

ЛЕКЦИЯ

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

(КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)

Венедиктова М.Г.

Д.м.н., профессор кафедры
акушерства-гинекологии лечебного
факультета РНИМУ



**Нормальная слизистая
шейки матки**

Забор мазка для цитологического исследования с шейки матки



Патология шейки матки

- Фоновые процессы
- Предраковые процессы
- Злокачественные опухоли шейки матки

I. Фоновые процессы

1. Гиперпластические процессы, связанные с гормональными нарушениями (абсолютной или относительной гиперэстрогенией)

□ Эндоцервикозы (эктопия, псевдоэрозия)

- Простой
- Пролиферирующий
- эпидермизирующий

□ Полипы цервикального канала

- Простой
- Пролиферирующий
- эпидермизирующий



Эктопия шейки матки

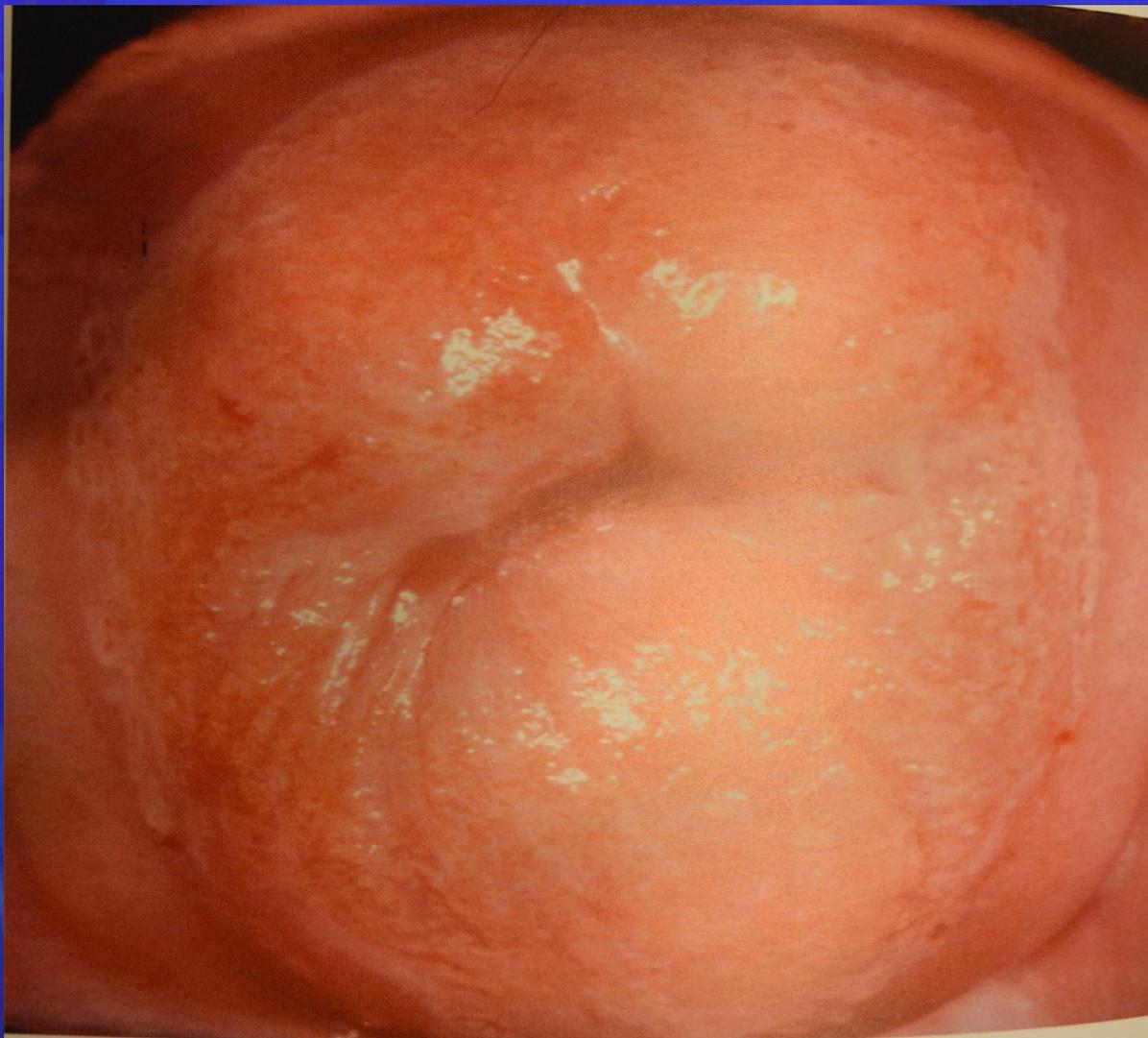
□ Лейкоплакия шейки матки

- Простая форма
- Грубая форма

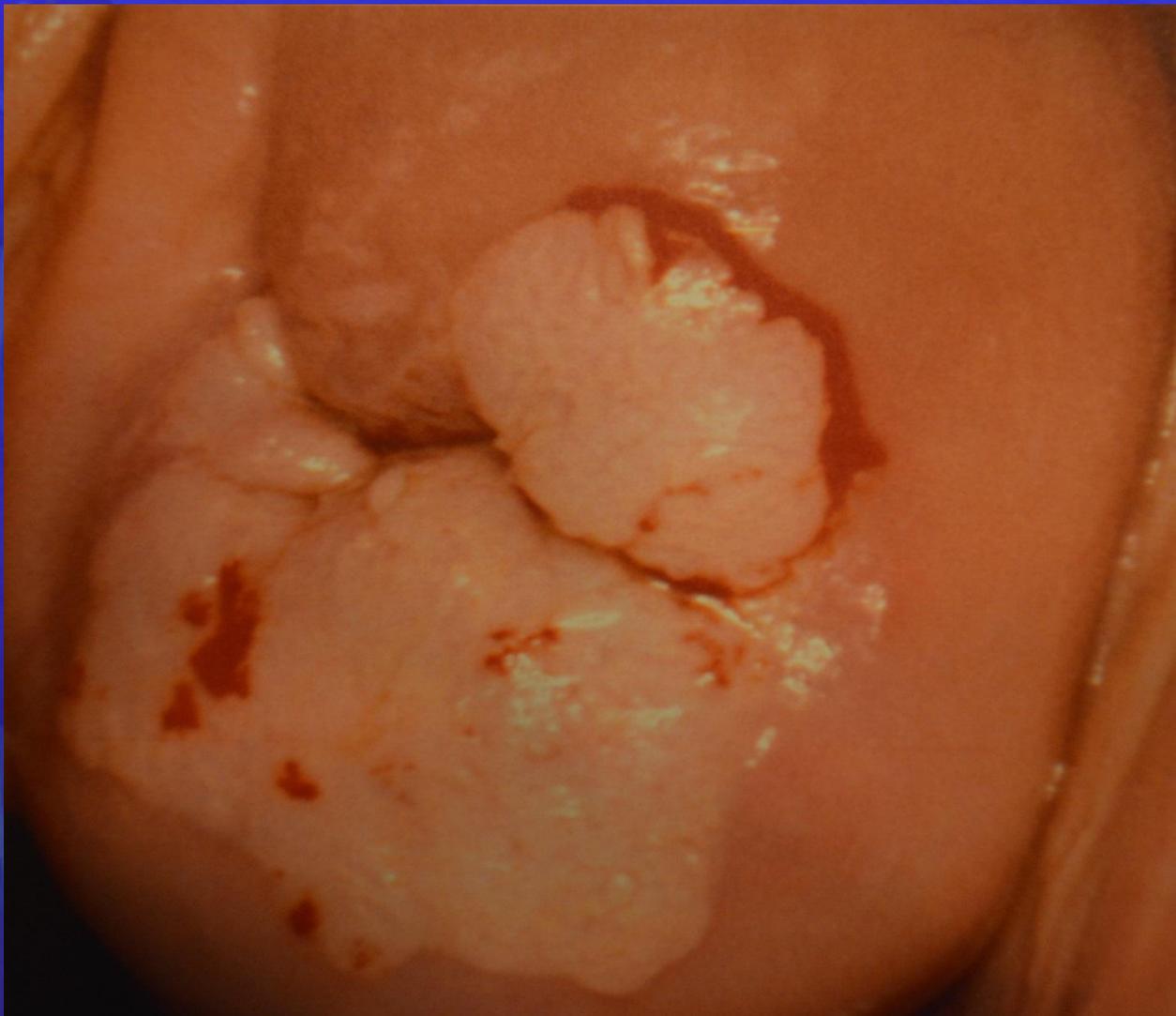
□ Папилломы шейки матки

□ Эндометриоз шейки матки

□ Эритроплакия шейки матки



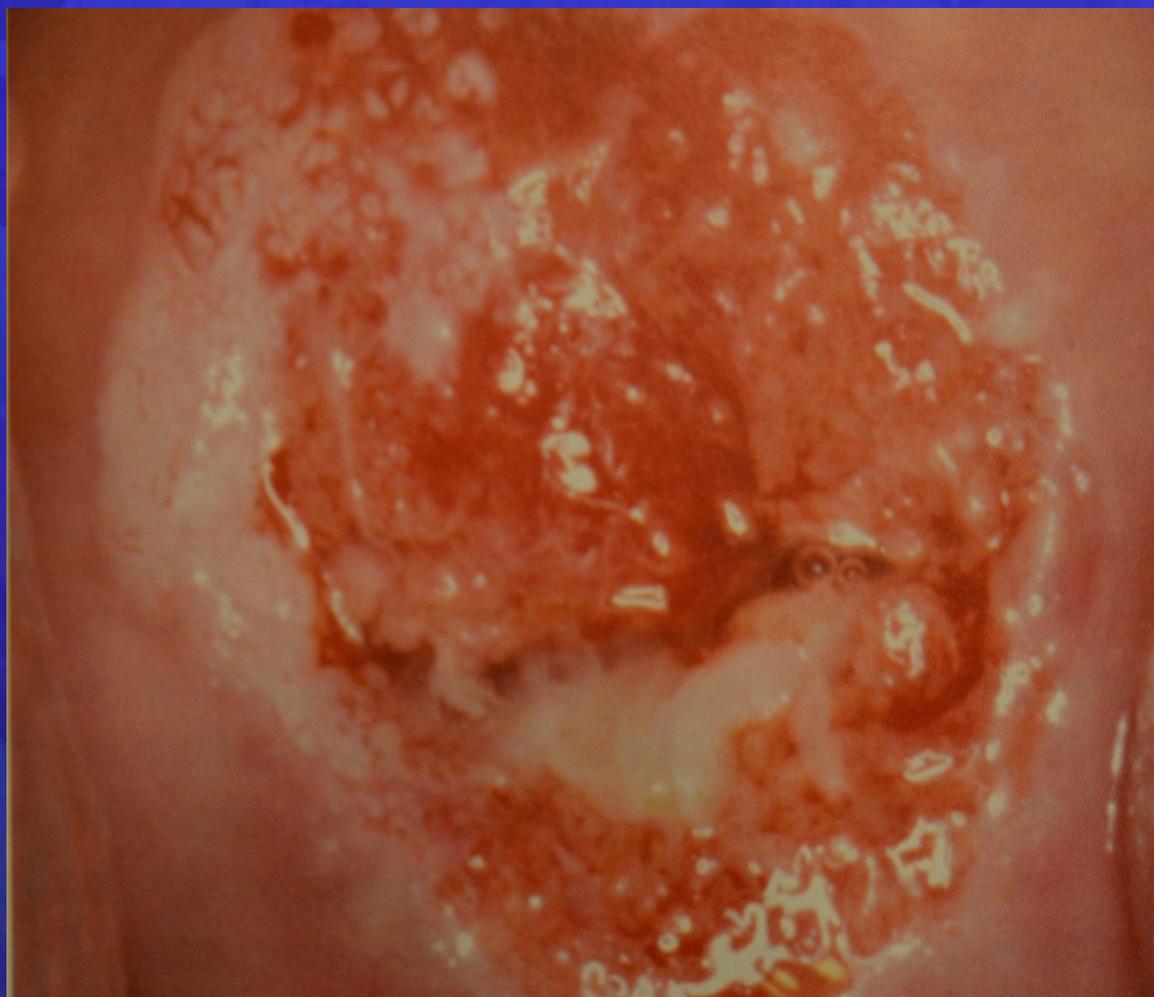
Простая лейкоплакия



Лейкоплакия шейки матки



Лейкоплакия шейки матки



**Сочетание лейкоплакии и
эктопия шейки матки**



Атипические сосуды

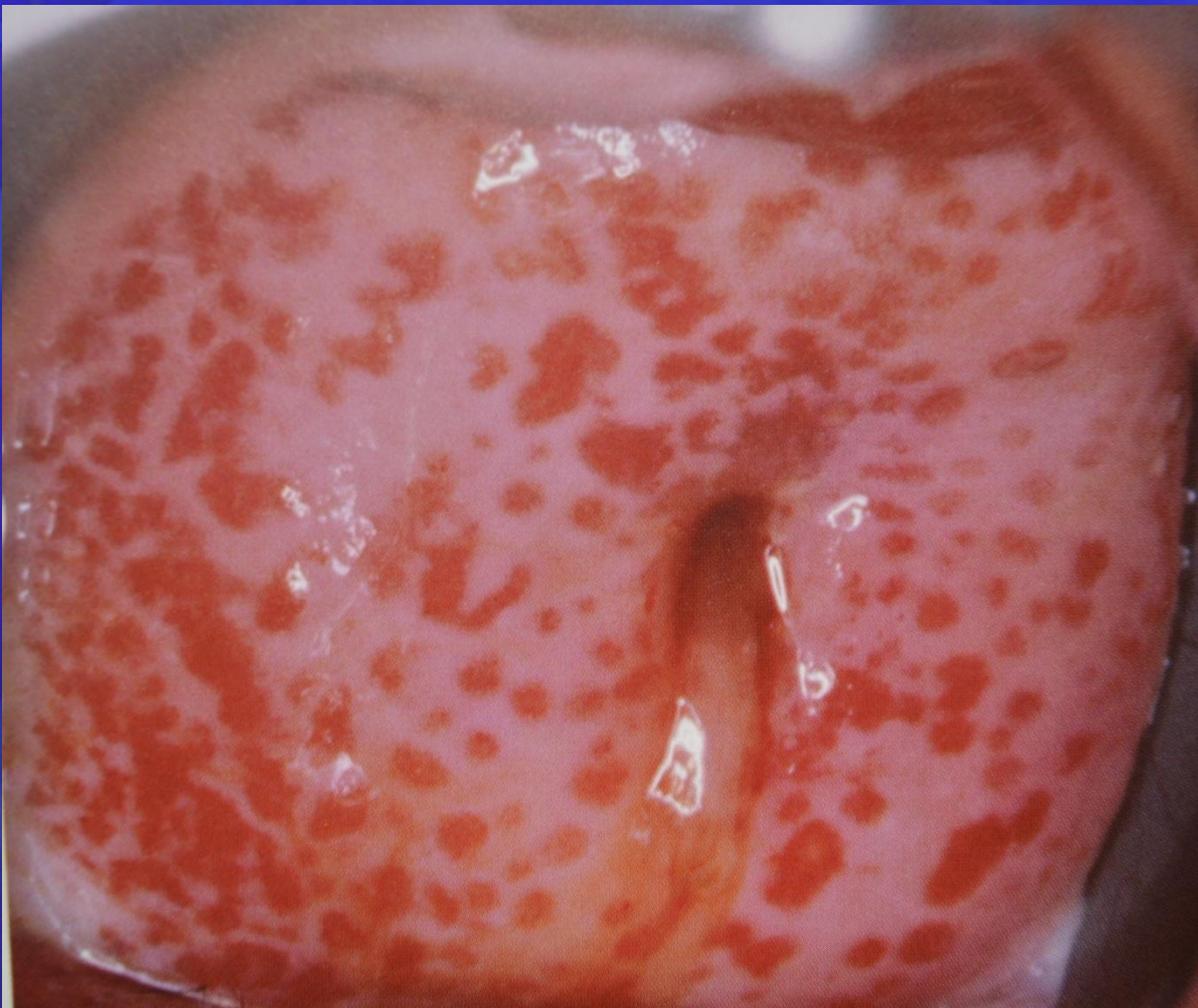
2. Воспалительные процессы

□ Истинная эрозия шейки матки

□ Цервициты

- острый

- хронический



Кольпит, цервицит

Human papillomavirus (HPV) – вирус папилломы человека.

- **Группа «низкого риска» :**

HPV 6, 11, 42, 43 (остроконечные и плоские кондиломы, слабая дисплазия), практически (за редким исключением) не обнаруживаются при инвазивном раке.

- **Группа «высокого риска»:**

HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51, 56, 58, 64 и 68 типа.

- При плоскоклеточном раке чаще всего (более чем в 50% наблюдений) встречается HPV 16 типа
- При аденокарциноме более чем у 50% больных обнаруживают HPV 18, 45, 31, 33 типов.



Кондиллома шейки матки

- Агрессивные ВПЧ 16 и 18 типов поражают клетки слизистой шейки матки. Инфицированные вирусом клетки превращаются в атипичные, в них начинают вырабатываться вирусные онкобелки Е6 и Е7- В норме эти белки не синтезируются.
- Онкобелки подавляют местный и общий противоопухолевый иммунитет, что приводит к возникновению опухолевого процесса.
- Важно помнить, что заражение высокоонкогенными типами ВПЧ и обнаружение онкобелков - это еще не диагноз «рак»!
- Процесс развития рака чаще длится несколько лет, проходя через ряд последовательных стадий, которые называются «предраковые состояния», но иногда может развиваться менее чем за год.

ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

- **В настоящее время для защиты от рака шейки матки существуют 2 вакцины. Вакцины предназначены для девочек - подростков от 9 до 17 лет и молодых женщин от 18 до 26 лет, не инфицированных вирусом.**

ВАКЦИНЫ НЕ ЗАЩИЩАЮТ, ЕСЛИ ЖЕНЩИНА УЖЕ ИНФИЦИРОВАНА ВПЧ.

3. Посттравматические процессы

- Разрывы
- Эктропион
- Шеечно-влагалищные свищи
- Рубцовые изменения

II. Предраковые процессы на шейке матки

- Дисплазия эпителия шейки матки разной степени выраженности

Дисплазия — это нарушение дифференцировки клеток. Ее следует отличать от метаплазии, которая характеризуется замещением дифференцированных клеток одного типа дифференцированными клетками другого типа.

CIN

(cervical intraepithelial neoplasia)

CIN I - слабая дисплазия

CIN II - умеренная дисплазия

CIN III - тяжелая дисплазия + Ca in situ

Типы вирусов, имеющие наибольшее значение для возникновения СА in situ и инвазивного РШМ.

16, 18 – 97,9%

45, 31, 33, 52, 58, 35 – 80-88%

при CIN III чаще встречаются 16, 18, 33, 31.

Частота възникновения CIN в зависимости от наличието HPV.

клинически	HPV	възникновение CIN
N	+	21%
N	-	0,08%

SIL

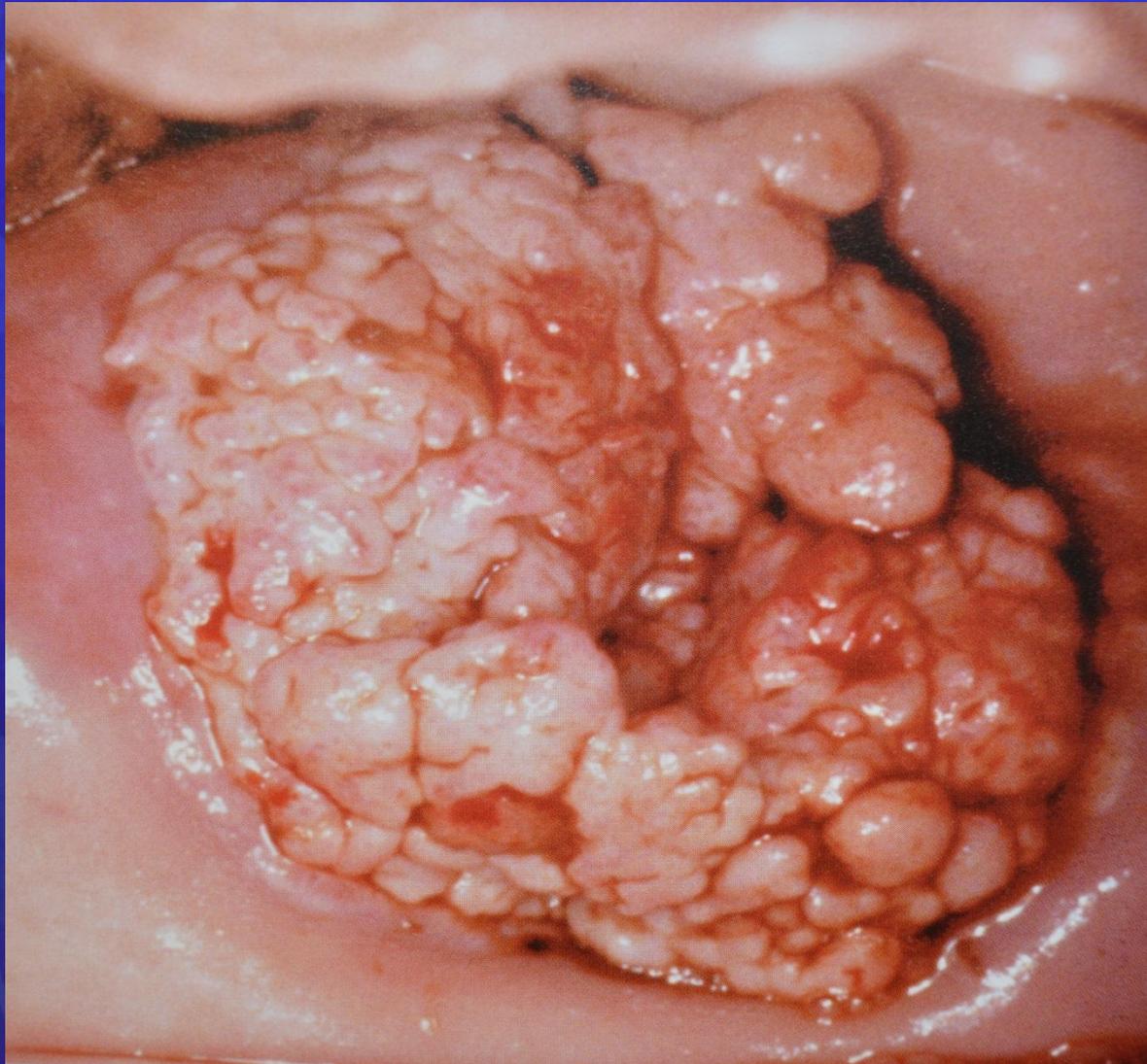
(squamous intraepithelial lesions)

L-SIL низкой степени тяжести - **CIN I**

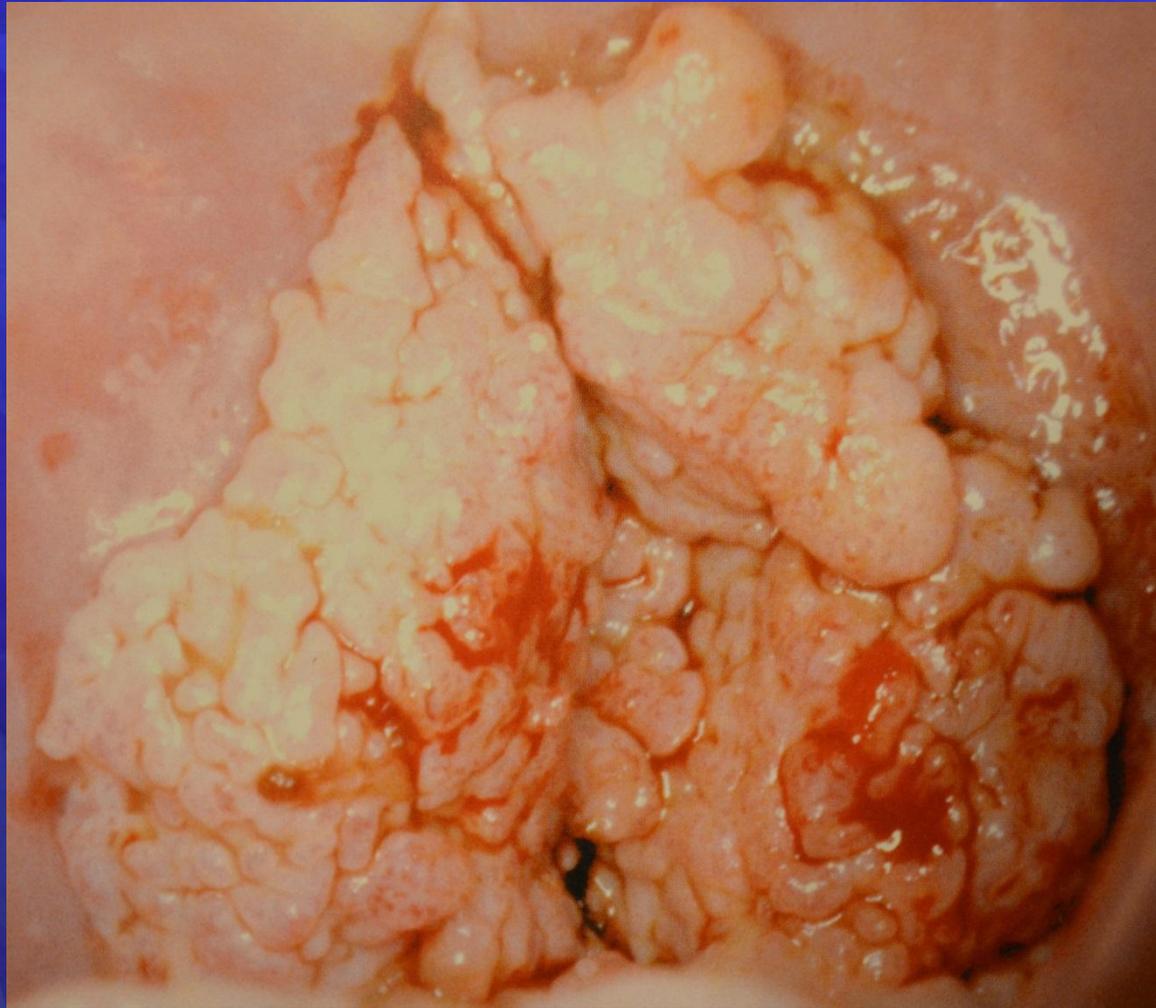
H-SIL высокой степени тяжести –
CIN II + CIN III

III. Злокачественные опухоли шейки матки

- Рак шейки матки
- Саркомы шейки матки



**Инвазивный рак шейки
матки**



**Инвазивный рак шейки
матки**

**По данным МАИР 2009 г. в Мире выявлено
555.100 новых случаев РШМ
и 309.800 смертей.**

**Заболеваемость РШМ за последние 10 лет
увеличилась на 150 %.**

- ✓ в возрасте 15-39 лет РШМ занимает 1 место среди всех злокачественных опухолей у женщин**
- ✓ 20-29 лет заболеваемость РШМ ежегодно увеличивается на 6,7%**
- ✓ 30-39 лет на 3%**
- ✓ 35-40 лет РШМ является основной причиной смерти от злокачественных новообразований**

В России
Стандартизированный показатель
заболеваемости на 2012 г.
составляет - 13,90
смертности - 5,23
на 100 000 женщин.

В 2012 г. в России было зарегистрировано
15051 случаев РШМ
и
6340 больных погибли от прогрессирования
заболевания.

Факторы риска

- раннее начало половой жизни (в возрасте до 16 лет риск развития РШМ увеличивается в 16 раз, 16-19 лет – в 3 раза; в течение первого года установления месячных – в 26 раз, в период с 1 до 5 лет от начала менархе – в 7 раз);
- сексуальная активность, частая смена половых партнеров (более 4х партнеров – в 3,6 раз, а в возрасте до 20 лет > 1 партнера – в 7 раз);

- несоблюдение половой гигиены, венерические заболевания, вирусные инфекции (особенно HPV);
- курение табака, особенно в возрасте до 20 лет, увеличивает риск развития РШМ в 4 раза (курение снижает иммунную защиту, кроме того никотин играет роль коканцерогена);
- недостаток в пище витаминов А и С, возможно использование оральных контрацептивов.

III. Рак

А. Преклинические формы

1. Рак in situ
2. Рак in situ с началом инвазии
3. Микрокарцинома (средний возраст 25-29 лет)

Б. Клинические формы (средний возраст 35-39 лет)

Морфологическая структура опухолей шейки матки

- Плоскоклеточный рак 68-75%
 - ороговевающий (высокодиф.) 14% умеренно дифференцированный 54,8%
 - неороговевающий (низкодиф.) 27,5%
- аденокарцинома 10-15%
- железисто-плоскоклеточный 8-10%
- эндометриоидная аденокарцинома
- светлоклеточная аденокарцинома
- мелкоклеточные опухоли

Метастазирование

- Рак шейки матки метастазирует лимфогенно и гематогенно.
- Переход опухоли от местного роста к регионарному распространению прогностически неблагоприятен.
- Лимфогенное метастазирование рака шейки матки условно делят на несколько этапов:
 - I этап — наружные, внутренние подвздошные и запирательные лимфатические узлы;
 - II этап — общие подвздошные лимфатические узлы;
 - III этап — поясничные лимфатические узлы;
 - IV этап — лимфатические узлы средостения и надключичных областей.

Частота локализации РШМ в цервикальном канале.

переходная зона	50%
нижняя зона	29%
средняя зона	15%
верхняя зона	2%

- При метастатическом поражении тазовых лимфатических узлов могут наблюдаться ретроградные метастазы в паховых лимфатических узлах.
- Ведущим фактором, запускающим лимфогенное метастазирование, является глубина инвазии опухоли:
 - при глубине инвазии до 1 мм метастазов в регионарных лимфатических узлах не бывает;
 - при глубине инвазии до 3 мм (IA1 стадия) лимфогенные метастазы обнаруживаются у 1 % больных;
 - при глубине инвазии 3-5 мм (IA2 стадия) частота лимфогенных метастазов составляет 5-8 %.

- Дальнейший рост опухоли приводит к опухолевой эмболии лимфатических сосудов, что резко повышает риск лимфогенных метастазов.
- По данным разных авторов, частота лимфогенных метастазов составляет:
 - при IV стадии - 15-18 %;
 - при II стадии - 25-30 %;
 - при III стадии - 50-60 %.
- Гематогенные метастазы рака шейки матки в отсутствие лимфогенных встречаются крайне редко.
- Гематогенные метастазы чаще всего отмечаются в легких, печени и костях.

Рекомендации ESMO 2010 г. Стадирование рака шейки матки (FIGO).

0	<i>Рак in situ</i> (преинвазивная карцинома)
I	Инвазивный рак, поражающий только шейку матки, диагностируется микроскопически
IA	Все макроскопически видимые поражения относятся к стадии IB
IA1	Инвазия ≤ 3 мм в глубину и ≤ 7 мм в ширину
IA2	Инвазия в глубину от 3 до 5 мм и ≥ 7 мм в ширину

IV	Клинически проявляемый рак шейки матки
IV1	Опухоль < 4 см в диаметре
IV2	Опухоль > 4 см в диаметре

II	Опухоль распространяется на матку, но не на стенки таза и не на нижнюю треть влагалища
IIA	Параметрий не вовлечен
IIA1	Опухоль ≤ 4 см в диаметре
IIA2	Опухоль ≥ 4 см в диаметре
IIIB	Опухолевое поражение параметрия

III	Опухоль распространяется на стенки таза и/или нижнюю треть влагалища и/или гидронефроз или нефункционирующая почка
IIIA	Вовлечение нижней трети влагалища, нет распространения на стенки таза
IIIB	Распространение на стенки таза и/или гидронефроз или нефункционирующая почка
IVA	Распространение на прямую кишку и/или мочевого пузырь
IVB	Отдаленные метастазы

Клиническая картина

- Дисплазия и преинвазивный рак шейки матки не имеют патогномоничных клинических проявлений. Их выявляют только при морфологическом исследовании. Рак *in situ* может быть диагностирован при гистологическом исследовании визуально неизменной шейки матки.
- У большинства больных преинвазивный или инвазивный рак шейки матки возникает в зоне превращения.
- Ранними проявлениями болезни являются обильные водянистые бели и контактные кровянистые выделения из половых путей.

- У женщин репродуктивного возраста возможны ациклические кровянистые выделения из половых путей, в постменопаузе – периодические или постоянные кровянистые выделения.
- При значительном локорегионарном распространении опухоли больные предъявляют жалобы на боль, дизурию и затруднения при дефекации.
- При больших некротизированных опухолях выделения из половых путей сопровождаются неприятным запахом.
- В запущенных случаях образуются прямокишечно-влагалищные и мочепузырно-влагалищные свищи, могут пальпироваться метастатически измененные паховые и надключичные лимфатические узлы.

Диагностика

- Профилактическое обследование женщины включает:
 - гинекологическое исследование;
 - цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса.
- При выявлении предраковой патологии шейки матки дополнительно проводят кольпоскопию, прицельную биопсию всех подозрительных участков и выскабливание цервикального канала.
- Гистологическое исследование препаратов после ножевой биопсии, конизации или ампутации шейки матки.
- После гистологической верификации диагноза инвазивного рака шейки матки проводят следующие исследования с целью определения распространенности опухоли и ее стадии:
 - УЗИ малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства;
 - рентгенография грудной клетки;
 - цистоскопия;
 - ректороманоскопия.

Диагностика

- При необходимости выполняют:
 - КТ или МРТ малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства с контрастированием;
 - экскреторную урографию;
 - сцинтиграфию почек;
 - сцинтиграфию скелета;
 - рентгенографию костей;
 - ирригоскопию;
 - лапароскопию.
- По данным разных авторов, частота ошибок при определении клинической стадии рака шейки матки достигает 36 %.

Маркёр SCC.

Лечение

- Выбор метода лечения рака шейки матки определяется индивидуально и зависит от распространенности процесса и тяжести сопутствующей соматической патологии. Возраст больной имеет меньшее значение.
- Традиционными методами лечения рака шейки матки являются хирургический, лучевой и их комбинации.
- В настоящее время активно изучаются возможности химио- и химиолучевой терапии.

- Цели химиотерапии зависят от стадии заболевания. При раке шейки матки ранних стадий химиотерапия должна потенцировать действие лучевой терапии, поздних стадий - помимо этого воздействовать на отдаленные метастазы.

Химиолучевое лечение

- Перспективным подходом к повышению эффективности лечения больных раком шейки матки является внедрение в клиническую практику химиотерапии в сочетании с лучевой терапией.
- Подобный подход имеет ряд теоретических обоснований:
 - противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет:
 - нарушения механизма репарации ДНК;
 - синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла;
 - уменьшения числа опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя;
 - способности девитализировать резистентные к облучению опухолевые клетки, находящиеся в гипоксии;

ПЛАНИРОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РШМ

Преинвазивный и микроинвазивный рак (стадии 0 и T1a1NoMo)

- женщинам репродуктивного возраста, при отсутствии сосудистой инвазии и других противопоказаний - органосохраняющие операции конизация шейки матки, ампутация шейки матки
- при противопоказаниях - экстирпация матки с 1/3 влагалища и сохранением яичников;
- женщинам старше 45 лет - экстирпация матки с придатками и 1/3 влагалища;
- при противопоказаниях к операции - внутриполостная лучевая терапия в суммарной дозе 40 Гр.

Стадия T1a2NoMo (1a2)

- Женщинам раннего репродуктивного возраста при желании сохранить репродуктивную функцию, полностью осведомленных о течении, прогнозе своего заболевания возможно выполнение трахелэктомии и тазовой лимфаденэктомии
- женщинам репродуктивного возраста (до 45 лет) - расширенная экстирпация матки с в/з влагалища, сохранением яичников и их экспозицией в верхние отделы брюшной полости; - женщинам после 45 лет - расширенная экстирпация матки с придатками и в/з влагалища;
- при противопоказаниях к операции - сочетанное лучевое лечение;

Стадия T1a2N1Mo (IIIa)

- при выявлении метастазов в лимфатических узлах интраоперационно или после выполнения трахелэктомии показано удаление матки с транспозицией яичников и наружное облучение малого таза до суммарной дозы 44-46 Гр.
- при выявлении метастазов в лимфатических узлах после расширенной операции - наружное облучение малого таза до суммарной дозы 44-46 Гр.

Стадия T1b1NoMo(1b1)

- при размере опухоли на шейке матки < 1 см и глубине инвазии < 1 см -расширенная экстирпация матки с в/з влагалища и сохранением яичников у женщин до 45 лет, без адъювантной терапии. Женщинам раннего репродуктивного возраста при желании сохранить репродуктивную функцию, полностью осведомленных о течении, прогнозе своего заболевания возможно выполнение трахелэктомии и тазовой лимфаденэктомии
- при больших размерах опухоли и глубине инвазии > 1 см - после операции показано наружное облучение малого таза или культы влагалища;

Стадия T1b1N1Mo (IIIa)

- при выявлении метастазов в лимфатических узлах- послеоперационное облучение малого таза + адъювантная химиотерапия или ХЛТ;
- при противопоказаниях к операции сочетанная лучевая терапия или ХЛТ.

Стадия T1b2NoMo (1b2)

- наружное или внутривлагалищное облучение; женщинам репродуктивного возраста возможно проведение неоадьювантной химиотерапии; на 2-ом этапе лечения — расширенная экстирпация матки с придатками и в/з влагалища;- при глубокой инвазии - послеоперационное облучение культи влагалища;- при противопоказаниях к операции - сочетанная лучевая терапия или ХЛТ;

Стадия T1b2N1Mo (IIIa)

- при выявлении метастазов в лимфатических узлах— наружное облучение малого таза + адьювантная химиотерапия или ХЛТ.

Стадия T2a 1-2-NoMo (Па)

- при поражении только сводов влагалища - внутрисполостная лучевая терапия с последующей операцией - расширенной экстирпацией матки с придатками и в/з влагалища;
- при значительном поражении влагалища - неоадьювантная химиотерапия или химиолучевое лечение с последующим решением вопроса о возможности выполнения расширенной экстирпации матки с придатками;

Стадия T2a1-2N1M0 (IIIa)

- при выявлении метастазов в лимфатических узлах в послеоперационном периоде - наружное облучение в сочетании с цитостатиками.

Стадия T2bN0Mo (II b)

- женщинам репродуктивного возраста при небольших пришеечных инфильтратах - предоперационное наружное облучение малого таза с последующей расширенной экстирпацией матки с придатками и в/з влагалища;
- при выраженных инфильтратах в параметриях - неоадьювантная химиотерапия + наружное облучение малого таза или химиолучевое лечение; в последующем - расширенная экстирпация матки с придатками и в/з влагалища;

Стадия T2bN1M0

- при выявлении метастазов в лимфатических узлах - в послеоперационном периоде адьювантная химиотерапия или химиолучевое лечение.

Стадия T3aN0Mo (Ша)

- женщинам репродуктивного возраста -попытка проведения неоадьювантной химиотерапии + лучевая терапия или химиолучевое лечение с оценкой эффекта и решением вопроса о возможности выполнения радикальной операции. При возможности - расширенная экстирпация матки с придатками с с/з или н/з влагалища с последующим послеоперационным облучением;
- при отсутствии эффекта и женщинам после 50 лет- сочетанная лучевая терапия в комбинации с цитостатиками (химиолучевое лечение).

Стадия T3aN1Mo

- при выявлении метастазов в лимфатических узлах во время операции - в послеоперационном периоде наружное облучение + адьювантная химиотерапия;
- при выявлении метастазов после сочетанного лучевого лечения - попытка экстрафасциальной лимфаденэктомии.

Стадия T3bNo-1Mo (IIIb)

- химиолучевое лечение;
- при определяемых метастазах в лимфатических узлах — попытка экстрафасциальной лимфаденэктомии.

Стадия T4aN0-1M0, T4bN0-1M0 (IVaБ)

- лучевая терапия в сочетании с цитостатиками по индивидуальному плану.

5летняя выживаемость

Ia стадия 98-100%,

Ib - 89-96%;

II - 62-80%;

III - 30-70%;

IV- 0-11%.

Наблюдение

- В настоящее время не существует стандартного алгоритма оптимального наблюдения. Клиническое и гинекологическое обследование, включая исследование мазка по Папаниколау, выполняются каждые 3 месяца в течение первых 2-х лет, каждые 6 месяцев в течение следующих 3 лет, и ежегодно в дальнейшем.
- Исследование уровня маркера SCC при плоскоклеточном раке может быть применимо для наблюдения пациентов с изначально повышенным его уровнем. ПЭТ/КТ могут сыграть роль в выявлении локального рецидива и метастатической болезни на начальных этапах.

Заместительная терапия РШМ

РШМ считается независимым от гормональной стимуляции, не выявлено отличий в 5-летней общей и безрецидивной выживаемости. У женщин, получавших эстрогены, реже наблюдались осложнения лучевой терапии.

Назначение эстрогенных препаратов возможно сразу после операции: дивигель, климара, прогинова, эстрофем.

Женщинам, у которых удалена матка можно назначать эстрогены без прогестагенов.

Возможно назначение прогестагенов для уменьшения приливов - медроксипрогестерон-ацетат по 10 мг/сут внутрь или по 150 мг в/м каждые 3 мес. или негормональные препараты - климаксан, климадинон.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

