

Онкологические аспекты эндометриоза

Красильников С. Э.

Профессор кафедры акушерства и
гинекологии, кафедры онкологии НГМУ
Заведующий отделением гинекологии ООД.
2015

Эндометриоз и рак. Два типа сценария...

1. Трансформация в рак из эндометриоидных гетеротопий через соматические мутации.
2. Эндометриоз и рак может представлять два различных биологических процесса и характеризоваться отличным набором причинных сигнальных молекулярных механизмов. Их частое совместное параллельное сосуществование может вытекать:
 - из молекулярно-генетических нарушений (в 10 раз выше),
 - иммунной и гормональной дисрегуляции,
 - внешних факторов (неблагоприятная экология, стресс....

История вопроса

- **J. Sampson** еще в 1925г. впервые сообщил о случае злокачественной трансформации эндометриоза в РЯ, руководствуясь следующими критериями:
- **Наличие рака и эндометриоза в одном и том же яичнике;**
- **Сходные гистологические черты;**
- **Исключение другого первичного источника новообразования.**

Эндометриоз - доброкачественное разрастание ткани по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию.

Гистогенез эндометриозной гетеротопии:

- ✓ способность к инфильтрирующему инвазивному росту в окружающие ткани ;
- ✓ деструкция последних;
- ✓ эмбриональное происхождение;
- ✓ метастазирование;
- ✓ отсутствие вокруг очага соединительной капсулы.

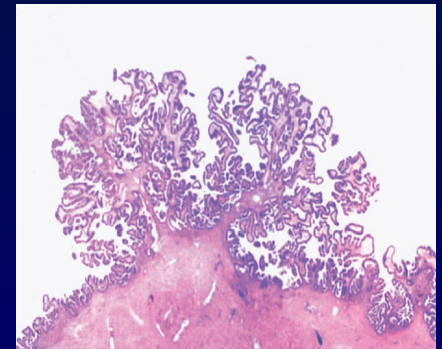


Предположительные факторы риска малигнизации

- 1. **Не регрессирующие** очаги эндометриоза в постменопаузе в возрасте **> 45 лет.**
- 2. **Монотерапия эстрогенами** в постменопаузе у женщин страдавших эндометриозом в репродуктивном возрасте.
- 3. Рецидивирующий эндометриоз с анамнезом **более 15 лет.**
- 4. **Неоднократные операции** по удалению очагов эндометриоза.
- 5. **Генетические факторы** семейного эндометриоза, рака яичников, ожирения.
- 6. **Выраженные клинические симптомы гормональной дисфункции.** Вегето-сосудистые реакции.

Осмысление особенностей патогенеза рака яичника – ключ к новым подходам в диагностике и лечении

- Эпителиальные карциномы яичника могут быть разделены на две категории:
 - **Тип I** – медленно растущие неактивные опухоли, которые развиваются из атипичных пролиферативных опухолей;
 - **Тип II** – быстро растущие карциномы, которые развиваются *de novo*



Статистика рака яичников.

- 2010год - в мире зарегистрировано более 168 тысяч новых случаев рака яичников (РЯ) и более 100 тысяч смертей от этой патологии [XIX FIGO, 2009].
- 2010год (Россия) - 11235 новых больных РЯ, смертность от ЗОЯ - 7434 случая [Чисов В.И., Старинский В.В. 2008г.].
- Доля I-II стадий не превышает 32%, а распространенные формы - 68% вновь выявленных наблюдений.
- Прирост заболеваемости РЯ за 10 лет составил 11,9%.

Актуальность .

За период с 2008 по 2013 годы в России от злокачественных опухолей яичников умерло более 86 000 женщин

- **Ежедневно, в среднем, в Российской Федерации регистрируется 17 случаев смерти от злокачественных опухолей яичников**
- **Каждые 2 часа в России умирает 1 женщина от злокачественной опухоли яичников**
По данным официальной онкологической статистики на основании формы №35



Рак яичников за 30 лет ... Состояние проблемы.

Отсутствие
скрининга

Поздняя
диагностика



**Рак
яичников**

Неудовлетворительные
результаты лечения



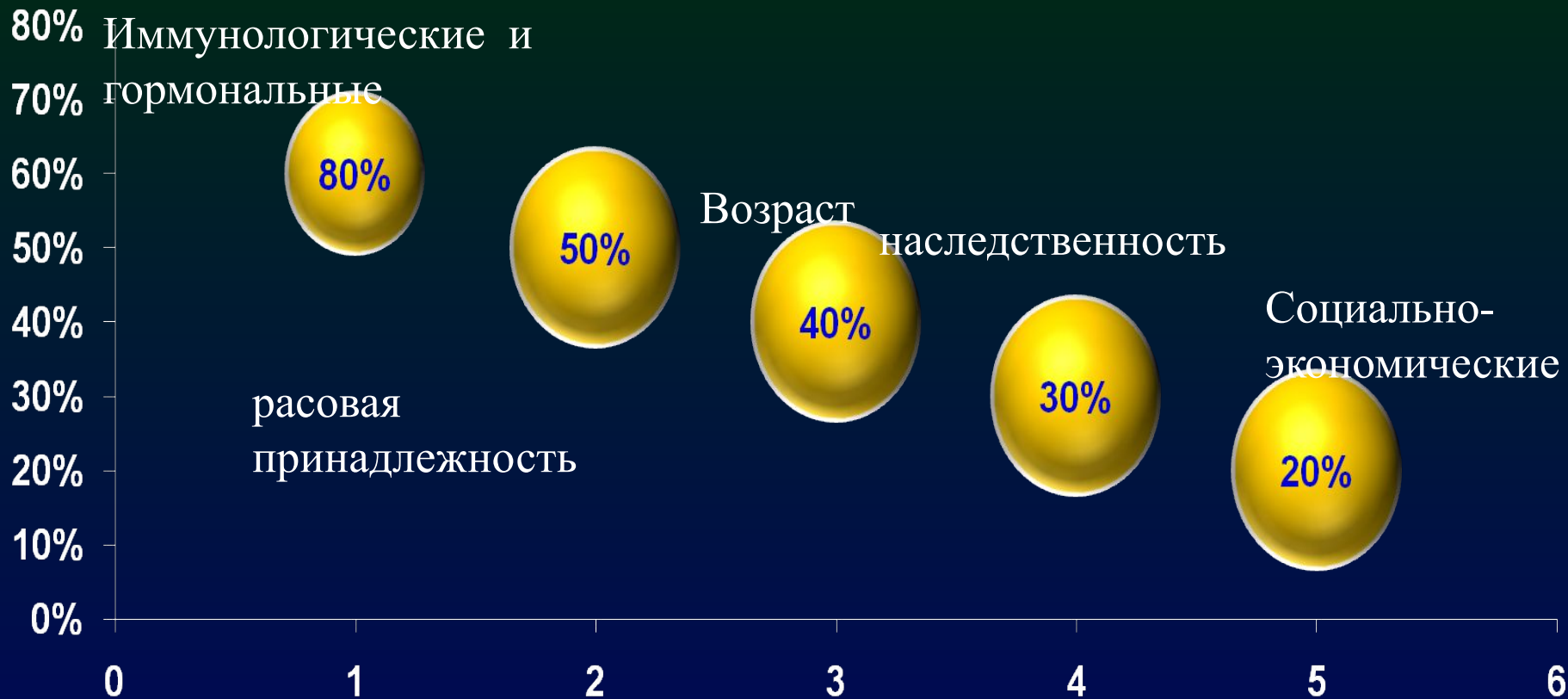
Злокачественные заболевания яичников

Показатель	2011	2012	2013	Динамика за 3 года	РФ 2012
Заболеваемость Абсолютные/на 100 тыс. женского населения	292 /19,9	265 /18,37	291/20,1	+1%	16,8
Смертность Абсолютные/на 100 тыс. жен. населения	160/11,7	152/10,54	126/8,7	-25,6%	10,12
Запущенность%	20,8%	21,9%	19,1%	-8,2%	20,3% 1
I-II стадии %	37,6%	33,2%	32,7%	-13,0%	36,2%1
Выявлено при проведении профилактических осмотров (абсолютные/% от выявленных всего)	20/7,3%	33/12,9%	35 /12.4%	69,8%	11,4%
5-летняя выживаемость	57,8%	59,1%	54,6%	-5,5%	57,5% ;
Одногодичная летальность	31,4%	28,2%	21,2%	-32,5%	24,3% .

Какой мой риск,
заболеть раком????



Удельный вес этиологических факторов, влияющих на развитие эндометриоза (FIGO)

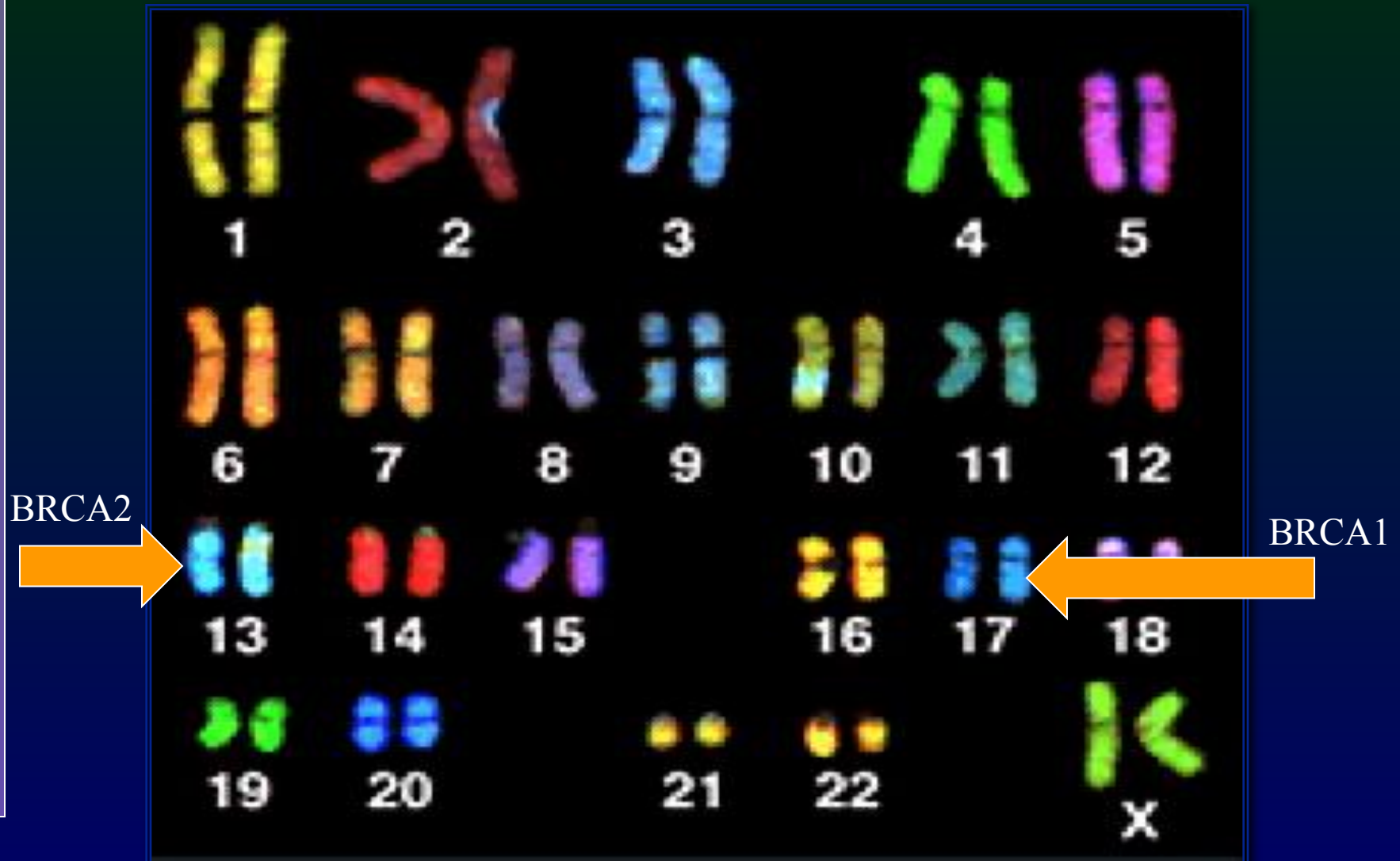


Ожирение, бесплодие, низкое число/отсутствие родов, поздние роды, аборт, позднее менархе, редкое применение КОК.

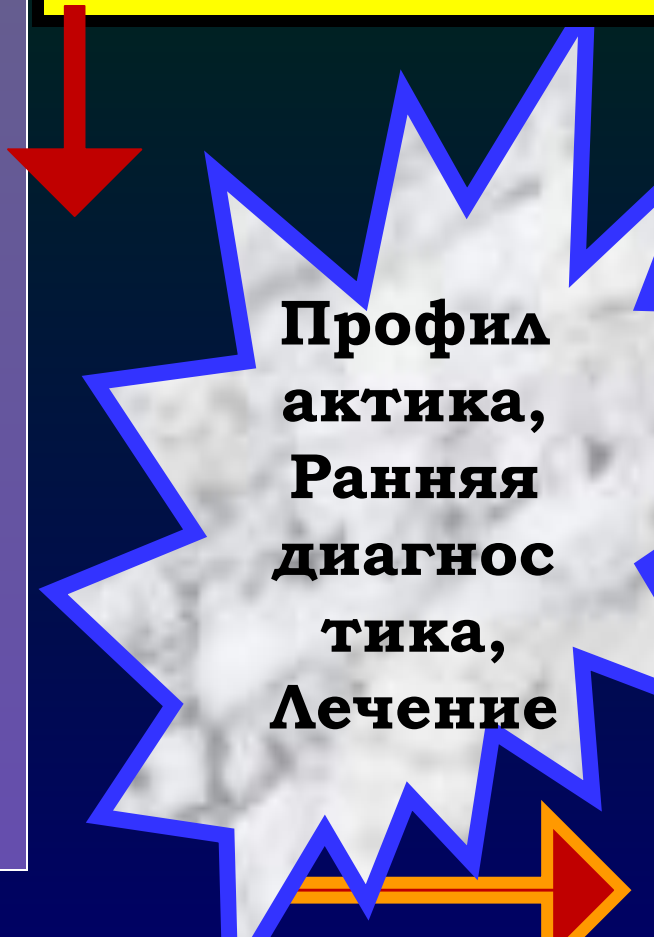
Скрининг по дефекту генов BRCA I / II.

- 85% РЯ – спорадические случаи и только до 15% генетически обусловленный.
- BRCA I- расположен на хромосоме 17.
- BRCA II- на хромосоме 13.
- Оба увеличивают риск развития рака
- РЯ (BRCA I) – увеличение риска от 28 до 44% ;
(BRCA II) - 27%
- Риск развития рака молочной железы =56-87%

Каждая клетка имеет две копии BRCA1 и BRCA2



**Злокачественные
опухоли
яичников.
Основные
направления.**



**Профилактика,
Ранняя
диагностика,
Лечение**

1. Внедрение новых технологий и повышение уровня знаний по проблеме ОЯ.
2. Раннее выявление и лечение предопухолевого патологического процесса (ДОЯ).
3. Создание групп риска и проведение скрининга в них, что включает:
 - маркеры: Ca-125
 - УЗТ влагалищным датчиком,
 - гинекологический осмотр.
4. При выявлении придатковых новообразований - маркер HE4, в США (тест OVA1 с 2010г.).
5. Индивидуализация лечения в зависимости от факторов прогноза, степени риска рецидива болезни. Применение молекулярной классификации РЯ.
6. Обследование родственников у больных РЯ.

Группы риска развития РЯ.

- **Повышенный риск:** ранняя менструация до 12 лет, нет детей или 1 ребенок при родах старше 30 лет, климакс после 55 лет, прием стимуляторов овуляции в анамнезе, рак молочной железы в анамнезе, продолжительная диета с повышенным холестерином.
- **Больные с пролиферативными заболеваниями репродуктивной системы**(эндометриоз, миома матки, фиброзно-кистозная болезнь МЖ, СПЯ)
- **При приеме ГЗТ в течении 10 лет (чистые эстрогены) повышается риск заболеваемости РЯ на 30%**
- **Прием пероральных контрацептивов в течении 5 лет, снижает риск на 60%**
- **при выявлении семейного анамнеза или повреждений в генах BRCA 1/2 можно назначать пероральные контрацептивы, в течение 5 лет при этом контролировать состояние МЖ**

Риск развития РЯ у больных эндометриозом.

- Обследовано 6398 больных эндометриозом в различный возраст постановки диагноза “эндометриоз”, при этом выявлено ПОЯ или РЯ 46(0,72%), т.е 720 случаев на 100тыс.
- Риск РЯ повышается с возрастом для больных эндометриозом:
- 20-29 лет - риск возрастает в 3.88 раза
- 30-39 лет – 4.85 раз;
- 40-49 лет – 8.03 раза;
- 50-59 лет – 13.2 раза.

Статистика

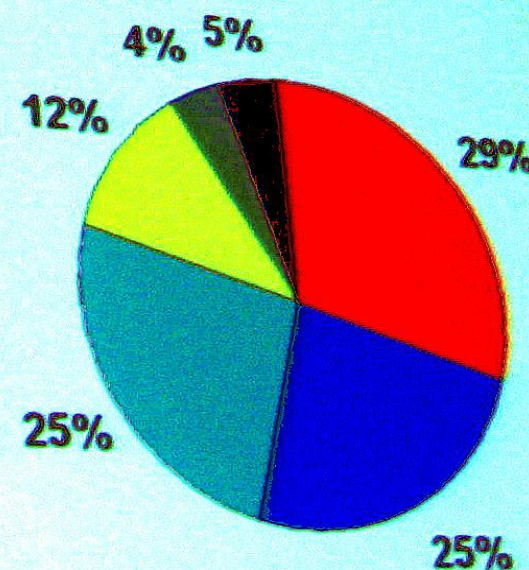
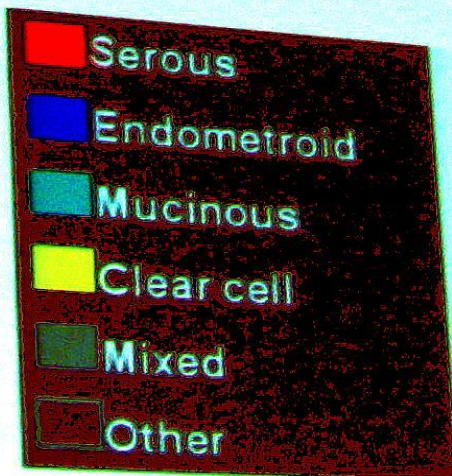
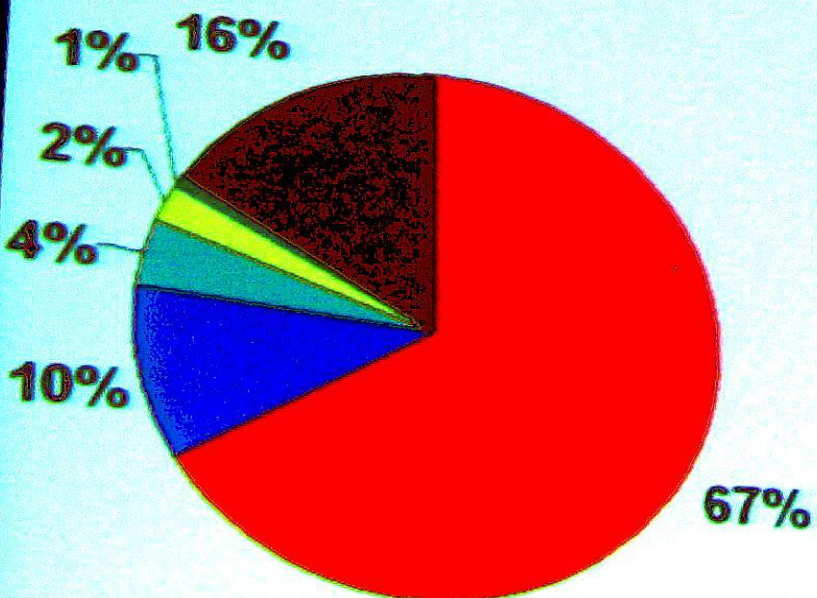
- Заболеваемость эндометриозом на уровне **7-15%** у женщин репродуктивного возраста и менее **2%** в постменопаузе, а у пациенток с бесплодием и ХТБ **25-40%** и **40-70%** соответственно [Matalliotakis, IM; Sakmak, H. 2008]
- Риск развития РЯ на фоне эндометриоза на **20-37%** выше, в сравнении с популяцией женщин без эндометриоза.

ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis, 2008

Сравнение частоты начальных и распространенных стадий в зависимости от типа РЯ (мировые сводные данные 2009г.).

**Распространенные стадии РЯ
8233 наблюдений**

**Начальные стадии РЯ
2159 наблюдений.**



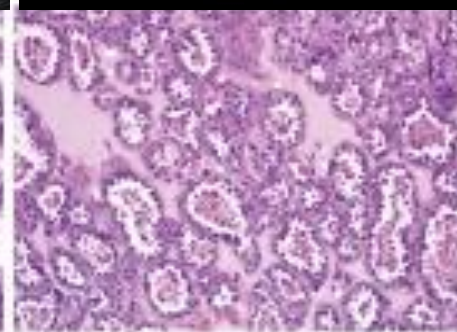
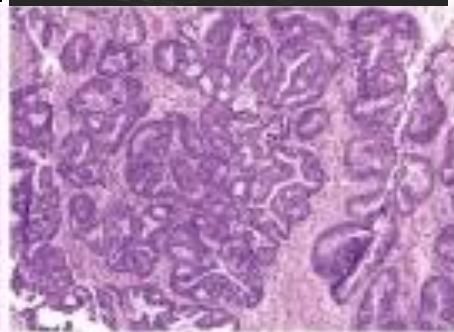
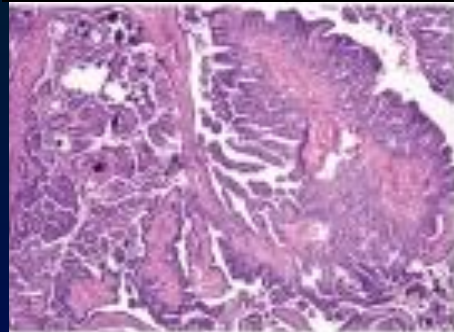
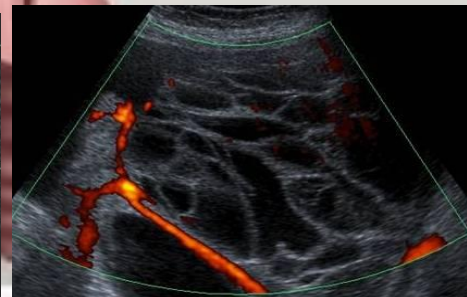
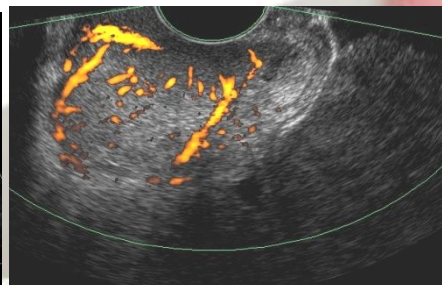
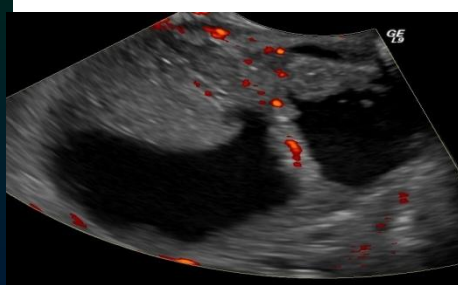
Mc Guire 1996
Piccart 2000
Muggia 2000

Markman 2001
ICON 3 2002
du Bois 2003

Osols 2002
Kristersen 2002
de Placide 2004

Armstrong 2006
du Bois 2006
Pristerer 2006

Распределение эпителиальных злокачественных опухолей яичников по морфологической структуре [FIGO 2013]



Серозная
ЦА-68%

Эндометриоидная
-7%

Муцинозная
ЦА-15%

Светлоклеточная
ЦА 4%

Цель доклада:

- **На основании мирового клинического опыта и данных литературы определить степень риска и исходы онкологических заболеваний, связанных с эндометриозом.**
- **Выделить группу больных с эндометриозом, имеющих повышенный риск развития рака и определить пути возможной профилактики.**

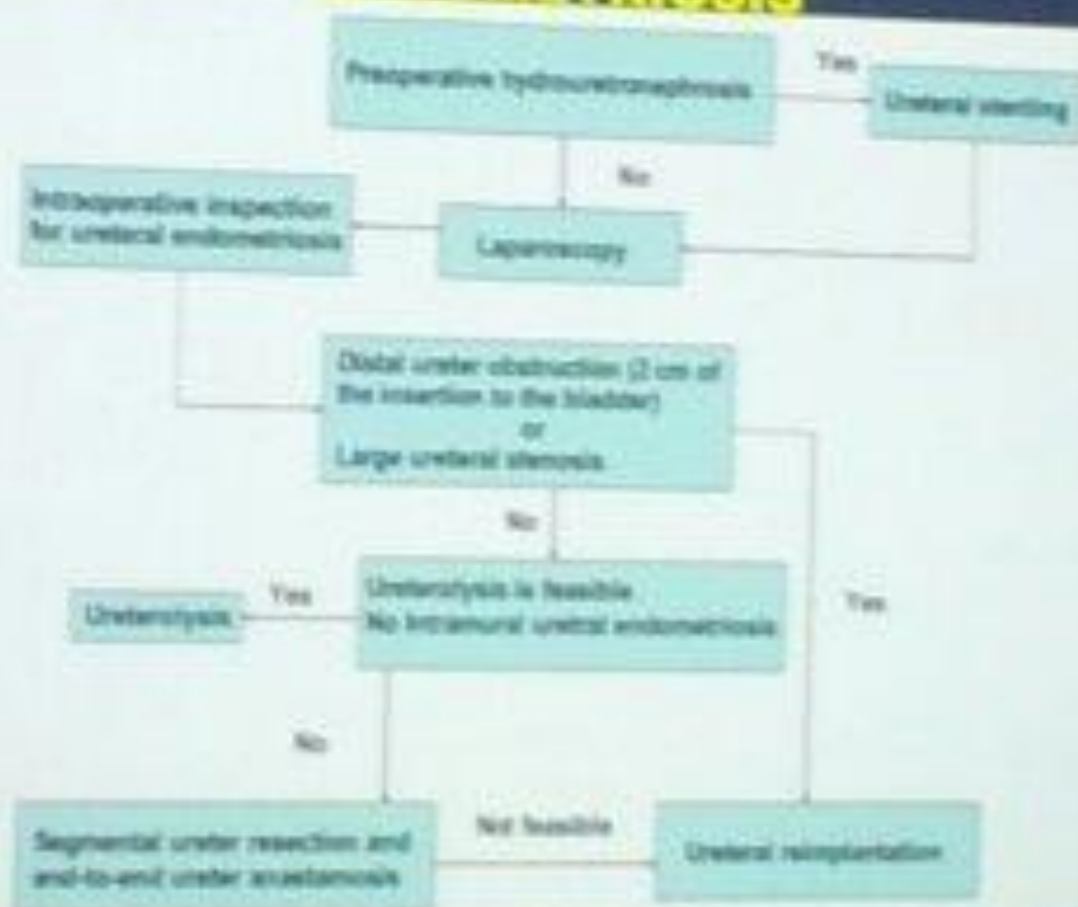




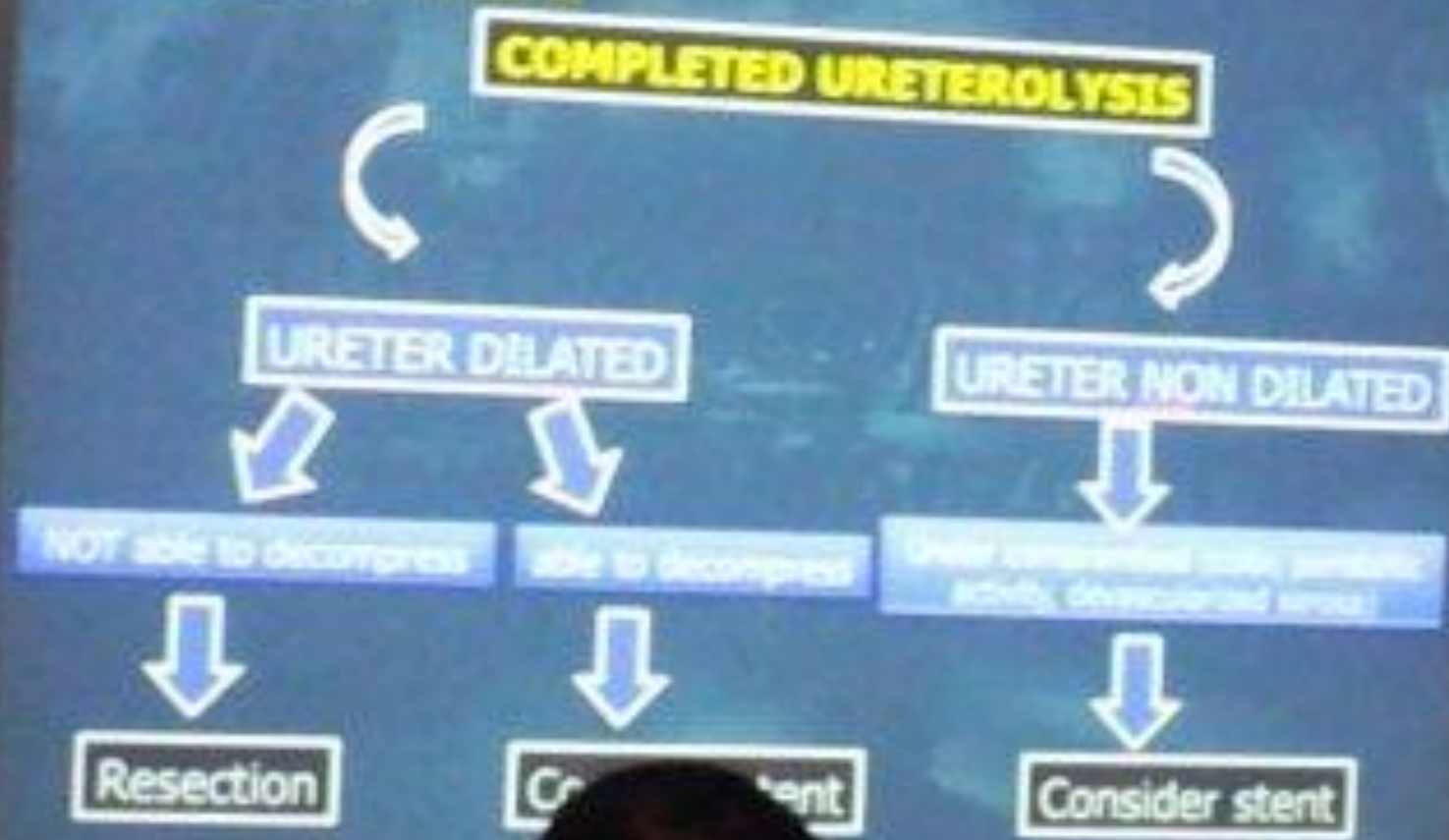




ALGORITHM OF LAPAROSCOPIC TREATMENT OF URETERAL ENDOMETRIOSIS



WHEN A DOUBLE-J STENT IS RECOMMENDED AFTER SURGERY?



Локализации рака, связанного с эндометриозом

- **Рак яичников - 70-75%**
- **Экстраовариальный рак – 25% локализовался:**
 - **Ректовагинально - 36%,**
 - **Толстый кишечник - 11%,**
 - **Мочевой пузырь- 9%;**
 - **Влагалище - 7%;**
 - **Тазовые связки - 4 %; Пупок 4%;**
 - **Шейка матки - 4%; Маточные трубы - 4%.**

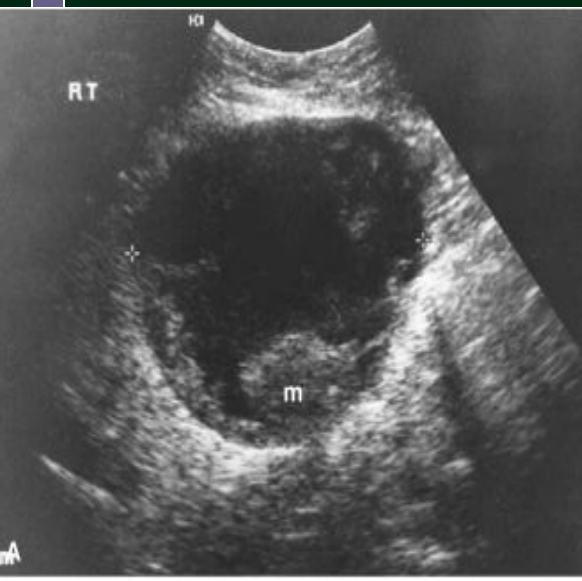
Методы обследования

- Анамнез и жалобы;
- Гинекологический осмотр с ректо-вагинальным исследованием;
- Ультразвуковая томография:
трансабдоминальное и трансвагинальное сканирование;
цветное и энергетическое картирование кровотока
- Маркер СА -125, НЕ4, РЭА, АФП, СА- 19-9, СА – 72-4
- Экскреторная урография
- ЭГДС
- КТ, МРТ
- Лапароскопия с цитологическим контролем

СИМПТОМЫ.

- боли внизу живота
- нарушение менструального цикла (22%)
 - У 6,2% нерегулярные кровянистые выделения,
 - у 8,4% - выраженная альгоменорея,
 - у 5,43% - обильные и болезненные менструации,
 - у 13,18% - циклические длительные менструации
 - у 3 % - скудные менструации.
- запоры и расстройства мочеиспускания.
- чувство тяжести и увеличение объема живота.
- слабость и одышка (14,7%).
- бесплодие (7,8%).
- у значительного числа больных симптомы заболевания отсутствуют.

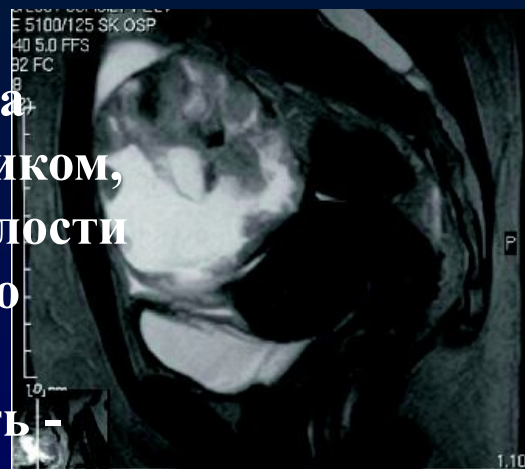
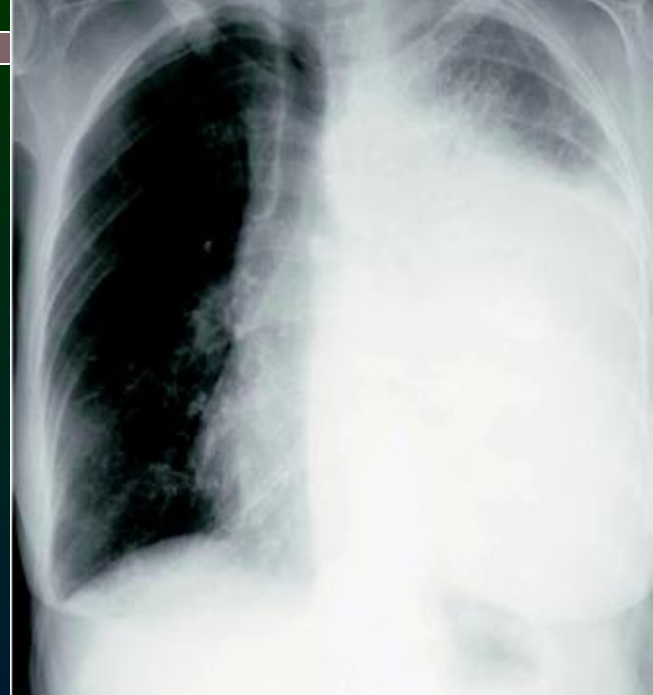
Диагностика РЯ.



гинекологический осмотр
(информативность
-64,4%),

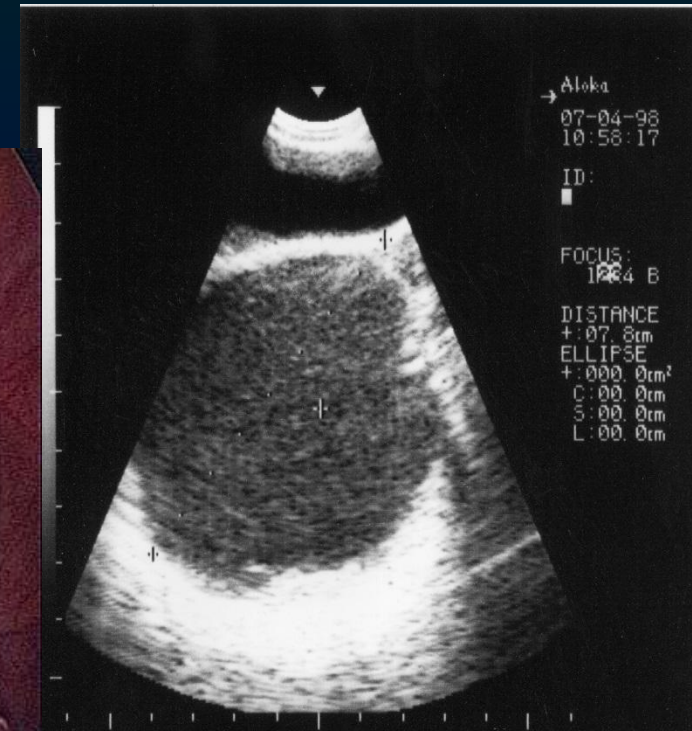
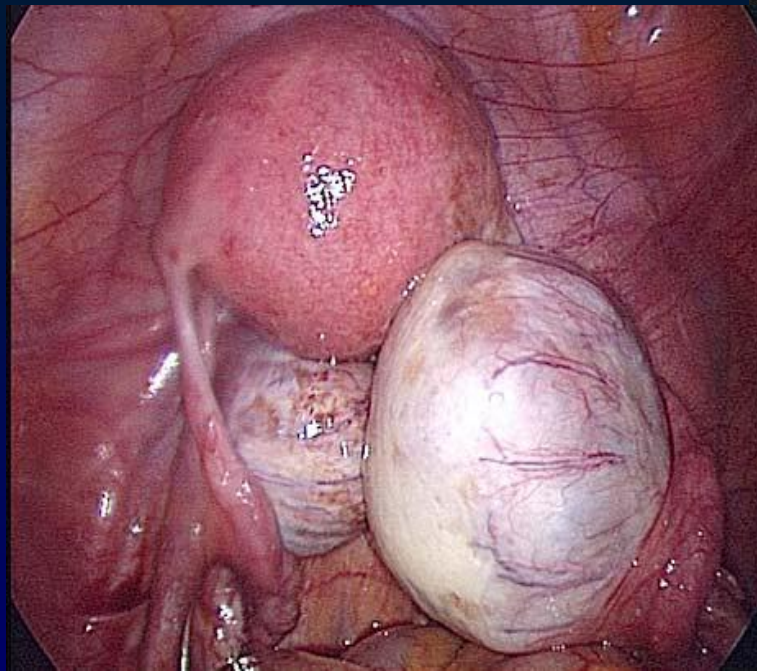
определение уровня СА
-125
(информативность -
92,4%),

УЗТ малого таза
влагалищным датчиком,
осмотр брюшной полости
и забрюшинного
пространства
(информативность -
83,5%).



Ультразвуковые признаки эндометриомы (А.И.Гус 1996)

- ✓ относительно небольшие размеры кисты, диаметр которой обычно не превышает 8 см;
- ✓ расположение сзади или сбоку от матки;
- ✓ наличие средней и повышенной эхогенности несмещающейся мелкодисперсной взвеси;
- ✓ двойной контур образования.





CA-125

Рак яичников.

Вероятные направления скрининга

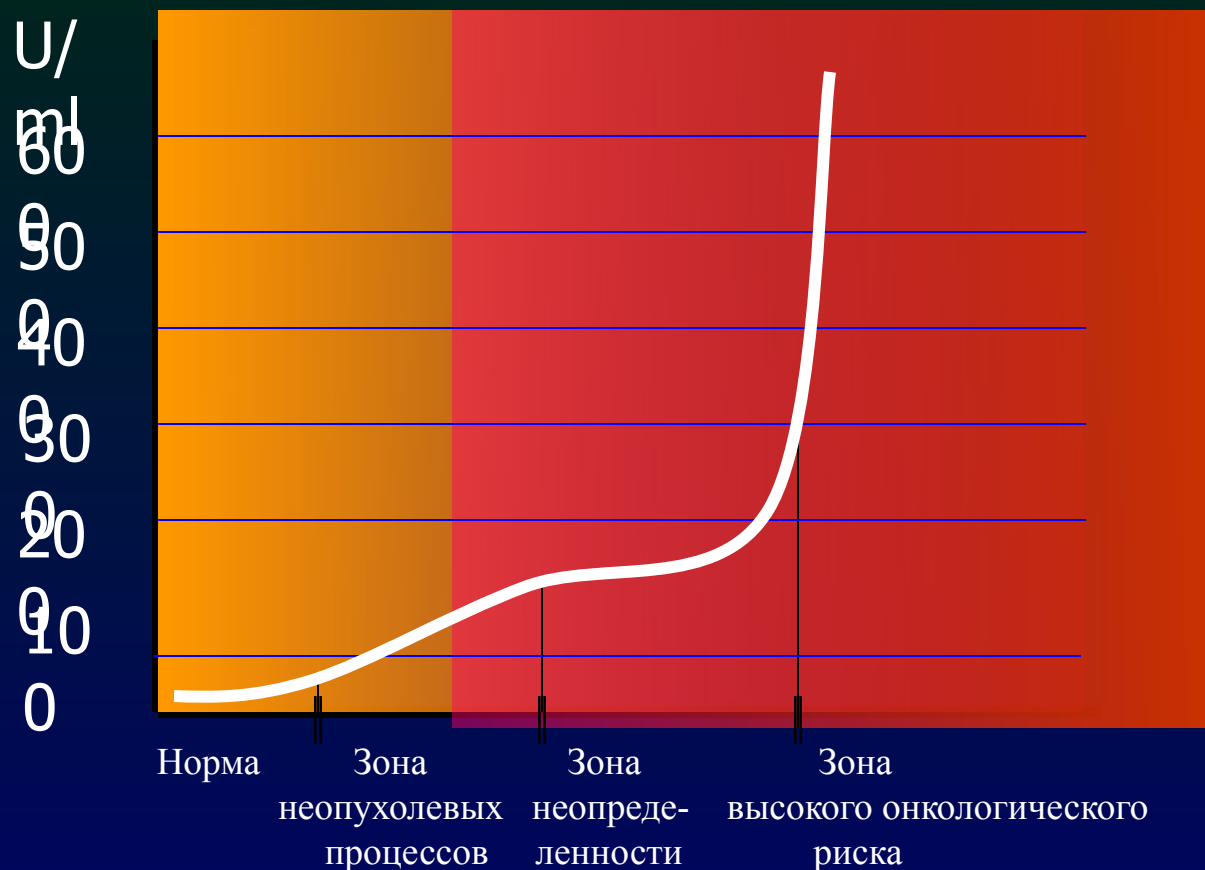
При I-II стадиях заболевания CA-125 увеличен в 60% наблюдений. Критерий оценки положит. теста с 200 U/ml (чувствительность 83%, специфичность – 76%).

На каждый выявленный случай заболевания приходится при этом 50 ложноположительных и 10 ложноотрицательных результатов.

При снижении критерия оценки с 200 U/ml до 50 U/ml частота ложноположительных результатов увеличится в 4 раза (до 200) при снижении ложноотрицательных данных в 2 раза.

Jacobs I.J., et al, 1996.NIH, 1999

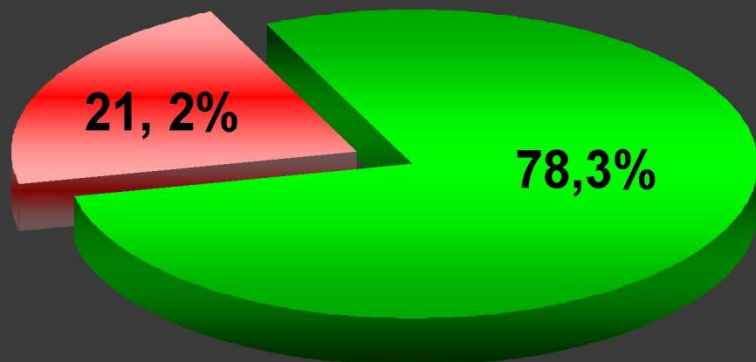
Значение концентраций СА-125 при различных процессах.



(Collins W.P., Bourne T.H., Campbell S., 1998)

Концентрация опухолеассоциированного антигена СА-125 в сыворотке крови у обследованных пациенток

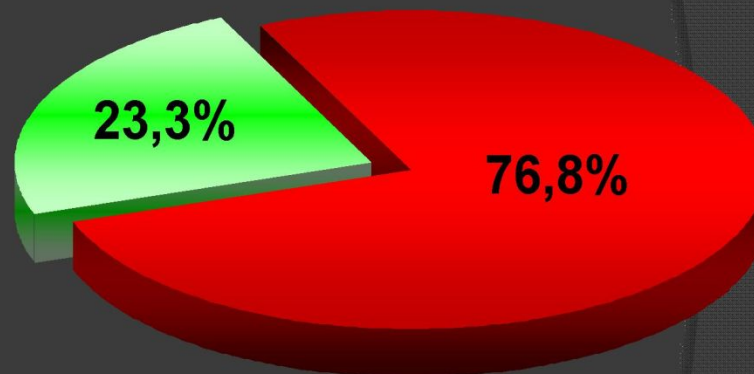
доброкачественные опухоли



■ ниже порогового уровня

■ ложноположительный результат

злокачественные опухоли



■ выше порогового уровня

■ ложноотрицательный результат

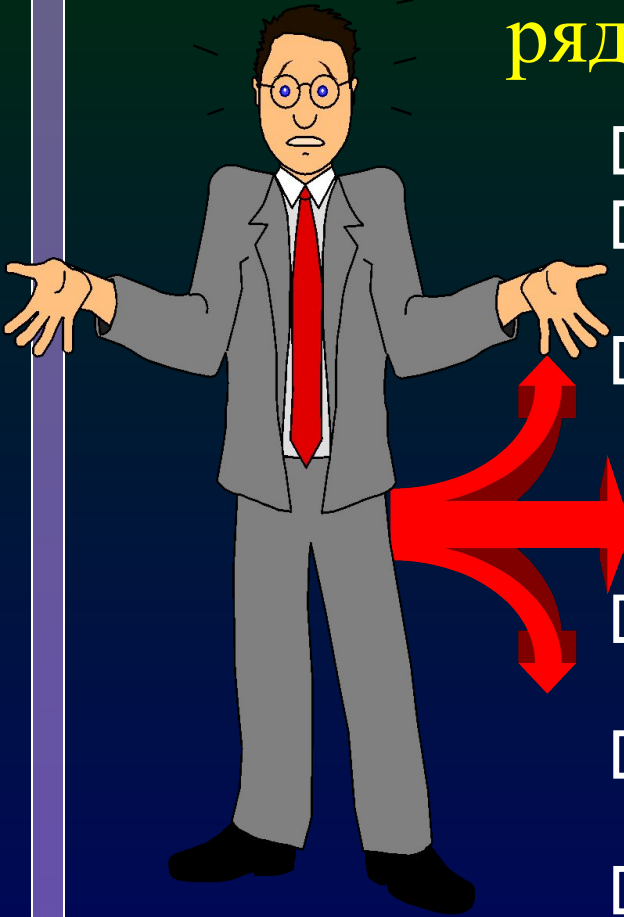
HE 4 – новый маркер рака яичников.

- С 1988 определение уровня СА125 в сыворотке + УЗТ малого таза, а также КТ/МРТ служили стандартом для отбора больных с придатковыми новообразованиями с высоким риском малигнизации.
- HE4 (белок 4 эпителия человека) принадлежит семейству ингибиторов протеиназ. Это кислый гликопротеин, с четырьмя дисульфидными связями и молекулярной массой 25 кДа. Биологическая функция HE4 не известна. Предполагается, что он обладает антипротеиназной активностью, но протеиназа-мишень не известна, в нормальном эпидидимисе он вовлечен в созревание спермы.

HE 4 – новый маркер рака яичников.

- Повышенная продукция белка выявлена при раке яичника и эндометрия, редко - при распространенной форме аденокарциномы легких.
- Важно, что в нормальной ткани яичника наблюдается только минимальная экспрессия гена, кодирующего HE4.
- У пациенток с доброкачественными гинекологическими заболеваниями, эндометриозом, кистозом яичников также не наблюдается повышение уровня HE4.

При наличии опухоли в области придатков матки перед клиницистом и больной возникает ряд первичных вопросов:

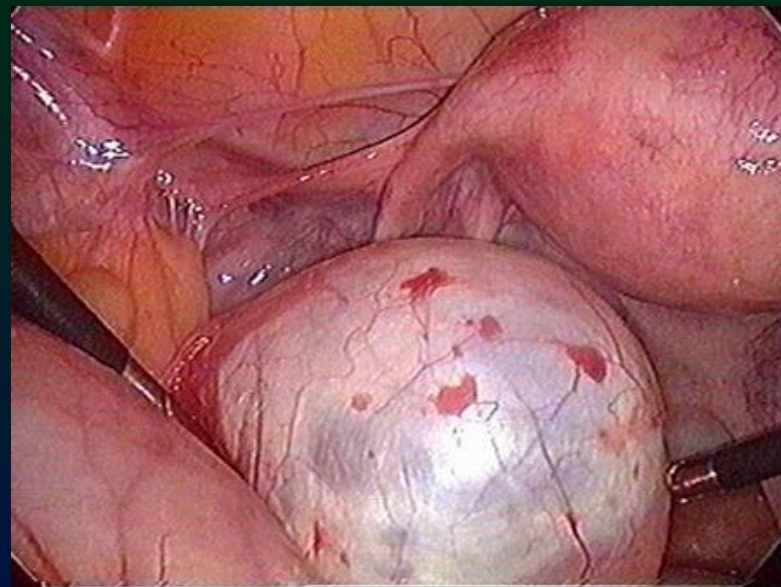


- Каков характер опухоли?
- Злокачественная или доброкачественная?
- Какие диагностические критерии выбрать, чтобы оптимально поставить диагноз до операции и правильно выбрать объем?
- Если доброкачественная, то каков риск малигнизации?
- Риск осложнений консервативной и хирургической тактики?
- Можно ли проводить органосохраняющую операцию?

Эндоскопические методы исследования

Лапароскопия

- Объективные трудности:
 - малая выраженность специфических изменений при некоторых формах роста опухоли,
 - спаечный процесс в малом тазу и/или брюшной полости, связанный с ранее перенесенным оперативным вмешательством или воспалительным процессом.
- Можно диагностировать небольшие опухоли яичников, часто не поддающиеся пальпаторному определению, которые нередко оказываются гормонально-активными.



Эндоскопические методы исследования

- Диагностические возможности лапароскопии возрастают, если одновременно производится взятие мазков или биопсии с поверхности опухоли или подозрительных участков брюшины с последующим морфологическим исследованием.



Гистологический материал может быть использован для определения индивидуальной чувствительности опухоли к цитостатическим препаратам, которые в дальнейшем будут применены для лечения.

Лапароскопия позволяет оценить степень распространенности процесса.

Типы операций при раке яичников

(Hacker N.F., Jacob J.H., Hoskins W.J. 1983-1998гг.)

Классификация операций	Показания
Органосохраняющая операция	T1a, G1
Стандартная операция (экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника)	T1- T3
Комбинированные операции (экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, резекция смежных органов)	T3 – T4
Расширенные операции (экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, лимфаденэктомия)	T2-3 N1
Промежуточные операции (стандартные, комбинированные, расширенные циторедуктивные операции после 2- 4 курсов индукционной химиотерапии)	T3-4N0-1M0-1
Операции “second look” и повторные циторедуктивные операции	Рецидивная опухоль
Паллиативные операции	Прогрессирование РЯ

Объем операции у пациенток репродуктивного возраста для правильного стадирования ПОЯ или начальных стадий ЗОЯ.



1. Смывы из брюшной полости и биопсия;

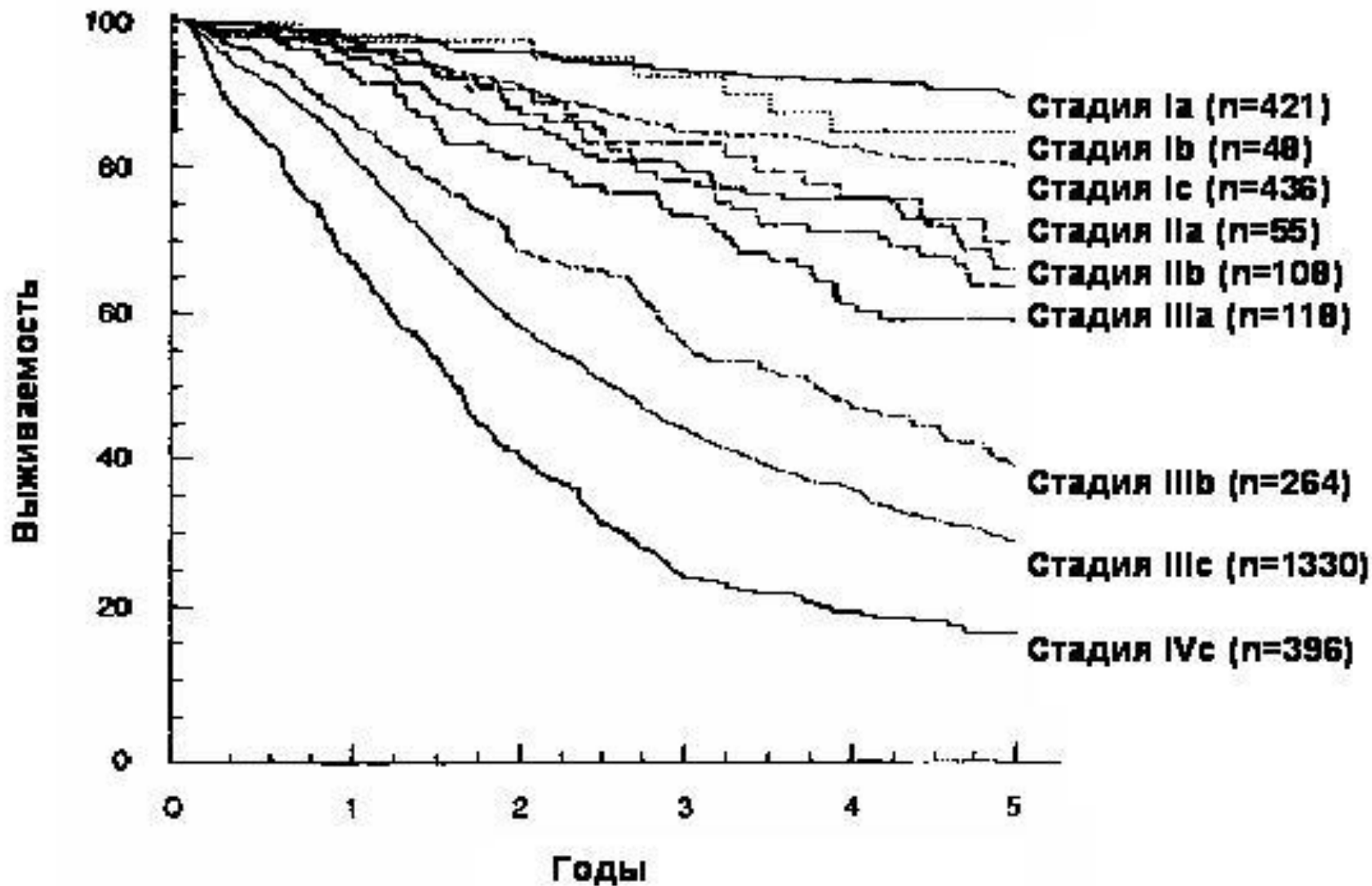
2. Ревизия органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

3. Удаление пораженного придатка матки со срочным исследованием;

4. Резекция контралатерального яичника (с исследованием).



**Выживаемость в зависимости от стадии РЯ (1993-1995 г. n = 3328.
Ежегодный отчет FIGO. J. Epid Biostat 6:107-138, 2001)**



Выживаемость в зависимости от гистотипа РЯ (Блюменберг А.Г. 2002)

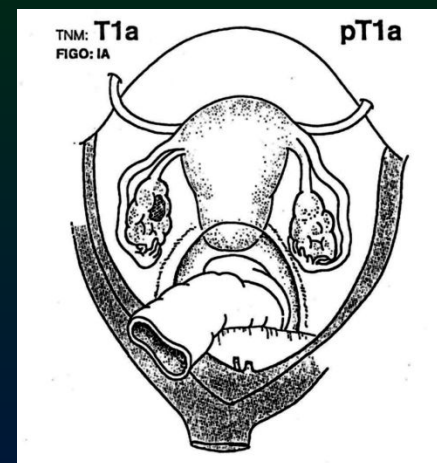
Выживаемость первичных больных в зависимости от морфологической структуры опухоли (n=1102)



Лечение начальных стадий РЯ

УСЛОВИЯ органосохраняющего лечения:

- Ia стадия
- высокая степень дифференцировки опухоли
- фертильный возраст больной
- желание больной сохранить фертильность
- возможность дальнейшего мониторинга за больной



ОБЪЕМ ОПЕРАЦИИ:

- удаление придатков матки на стороне поражения опухолью, резекция контралатерального яичника, удаление большого сальника., биопсия брюшины и забрюшинных лимфатических узлов

Лечение больных ЗОЯ I-II стадиями

ЗОЯ T1-2a b c T0 M0

Органосохраняющая операция с полным стадированием

ЗОЯ T1a N0 M0
(кроме светлоклеточной Cr)

Экстирпация матки с придатками.
Удаление большого сальника. Биопсия или ревизия забрюшинного пространства.

Оперирована не в специализированном стационаре

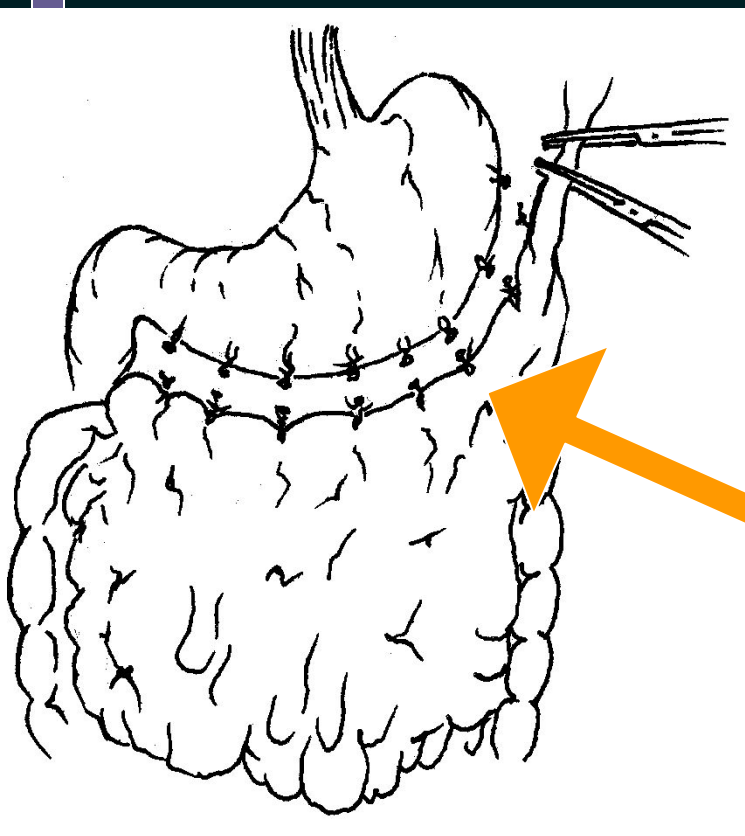
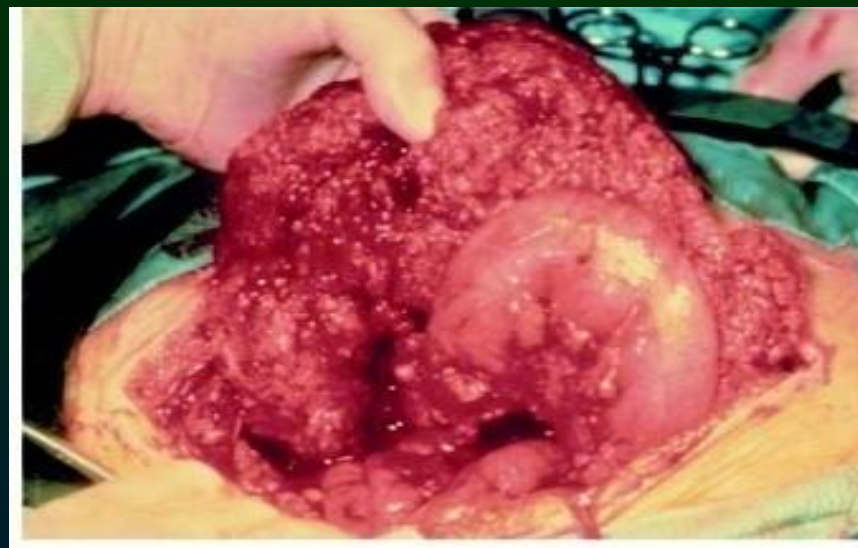
Релапаротомия для стадирования ЗОЯ

Химиотерапия: карбоплатин, паклитаксел, циклофосфан.
Схема ВЕР для неэпителиальных ЗОЯ

Наблюдение 1 раз в 2-3 мес. (УЗКТ, СА-125, гинекологический осмотр)
Для рака яичников беременность возможна через 3-6 мес., для дисгермином через 2 года после лечения)

Критерии оценки эффективности: маркеры, УЗКТ.

**Стандартная операция при раке яичников –
экстирпация матки с
придатками, удаление
большого сальника**

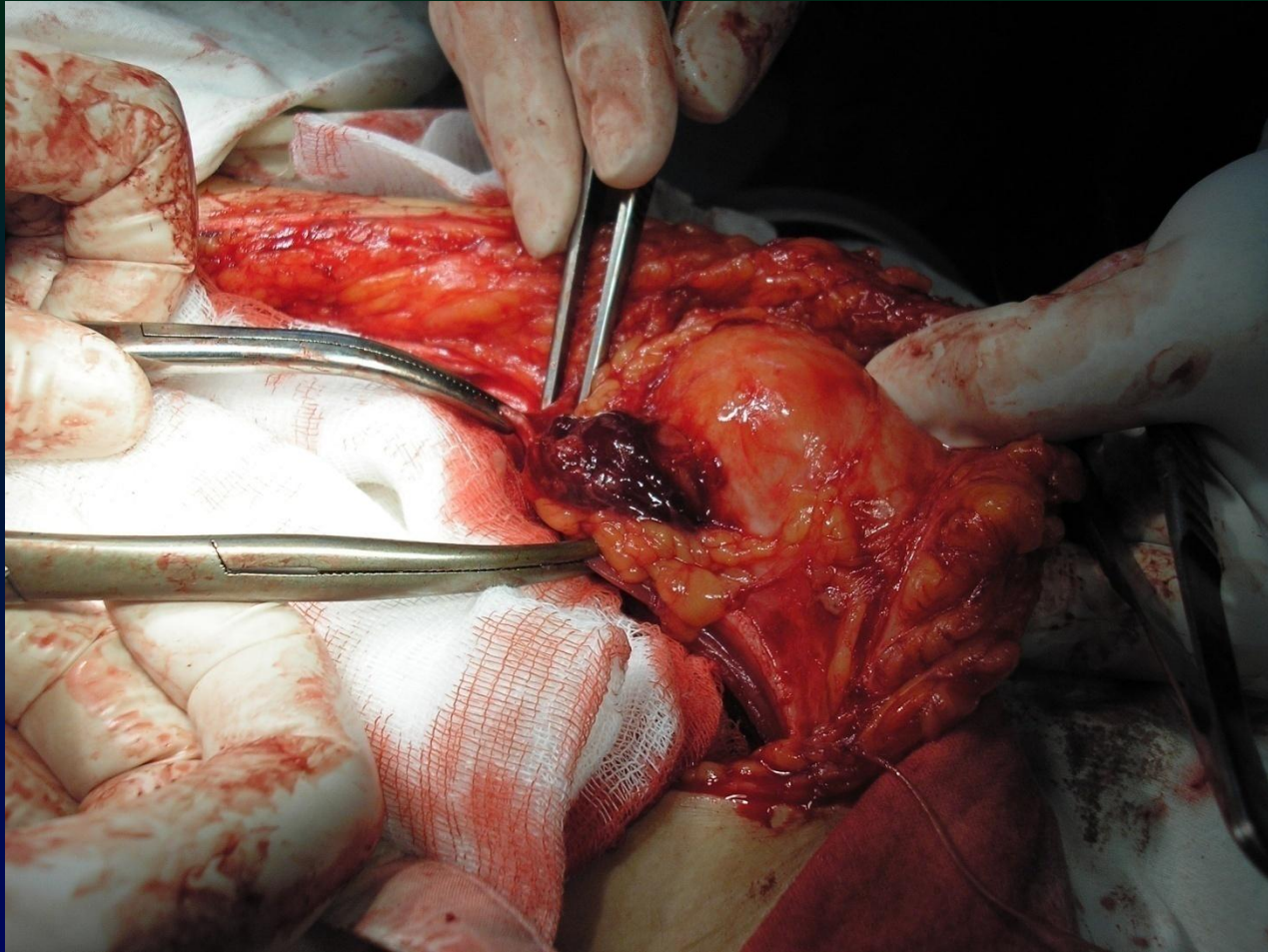


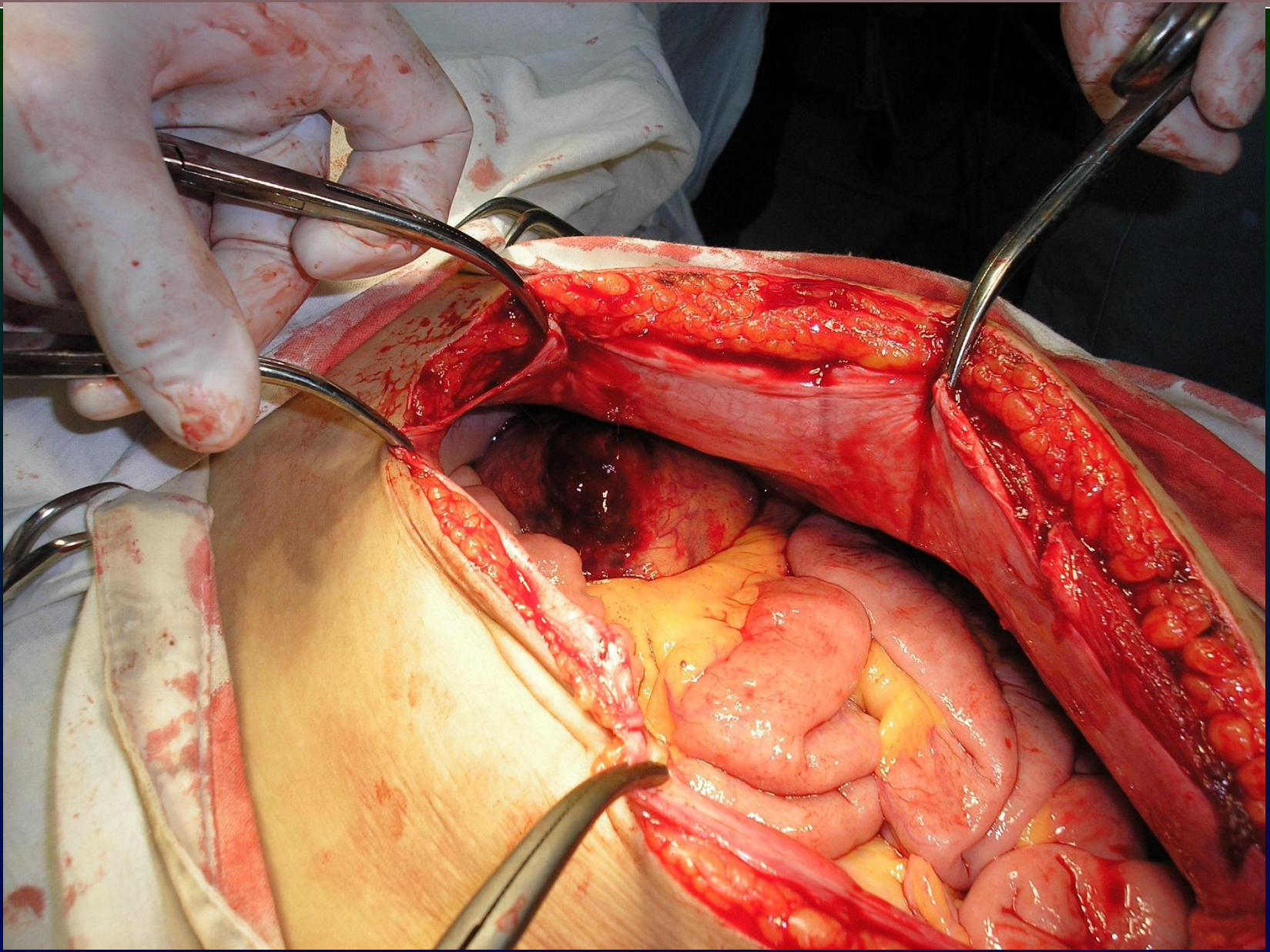
**Результаты гистологического
исследования проксимального
участка большого сальника
(n=153)**

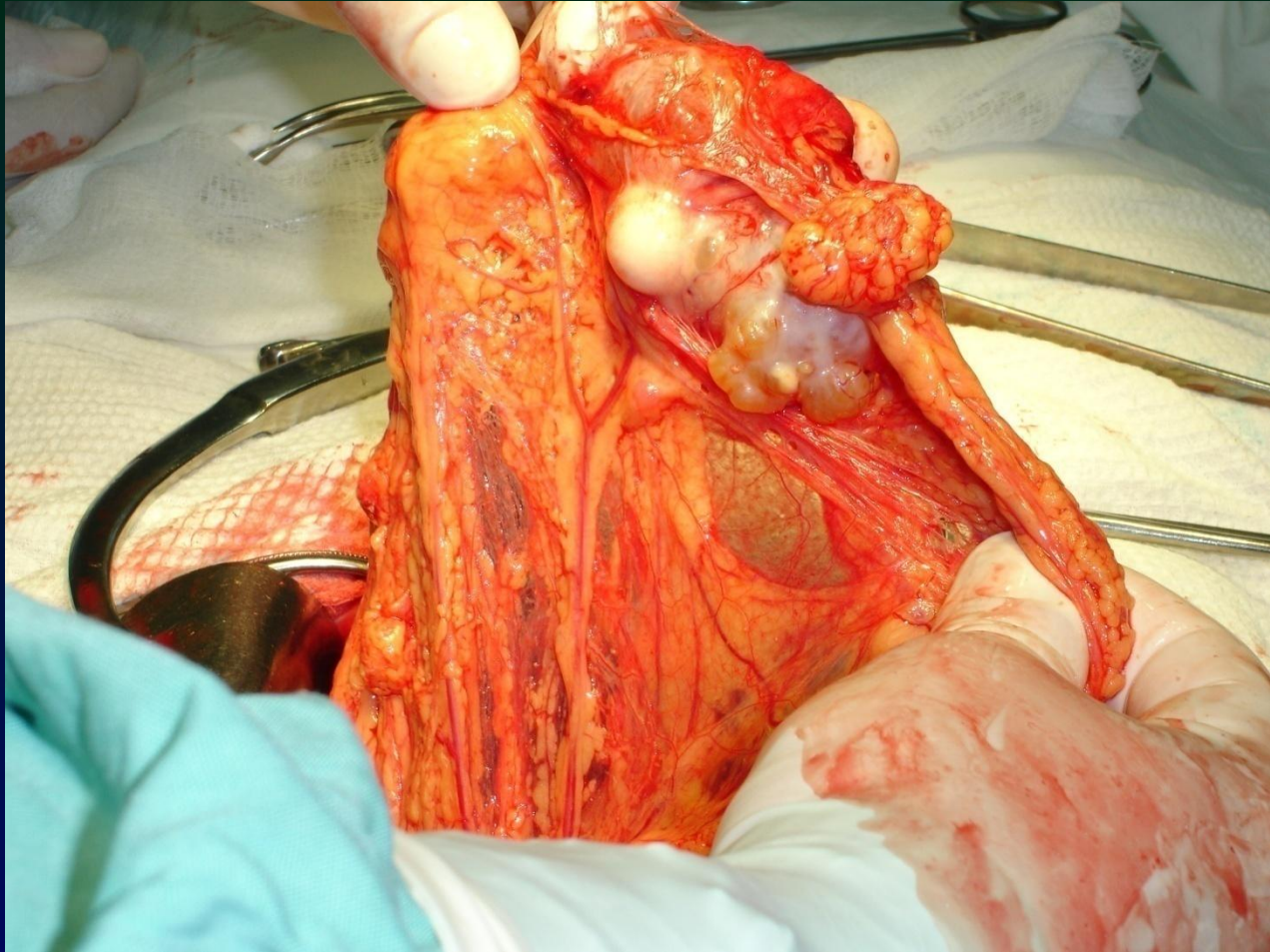
**Метастатическое
поражение 84,2 %**

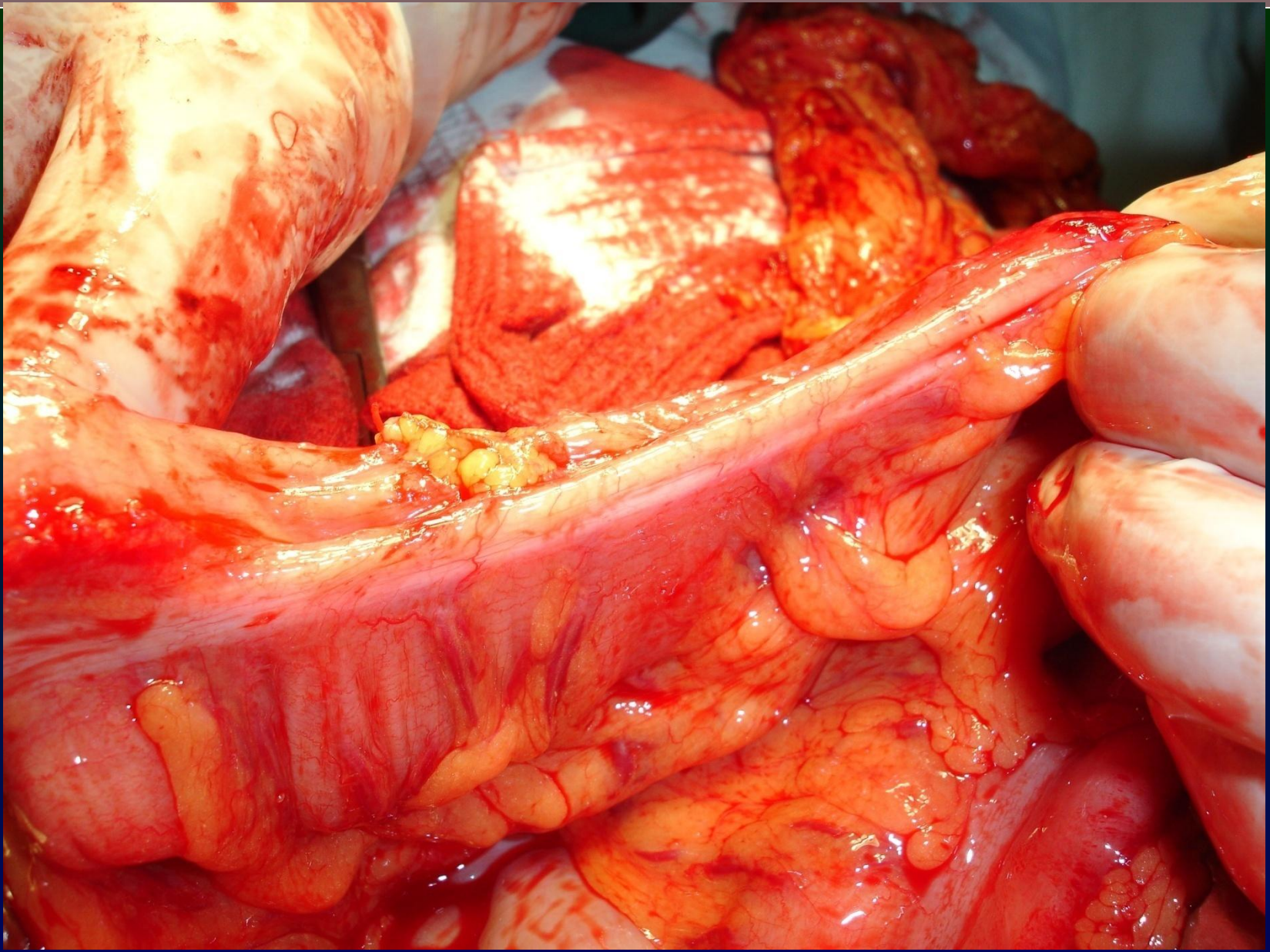


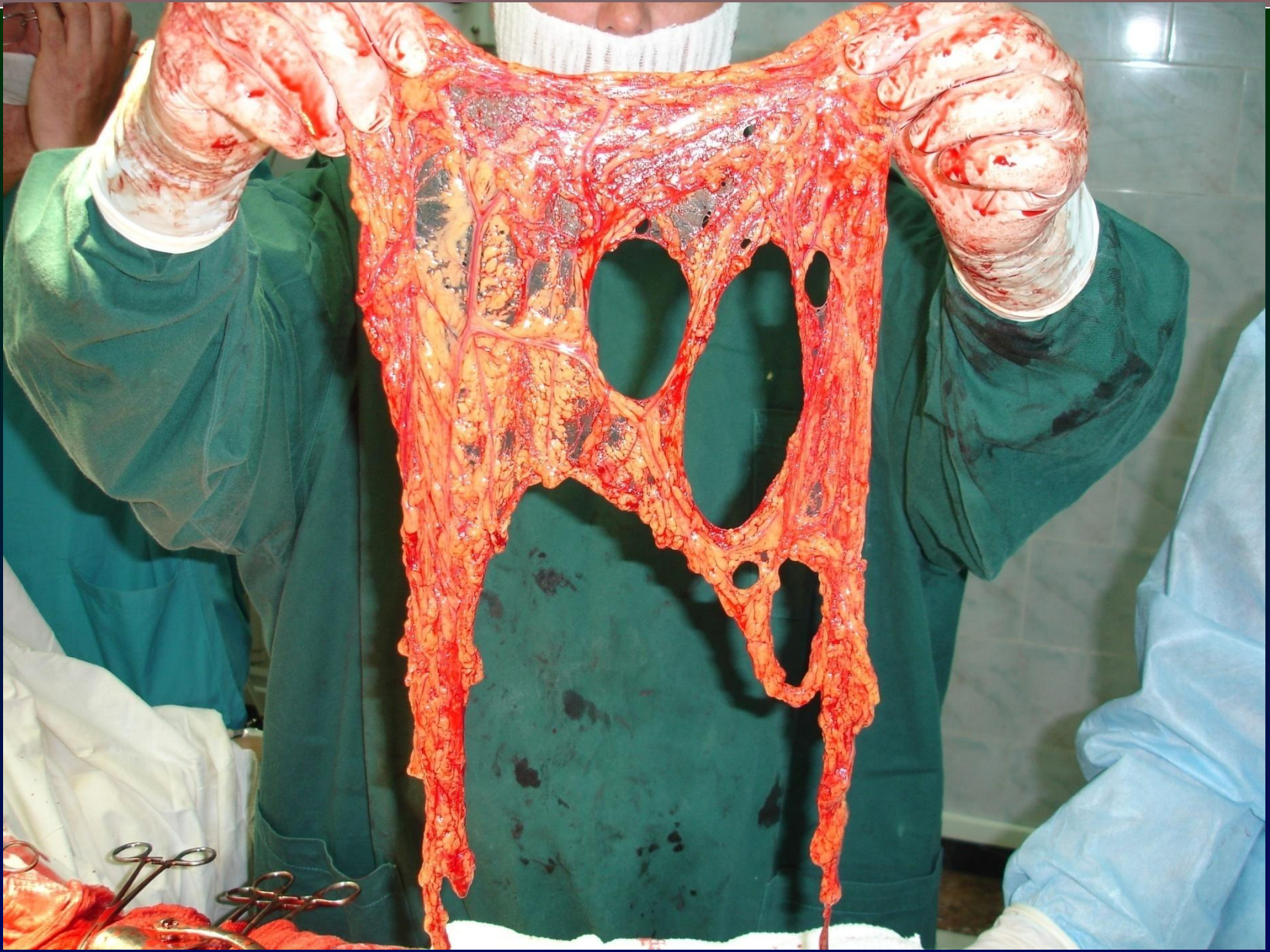


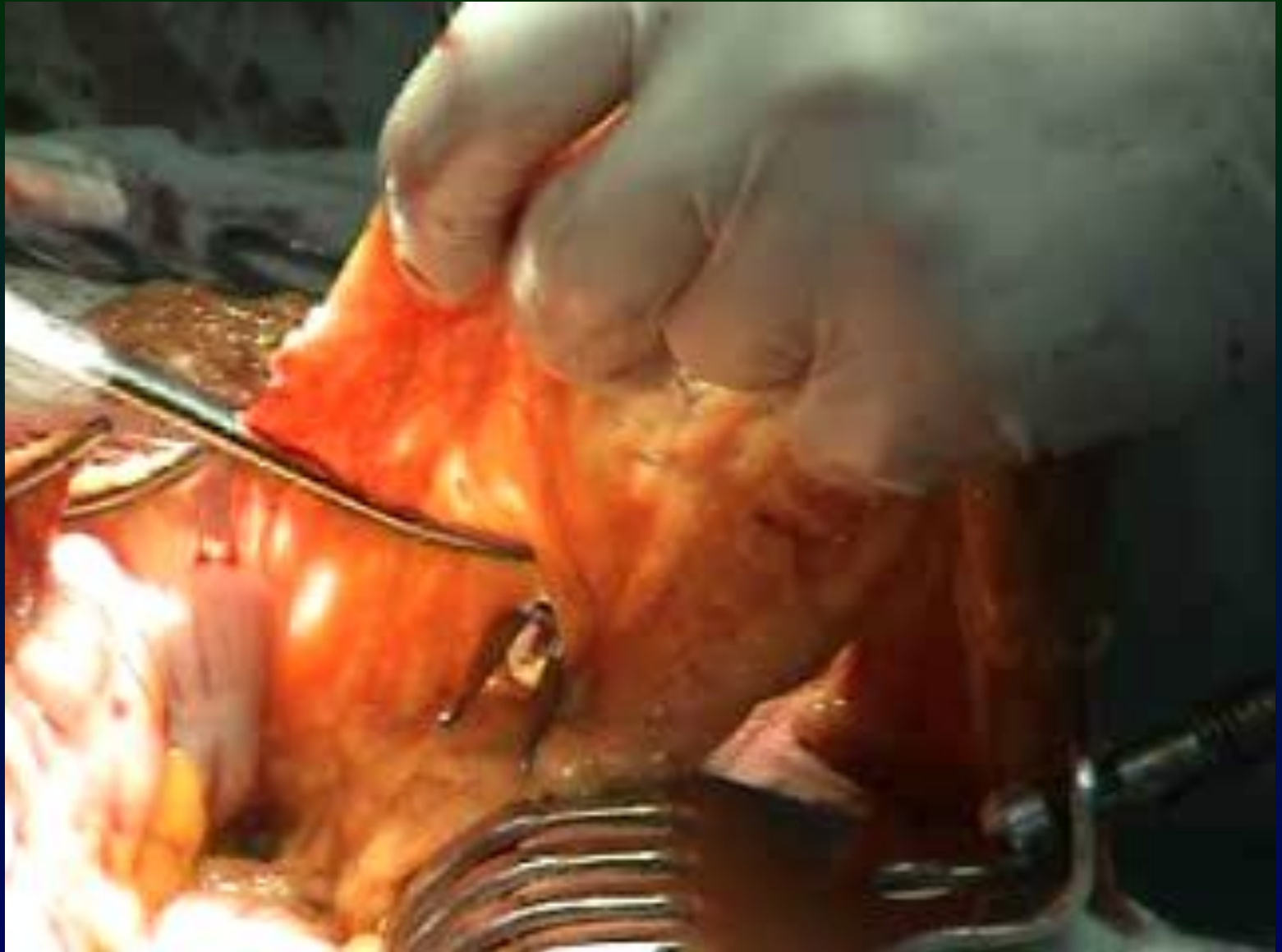


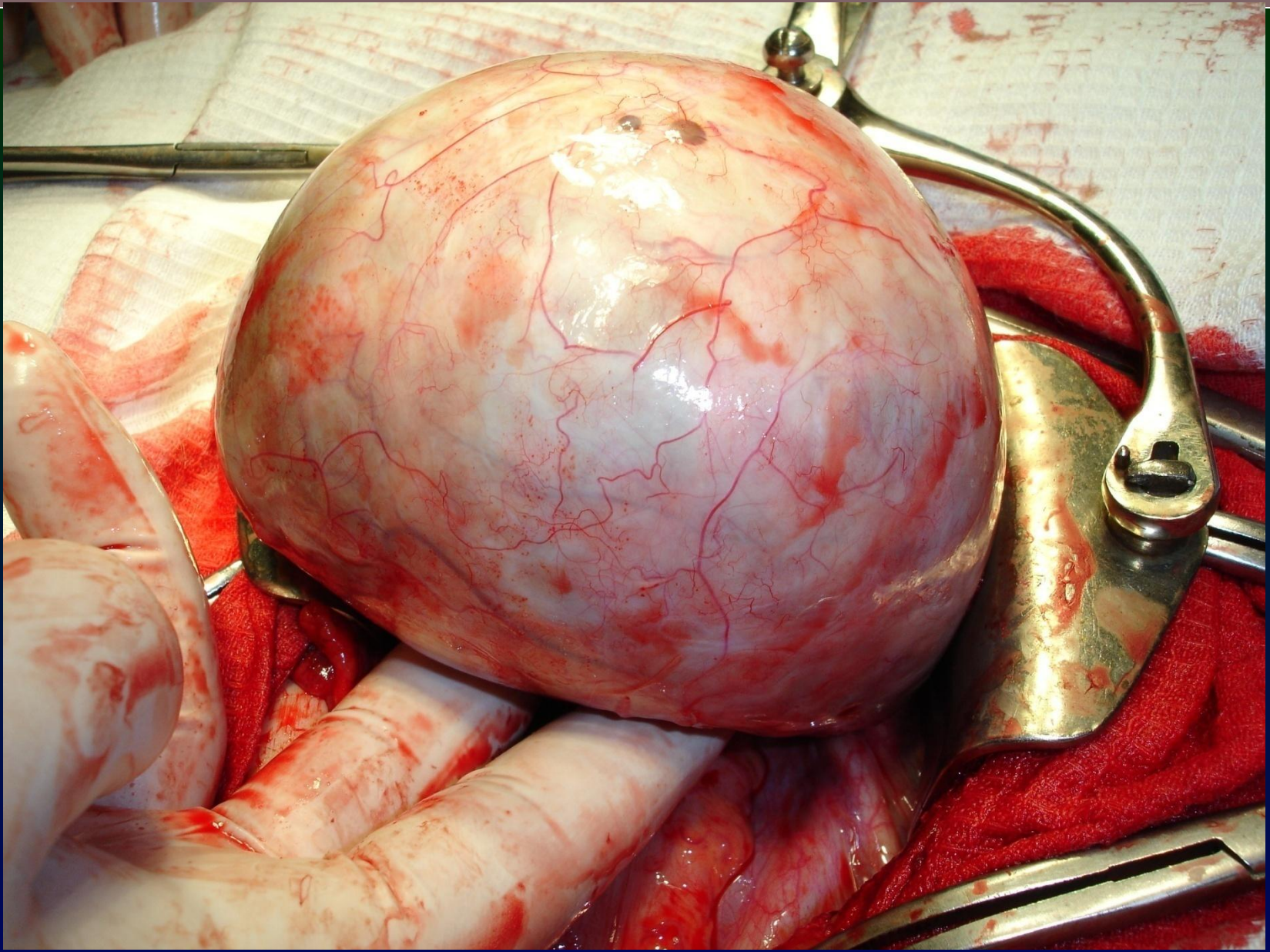


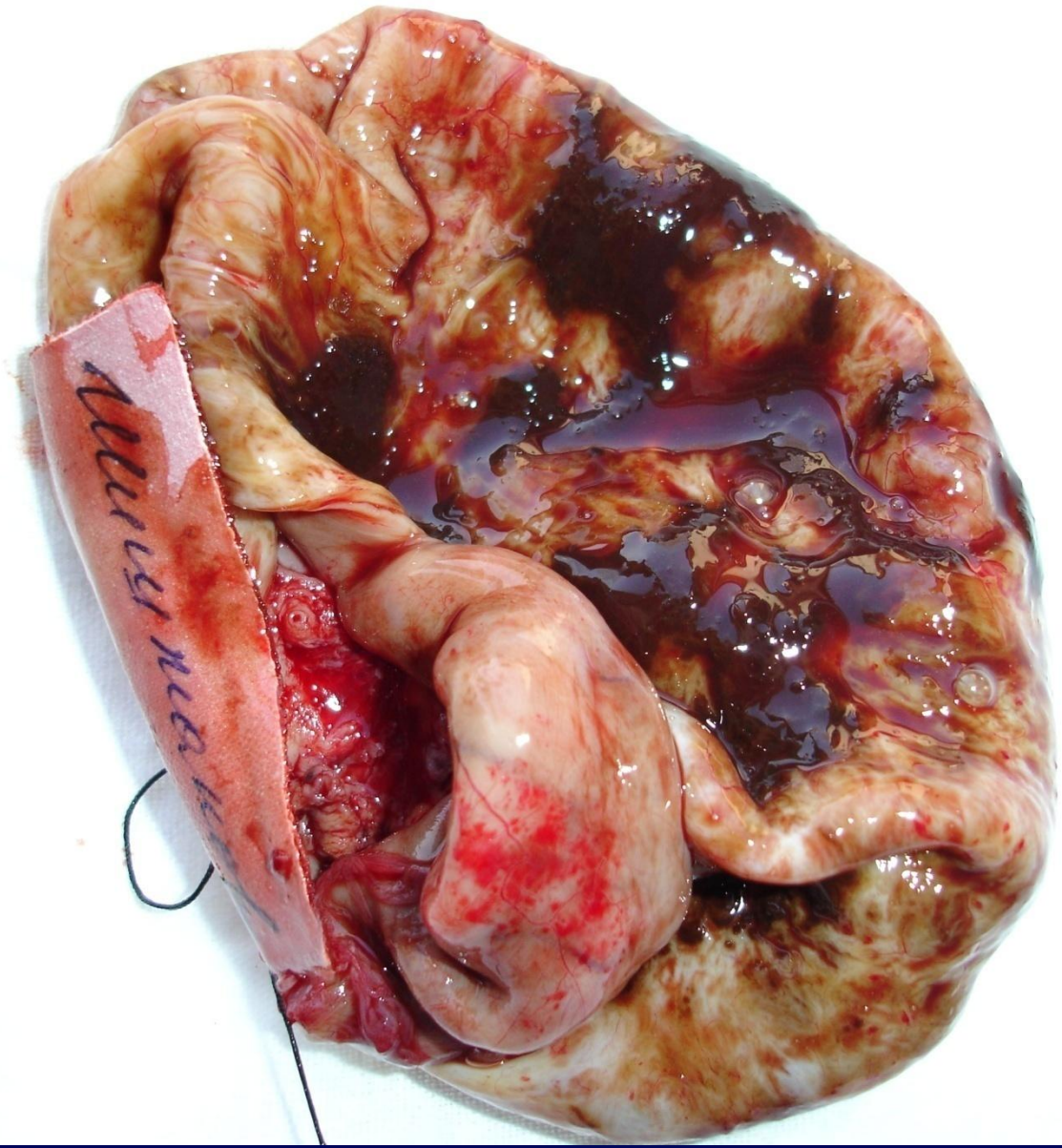




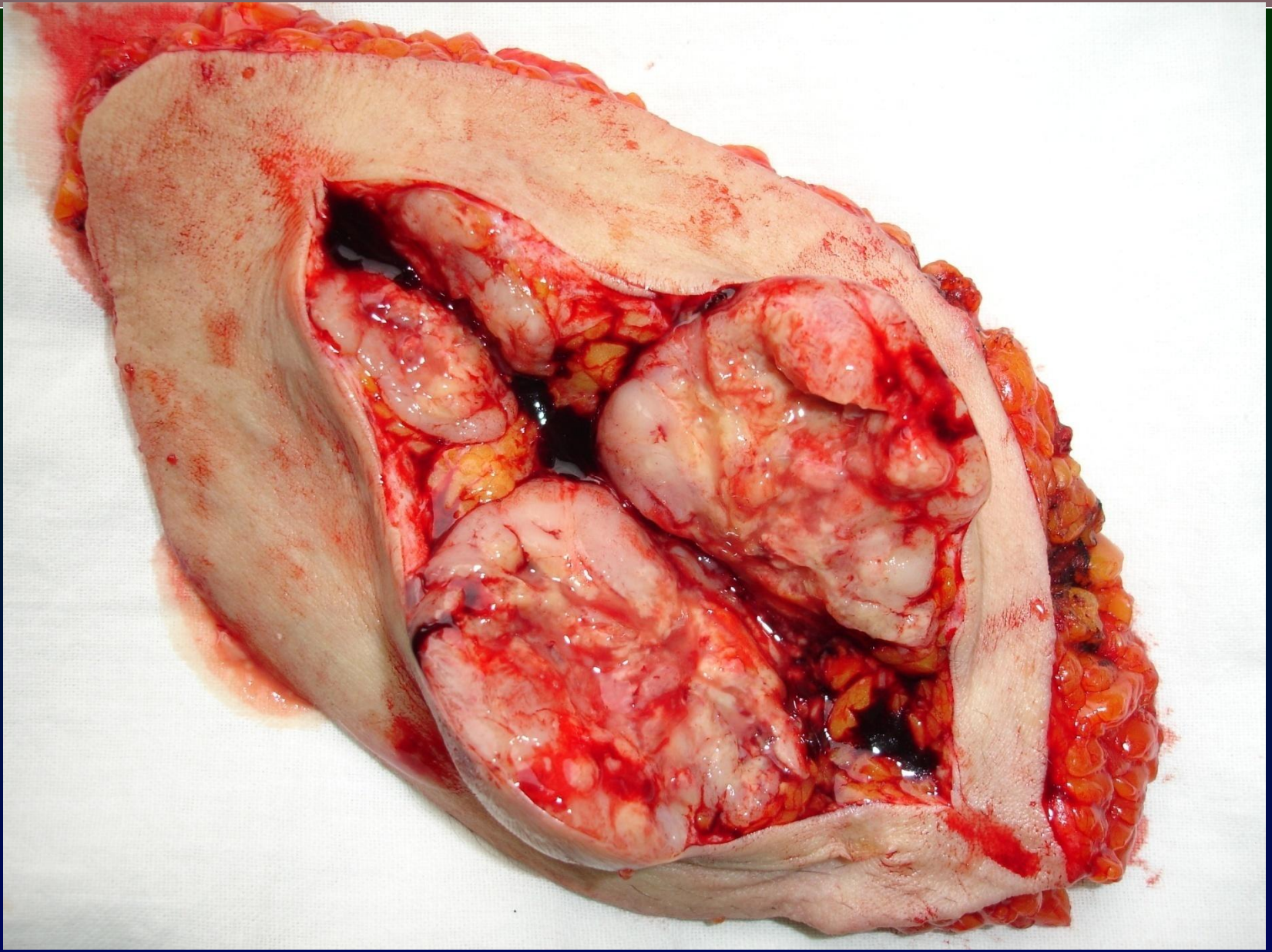




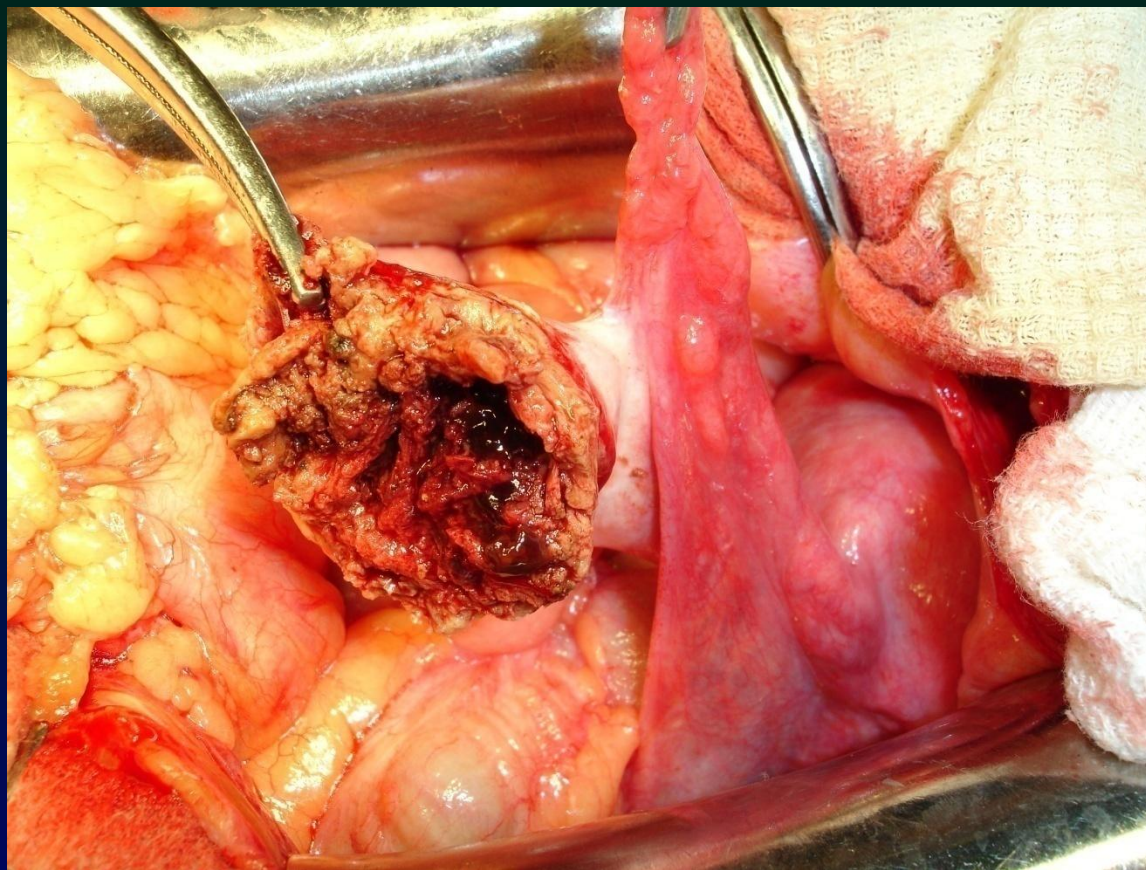








Частота рестадирования при опухолях
яичников составляет 72-77%



Выводы

- 1 Врачи общей практики и гинекологи должны знать о повышенном риске развития РЯ среди больных эндометриозом, что требует ранней диагностики и своевременного лечения эндометриоза.
- 2. Больные, страдающие бесплодием также имеют повышенный риск развития рака, а при совмещении бесплодия на фоне эндометриоза, риск возрастает в 2 раза.
- 3. Биохимические маркеры для выделения группы онкологического риска пока малоинформативные, а УЗИ малого таза с оценкой размеров эндометриомы (>8-9 см) и смежных органов могут дать предпосылки для раннего оперативного лечения.

Выводы

- 4. При сохранении признаков эндометриоза в постменопаузе, наиболее вероятно связано с повышением **mTOR**, что будет являться ключевым механизмом при развитии рака.
- 5. **Активация факторов ангиогенеза**, при эндометриозе и раке, является ключевым моментом в развитии опухоли.
- 6. Связь семейного рака и генных мутаций, **BRCA1/BRCA 2**, выявила достоверное повышение риска рака яичников и РМЖ. Исследования продолжаются.
- 7. **Ожирение, иммунодефицит и длительный анамнез эндометриоза** являются независимыми факторами, повышающие риск РЯ и РМЖ.

Выводы

8. Как только врач получает пациентку с Эндометриозом, сразу необходимо разработать и согласовать с ней пожизненный план ведения ее болезни.

9. Патогенетическая задача лечения Эндометриоза – устранение эстрогенного влияния. КОКи содержат эстроген, поэтому не оказывают лечебное действие, только маскируют симптомы Эндометриоза.

10. В качестве препарата первой линии использовать Визанну **(диеногест 2 мг)**, т.к. препарат разработан специально для лечения Эндометриоза и имеет благоприятный профиль переносимости и безопасности.



**«Эндометриоз остается феноменом, который как Мона Лиза обладает способностью скрывать свое лицо, и нет ничего удивительного, что исследователи этого заболевания продолжают высказывать по поводу него различные точки зрения»
*Brosens. 2004.***



Спасибо за внимание!

