3/4 влагалища
V тип	Комбинированная расширенная экстирпация матки подразумевает удаление дистальных отделов мочеточников и резекцию мочевого пузыря

При наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах выполняется поясничная лимфодиссекция, при этом удаление матки с первичной опухолью не обязательно («прерванная гистерэктомия») ввиду необходимости проведения послеоперационной ХЛТ



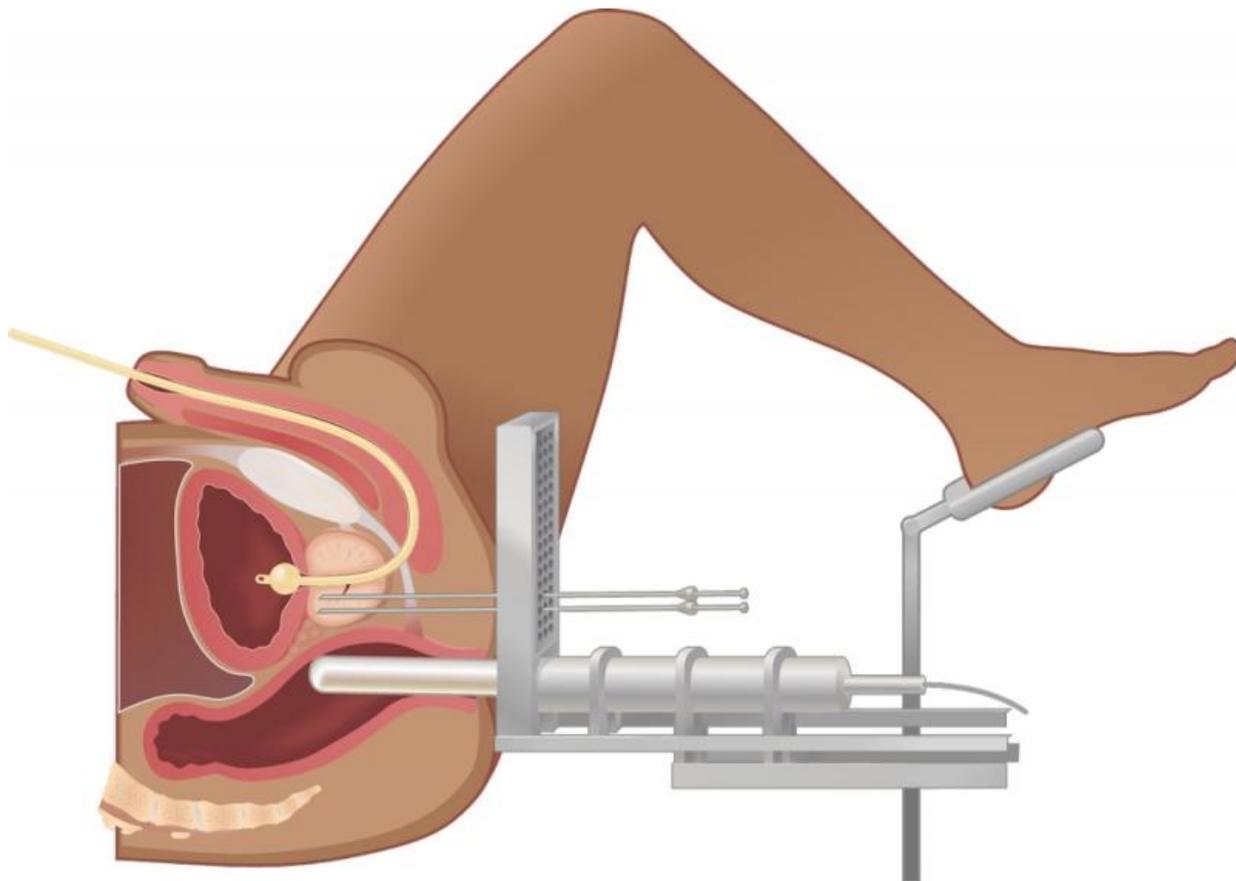
Лимфатические сосуды и узлы таза:

- 1 — поясничные лимфатические узлы; 2 — наружные подвздошные лимфатические узлы;
3 — внутренние подвздошные лимфатические узлы;
4 — поверхностные паховые лимфатические узлы; 5 — глубокие паховые лимфатические узлы.

Адьювантное лечение

- 1) Группа высокого риска прогрессирования (метастазы в лимфатических узлах, поражение параметриев) - ХЛТ (дистанционная ЛТ + еженедельное введение цисплатина 40 мг/м² на протяжении ЛТ). При наличии опухоли в краях резекции - сочетанная ЛТ + ХТ
- 2) Группа среднего риска прогрессирования (два из трёх факторов промежуточного риска (инвазия опухоли более, чем на 1/3 толщины миометрия шейки матки, лимфоваскулярная инвазия; размер первичной опухоли ≥ 4 см) - адьювантная дистанционная ЛТ
- 3) Группа низкого риска прогрессирования (ничего из вышперечисленного) - адьювантное лечение не показано.

Виды лучевой терапии

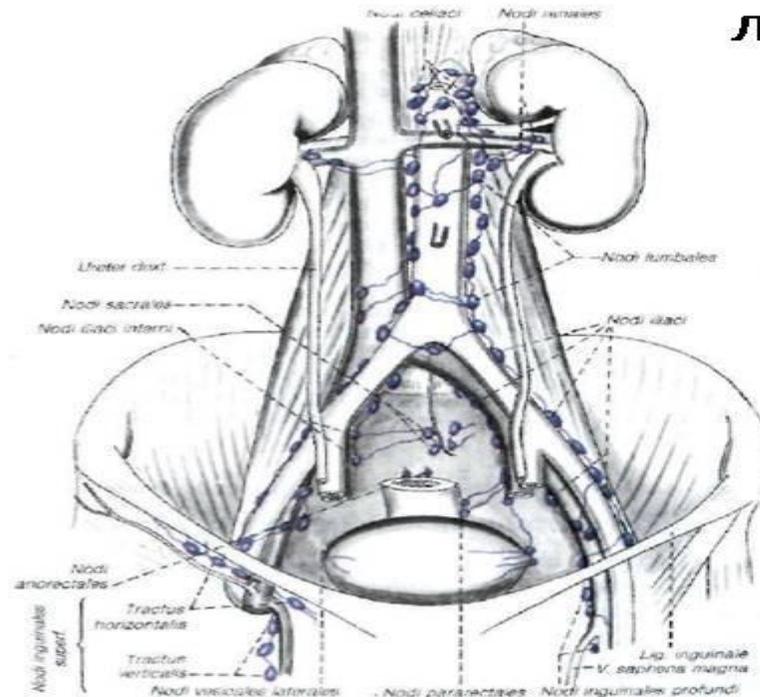


IIВ–IVА стадии

IIВ–IVА стадии - стандартом является сочетанная ХЛТ (сочетанная ЛТ + введение цисплатина 40 мг/м² на протяжении дистанционной ЛТ).

В случае **IIВ–IVА** стадии возможно проведение неoadьювантной терапии с последующим оперативным лечением.

IVВ стадия - рекомендуется системная. При метастазах в парааортальных лимфоузлах возможно проведение сочетанной ХЛТ



**Лимфатические сосуды
и узлы брюшной
полости**

Наблюдение после лечения

Физикальное обследование, в том числе гинекологический осмотр — каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, каждые 6 мес. — в течение 3-го и 4-го года, затем — ежегодно.

- Цитологическое исследование мазков со слизистой культи влагалища — каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, каждые 6 мес. — в течение 3-го и 4-го года, затем — ежегодно. В случае подозрения на рецидив рекомендована биопсия с гистологическим исследованием.
- УЗИ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства и определение уровня SCC (при плоскоклеточном раке) — каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, каждые 6 мес. — в течение 3-го и 4-го года, затем — ежегодно.
- Р-графия органов грудной клетки — ежегодно.
- КТ/МРТ — по показаниям.



Спасибо за внимание