

РАК ТЕЛА МАТКИ

(лекция)

Венедиктова М.Г.

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

Этапы онкогенеза при РЭ

- I. - функциональных нарушений (ановуляция, гиперэстрогения);
- II. - формирование морфологических нарушений, расцениваемых как фоновые (диффузная и очаговая гиперплазия эндометрия);
- III. - формирование морфологических изменений, расцениваемых как предраковые (слабо и умеренно выраженные формы атипической гиперплазии);
- IV. - развитие злокачественной опухоли (фаза преинвазивного рака - выраженная форма атипической гиперплазии, рак в пределах слизистой, рак с минимальной инвазией, выраженные формы рака эндометрия).

Предопухолевая патология

- При гиперплазии эндометрия (простая гиперплазия эндометрия и сложная гиперплазия эндометрия – аденоматоз без атипии) малигнизация отмечается в 1-3% наблюдений. Лечение гормональное, редко – оперативное. Нельзя забывать о гормонопродуцирующих опухолях яичников!
- При атипической гиперплазии (простая атипическая гиперплазия и сложная атипическая гиперплазия – аденоматоз с атипией) малигнизация отмечается в 30-50% наблюдений. Лечение оперативное. По строго индивидуальным показаниям молодым больным может быть предпринята попытка гормонального лечения*.

ЛЕЧЕНИЕ

- Лечебная тактика при гиперпластических процессах зависит от патоморфологической характеристики эндометрия, возраста, этиологии и патогенеза заболевания.
- Терапия в различные возрастные периоды складывается из остановки кровотечения (при его наличии) и профилактики развития гиперпластического процесса. При отсутствии кровотечения и других клинических проявлений – лечение начинается с удаления морфологического субстрата заболевания (гиперплазированного эндометрия, полипов), выявленных с помощью эндоскопических и неэндоскопических методов визуализации. Одним из основных методов лечения гиперпластических процессов эндометрия является гормональный.

Гормональное лечение проводится с учетом:

- возраста больной
- степени выраженности патологического процесса
- наличия противопоказаний к гормональному лечению
- выраженности эндокринных нарушений

Группы гормональных препаратов, используемые для лечения гиперпластических процессов в эндометрии:

- Комбинированные стероидные половые гормоны. Монофазные эстроген-гестагены (ригевидон, марвелон, фемоден и др.).
- Агонисты рилизинг-факторов гонадотропных гормонов (золадекс, декапептил-депо, нафарелин, трипторелин, бусерелин и др.)

Гестагены

- а) гормоны желтого тела (прогестерон, прегнин, 17-ОПК)
- б) норстероиды (норколут, оргаметрил, туринал, гестринон)
- в) производные норстероида – ацетата – природного гормона желтого тела (дюфастон, примолут – нор, провера, депо-провера, депостат)

Показаниями к электрохирургической абляции эндометрия являются:

- метроррагия у женщин старше 35 лет с неэффективной гормонотерапией;
- как сопутствующая операция при полипэктомии и миомэктомии у женщин в перименопаузе;
- неэффективность гормонотерапии гиперплазии эндометрия у женщин в пре- и постменопаузе.

□ При рецидивировании гиперпластических процессов в возрасте менопаузы, постменопаузы расширяются показания к гистерэктомии с обоими придатками.

□ Как альтернатива гистерэктомии предложена двухсторонняя лапароскопическая аднексэктомия и абляция эндометрия.

□ Абсолютными противопоказаниями к абляции эндометрия является инвазивный рак эндометрия.

Заболеваемость РТМ

Ежегодно в мире регистрируется
188.800 новых случаев РТМ и 73.800 смертей.

В России в 2012 г. выявлено 21302
(2005 год – 16.000)
вновь заболевших и 6585 смертей

Стандартизированный показатель
заболеваемости по России 16,26
(2005 г. – 13,6) ; смертности 4,40

Динамика заболеваемости РТМ за последние годы

- Увеличение заболеваемости
 - до 29 лет – на 49,53%
 - 30-39 лет – 16,4%
 - 40-49 лет – 21,9%
 - 50-59 лет – 22,51%

ФАКТОРЫ РИСКА.

- Бесплодие и нарушение менструального цикла, связанное с ановуляцией, приводящей к гиперэстрогении на фоне снижения секреции прогестерона.
- Отсутствие родов, при этом риск развития РТМ в 2-3 раза выше, чем у рожавших.
- Поздняя менопауза (после 52 лет) увеличивает риск возникновения РТМ в 2,4 раза. Это объясняется увеличением с возрастом числа ановуляторных циклов.
- При сахарном диабете - в 3 раза.
- Наследственный фактор.

- Ожирение увеличивает риск возникновения РТМ в 3 раза, если масса тела превышает нормальную на 10-22 кг., и в 10 раз, если превышает на 22 кг. (Это происходит в результате более активного превращения андростендиона в эстрон в подкожной клетчатке и, следовательно гиперэстрогении).
- Синдром Штейна-Левенталя, гормонопродуцирующие опухоли яичников, наличие гормонозависимых опухолей в анамнезе (при перенесенном ранее раке молочной железы в 14 раз чаще встречается РТМ).
- Неадекватная заместительная гормонотерапия в постменопаузе без прогестинов увеличивает риск возникновения РТМ в 4-8 раз, длительный прием эстрогенов - в 10-15 раз.
- Прием тамоксифена - в 8 раз.

Факторы риска

- хронический эндометрит,
- кровотечение в постменопаузе,
- аденомиоз в постменопаузе,
- употребление в пищу большого количества животных белков и жиров.

Патологическая анатомия (ВОЗ 2002)

эндометриодные формы РТМ.

Аденокарцинома – 80% наблюдений (высоко-, умеренно-, низкодифференцированная.)

Аденокарцинома с плоскоклеточной метapлазией – 15-25% наблюдений.

Редкие формы РТМ (РФ РТМ)

■ Серозный папиллярный рак (СПР) –

3-10% (70% среди РФ РТМ) морфологически имеет сходство с серозным РЯ и маточных труб. Мутация Р-53 у 80-90%. Основной симптом кровотечение из половых путей; не характерны эндокриннообменные нарушения, отсутствуют гормональные рецепторы в эндометрии. Чаще локализуется в нижнем сегменте матки с переходом на цервикальный канал. Характеризуется быстрым лимфогенным, гематогенным и имплантационным метастазированием, глубокой инвазией в миометрий и диссеминацией по брюшной полости, как при РЯ. Опухоль одинаково часто метастазирует как с глубоким, так и с поверхностным внедрением в стенку матки. Прогноз неблагоприятный.

Светлоклеточный рак – 4-6% (30% среди РФ РТМ)

- происходит из эпителия мюллеровых протоков. Клинически неотличим от СПР. Отличается крайне агрессивным течением. По данным V.M. Abelers 5-летняя выживаемость – 43%. Рецидивы возникают в 42% в основном вне малого таза и преимущественно в верхней части брюшной полости, лёгких и печени.

Муцинозная аденокарцинома – 5%.

В основном диагностируется I ст., чаще с высокой степенью дифференцировки. В качестве факторов риска развития МАК рассматривают увеличение уровня прогестинов и/или прием тамоксифена (после лечения по поводу РЖМ) [Dallenbach – Hellweg G., Hahn U].

Прогноз благоприятный.

Истинный плоскоклеточный рак – крайне редкая форма опухоли.

- До настоящего времени в литературе описано не более 100 случаев этого заболевания (Rodolakis A., Paraspyrou I. et al 2002). Данный вид опухоли идентичен плоскоклеточному раку шейки матки и также включает бородавчатый вариант.
- Предполагаемые факторы риска развития : цервикальный стеноз, хронич. пиометра, пролапс матки, сквамозная метаплазия эндометрия, а также облучение малого таза. Чаще встречается в постменопаузе, в основном III-IV ст. прогноз крайне неблагоприятный. Выживаемость при I ст. – 70%, при III-IV - 20-25%.

Смешанная карцинома (СК) -

- условно выделенный вариант эндометриальной карциномы, при котором морфологически определяют 2 гистологических подтипа. Минорный подтип составляет 10%. Наличие даже небольшого компонента агрессивного подтипа (серозная или мелкоклеточная карциномы) влияют на прогноз и тактику ведения больной (назначение адъювантной терапии). Наличие любого количества компонента серозной карциномы является неблагоприятным прогностическим признаком [Wheeler D.T., Bell K.A. et al 2000]

Недифференцированная карцинома – 6%,

- это вариант неэндомиотриоидного рака, при котором не выявлены какие-либо признаки определенного типа дифференцировки клеток. Чаще встречается у пожилых больных, отличается агрессивным течением.

Синхронный рак эндометрия и яичников.

Крайне трудно провести дифференциальный диагноз между РЭ с метастазами в яичники, метастазами рака яичников в эндометрий и истинным синхронным заболеванием.

- **Кроме того встречаются следующие формы патологии:**
 - мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома,
 - переходноклеточная карцинома

Патологическая анатомия

■ Локализация

- в дне матки – 47,5%,
- вся полость матки – 24,9%,
- нижний сегмент – 27,6%.

■ Формы роста РЭ

- экзофитная
- эндофитная
- смешанная

	I вариант	II вариант
продолжительность симптомов	обычно длительная	обычно короткая
степень дифференцировки	высокая (C ₁ C ₂)	низкая (C ₃)
глубина инвазии в миометрий	чаще поверхностная	чаще глубокая
потенции к лимфогенному метастазированию	невысокие	высокие
чувствительность к прогестагенам	высокая	невысокая
первично-множественные опухоли	яичники, молочная железа, толстая кишка	не характерны
прогноз	благоприятный	сомнительный

	I тип	II тип
первично-множественные опухоли	яичники, молочная железа, толстая кишка	не характерны
морфологический вариант	эндометриоидная АК	неэндометриоидный
средний возраст	59	66

Степень злокачественности	низкая	высокая
Степень пролиферативной активности	диплоидная	анеуплоидная
Прогноз	индолентный	агрессивный

Молекулярно-генетические нарушения

I тип	II тип
Мутации p53 - 5-10%	Мутации p53 - 90%
Инактивация PTEN – 55%	Инактивация PTEN – 11%
Мутация K-RAS >30%	Мутация K-RAS – 0-10%
Мутации β-катенина >38%	Инактивация p16 - 90%
MSI - 20%	Гиперэкспрессия Her-2/neu
Экспрессия E-кадгерина	Уменьшении экспрессии E-кадгерина

Пути метастазирования

- гематогенный
(печень, кости, легкие)
- лимфогенный
- по протяжению

Метастазы в лимфатические узлы.

Поражение тазовых лимфатических узлов при различных стадиях FIGO составляет:

IA – 5 - 10%

IB – 15%

II - 20%

III - 55%

Рак тела матки

Регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами

являются тазовые

(подчревные, запираательные),

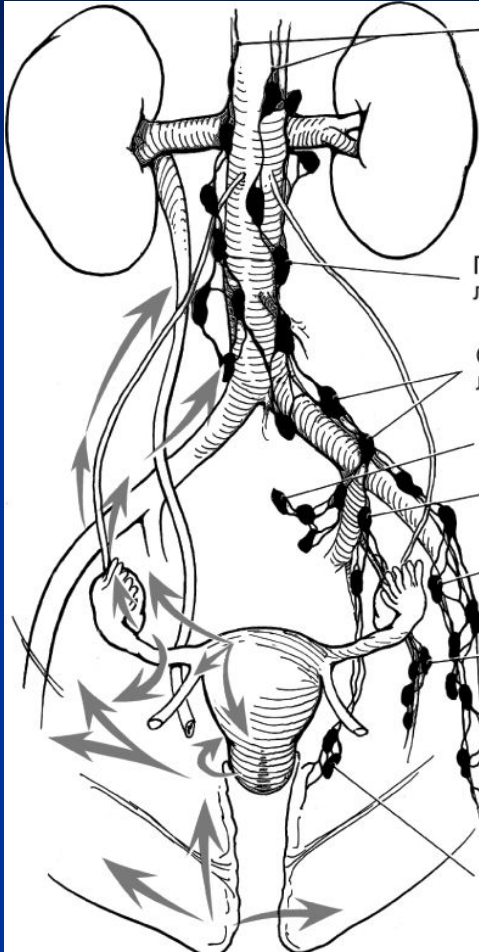
общие, внутренние и наружные

подвздошные,

расположенные около матки, крестцовые,

парааортальные.

Пути метастазирования



- I клиническая стадия
 - тазовые лимфатические узлы — 10%
 - поясничные лимфатические узлы — 6%
- II клиническая стадия
 - тазовые лимфатические узлы — 36%
 - поясничные лимфатические узлы — 23%

Классификация FIGO

2010 года для рака эндометрия

- I Опухоль ограничена телом матки

IA Отсутствие инвазии в миометрий или инвазия менее чем на $1/2$ его толщины

IB Инвазия в миометрий более чем на $1/2$ его толщины

- II Опухоль распространяется на строму шейки матки, и ограничена маткой

III Локальное и/или региональное распространение опухоли

- IIIA Прорастание серозной оболочки матки, метастазы в маточные трубы или яичники
- IIIB Опухоль распространяется на влагалище и/или параметрий
- IIIC1 Поражение тазовых лимфатических узлов
- IIIC2 Поражение парааортальных лимфатических узлов с или без вовлечения тазовых лимфатических узлов

IV Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря/прямой кишки, и/или наличие отдаленного метастазирования

IVA Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки

IVB Отдаленные метастазы, в том числе в пределах брюшной полости и метастазы в паховые лимфатические узлы

Клиническая картина

- Основное проявление рака тела матки - кровянистые выделения из половых путей и маточные кровотечения:
 - наблюдаются у 70—90 % больных;
 - в репродуктивном периоде возможна менометроррагия;
 - в пременопаузе и постменопаузе наблюдаются ациклические кровянистые выделения;
 - при стенозе цервикального канала выделений не бывает, развивается гематометра;

- кровянистые выделения из влагалища в постменопаузе - тревожный симптом, требующий неотложного тщательного обследования;
- причиной кровянистых выделений далеко не всегда бывает рак тела матки:
 - более частая причина — атрофия эндометрия в постменопаузе;
 - заместительная гормонотерапия в постменопаузе,
 - полипы и гиперплазия эндометрия являются причиной кровянистых выделений в постменопаузе так же часто, как рак тела матки.

- При раке тела матки возможны **гнойные выделения** из половых путей и **пиометра**:
 - при пиометре в постменопаузе обязательно исключают злокачественную опухоль матки.
- **Боль**:
 - схваткообразная — при скоплении крови в полости матки:
 - тупая — при поражении нервных стволов за счет сдавления опухолевым инфильтратом или метастатически измененными лимфатическими узлами.

Диагностика

- Анамнез.
- Осмотр.
- Цитологическое исследование мазков шейки матки
- Аспирационная биопсия (эффект – 95%) с помощью инструмента «Пайпель»
- Раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии.
- Ультразвуковая томография коррелирует с послеоперационными находками в 66-100% случаев.
- Цистоскопия, ректороманоскопия, R⁰ легких, сканирование скелета, КТ, МРТ, ПЭТ.
- СА-125.
- Вах, Всл-2, Р-16, Р-27, р-53.

Опухолевый маркер СА-125 при РТМ

Может быть повышен у 20% больных РТМ.

У здоровых женщин источником СА-125 является эндометрий. Уровень СА-125 зависит от фазы менструального цикла: наибольшее значение этого уровня выявляется во время месячных.

Уточняющая диагностика

- УЗТ с цветовым доплеровским картированием (визуализация опухоли, глубина инвазии).
- Эластосонография – определение опухоли по плотности и сжимаемости ткани (при злокачественной опухоли отмечается жесткость ткани, цвет синий).
- МРТ с контрастированием – эффективность до 92%.
- Флюоресцентная диагностика опухоли матки.

Ранняя диагностика РТМ.

УЗТ малого таза у женщин репродуктивного и перименопаузального периода в I фазу цикла.

МЭХО – до 6 мм N, у женщин в постменопаузе – до 4 мм N.

Более информативна у женщин в постменопаузе:

до 4 мм – наблюдение 1 раз в 2-3- года

до 12 мм – гистероскопия, прицельная аспирационная биопсия

более 12 мм – аспирационная биопсия

Л.А. Ашрафян

июнь 2009 г.

- У 85—90 % больных распространенность опухоли соответствует I—II стадии (FIGO). Этот показатель остается достаточно стабильным, что объясняется особенностями клинической картины заболевания, заставляющими больных рано обращаться к врачу.

Для лечения больных РЭ необходимо учитывать:

- ✓ **пациента** (общее состояние больной, сопутствующую патологию);
- ✓ **опухоль** (характеристика опухоли);
- ✓ **учреждение**, где будет лечиться больная (важные не только хирургические навыки, но и оснащенность учреждения).

Лечение

При РЭ применяются хирургическое, лучевое, гормональное, лекарственное лечение и их комбинации.

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Практически 90% больных РЭ на первом этапе подвергаются оперативному лечению

Лечение

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Типичный объем – экстирпация матки с придатками
 - смывы с брюшины малого таза, боковых каналов, поддиафрагмальной области
 - ревизия органов брюшной полости с пальпацией печени, большого сальника, всех групп забрюшинных лимфоузлов
 - при поражении большого сальника и/или яичников показана оментэктомия
 - после экстирпации матки с придатками производится вскрытие матки, при котором оцениваются размеры опухоли, её локализация, инвазия миометрия, переход на шейку матки
 - по показаниям - лимфаденэктомия

После хирургического стадирования у 10-25% больных с I-II клинической стадией последняя повышается

Тактика лечения

- Операция — первый этап лечения большинства больных
- Отказ от операции оправдан только в тех случаях, когда риск летального исхода во время и после нее превышает риск смерти от прогрессирования рака тела матки (Lurain J., 1996)
- Частота рецидивов после лучевой терапии как самостоятельного метода лечения составляет 10—15% (Lurain J., 1996)
- В ведущих онкогинекологических клиниках не подвергаются хирургическому лечению из-за тяжелых сопутствующих заболеваний < 10% больных раком тела матки ранних стадий (Marziale P., 1989)
- Частые ошибки при определении клинической стадии, приводят к неправильному планированию лечения

Хирургическое лечение

	FIGO IA,B (2002г) IA (2010г.)	FIGO IC (2002) IB (2010г.)
Эндометриоидная аденокарцинома G1—2	Низкий риск	Промежуточный риск
Эндометриоидная аденокарцинома G3	Промежуточный риск	Высокий риск
Светлоклеточный или папиллярный серозный рак	Высокий риск	Высокий риск

Анеуплоидия

повышает риск на

1 уровень

Fuller A.F., Jr.,

ESGO Meeting

Хирургическое лечение

Низкий риск	Экстирпация матки с придатками, смывы из брюшной полости
Промежуточный риск	+ тазовая лимфаденэктомия
Высокий риск	+ поясничная лимфаденэктомия

Низкий риск (только наблюдение)

I A, B стадия $G_{1,2}$, не серозно-папиллярный и не светлоклеточный тип опухоли
инвазия $< 1/2$ миометрия

Средний риск (комбинированное лечение)

I C стадия G_{1-2} , не серозно-папиллярный и не светлоклеточный рак инвазия $= 1/2$ миометрия

Высокий риск (комплексное лечение)

Стадия IC G_3 , анеуплодия, РЭ-РП-, мутация Р53
серозно-папиллярный и светлоклеточный рак
инвазия $> 1/2$ миометрия при любой G , G_1 mts в л/узлах, G_3 при инвазии $< 1/2$ миометрия

Лучевая терапия

- **Низкий риск прогрессирования** — IA стадия, G1—2
прогрессирование у 3—5% больных — ЛТ не показана
- **Промежуточный риск прогрессирования:** IA стадия, G3,
IB стадия, G1—2
прогрессирование: GOG 99 — у 10%, PORTEC 1 — у 14%
больных — возможна только внутриполостная ЛТ
- **Высокий риск прогрессирования** — IC, IIA, IIB стадии,
G3, светлоклеточный и папиллярный серозный рак
прогрессирование у 20—30% больных — сочетанная ЛТ

Наиболее важные прогностические факторы

G3

инвазия $> 50\%$

возраст > 60 лет

Благоприятные факторы прогноза

1. молодой возраст
2. ранние стадии заболевания
3. морфологическая структура опухоли (эндометриоидная аденокарцинома)
4. высокая степень дифференцировки
5. низкая степень клеточной и ядерной анаплазии опухоли
6. неглубокая инвазия опухоли
7. отсутствие инвазии опухоли в лимфатические и кровеносные сосуды
8. низкая плотность микрососудов в зоне наибольшей инвазии
9. отсутствие очагов некроза в опухоли

Показания к органосохраняющему лечению минимального РЭ:

1. Молодой возраст пациентки, желание избежать операцию и сохранить детородную функцию, особенно при предшествующем РЭ бесплодию.
2. Уверенность, что РЭ является у данной пациентки минимальным, но не имеет формы малигнизированного полипа, что достигается с помощью гистероскопии и трансвагинальной эхографии.
3. Наличие высококодифференцированной диплоидной аденокарциномы.
4. Возможность в данном лечебном учреждении проведения многолетнего мониторинга за состоянием больной.
5. Возможность определения рецепторного статуса опухоли (содержание цитоплазматических рецепторов эстрогенов и прогестерона)

Органосохраняющее лечение АГЭ и минимального РЭ у женщин молодого возраста

АГЭ	МИРЕНА (левоноргестрел), ВМС в течение 3 месяцев, затем выскабливание матки. При отсутствии опухоли – наблюдение 6 месяцев и затем повторное выскабливание
РЭ	МИРЕНА 3 месяца, выскабливание, затем ЗОЛАДЕКС 1 раз в 28 дней 3 месяца

Новикова Е.Г ноябрь 2011 г.

**Адъювантное назначение
прогестинов на ранних стадиях
рака эндометрия не увеличивает
выживаемость и не
рекомендуется.**

Гормонотерапия

- Гестоноронкапроат (депостат)
по 200 мг в/м 1 раз в неделю, длительно
- Медроксипрогестерон ацетат (провера)
по 200 мг внутрь ежедневно,
Депо-провера в/м по 500 мг еженедельно,
+ тамоксифен 40 мг в сутки, длительно;
- Мегестрол ацетат (мегейс)
по 160-320 мг в день длительно

Химиотерапия

Наиболее активные препараты —
таксаны, антрациклины,
производные платины

Наблюдение

- Большинство рецидивов происходят в течение первых 3-х лет после лечения. Контрольное клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное и гинекологическое обследования, рекомендуется проводить каждые 3-4 месяца. На четвертом и пятом годах наблюдения рекомендуемый интервал между обследованиями - 6 месяцев, далее ежегодно.

Выживаемость.

При хирургическом и комбинированном лечении в зависимости от степени дифференцировки опухоли:

IA - 83-96%; IB - 73-90%;

II- 55-90%;

III A - 59-72%; III B,C - 42-59%;

IV- 18-35%.

Заместительная терапия.

Наиболее дискуссионным является назначение ЗГТ больным раком тела матки, поскольку эта опухоль является гормональнозависимой. ЗГТ после лечения рака тела матки не повышает риск прогрессирования.

Поскольку прогрессирование рака тела матки в большинстве случаев наблюдается в течение 2 лет после лечения, некоторые авторы предлагают назначать эстрогены не ранее чем через 2 года.

При сомнениях по поводу назначения эстрогенов больным раком тела матки можно назначить медроксипрогестерон. В дозах 10 мг/сут. внутрь или 150 мг в/м каждые 3 месяца он эффективно устраняет приливы у многих больных (Lurain J.R., 1996; Rees M., 2006) или негормональные препараты: климаксан, климадинон.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!