



Сибирский государственный медицинский университет

*Фоновые и предраковые процессы
шейки матки. Рак шейки матки.*

Кафедра акушерства и гинекологии

Профессор О.А.Тихоновская

Томск – 2013

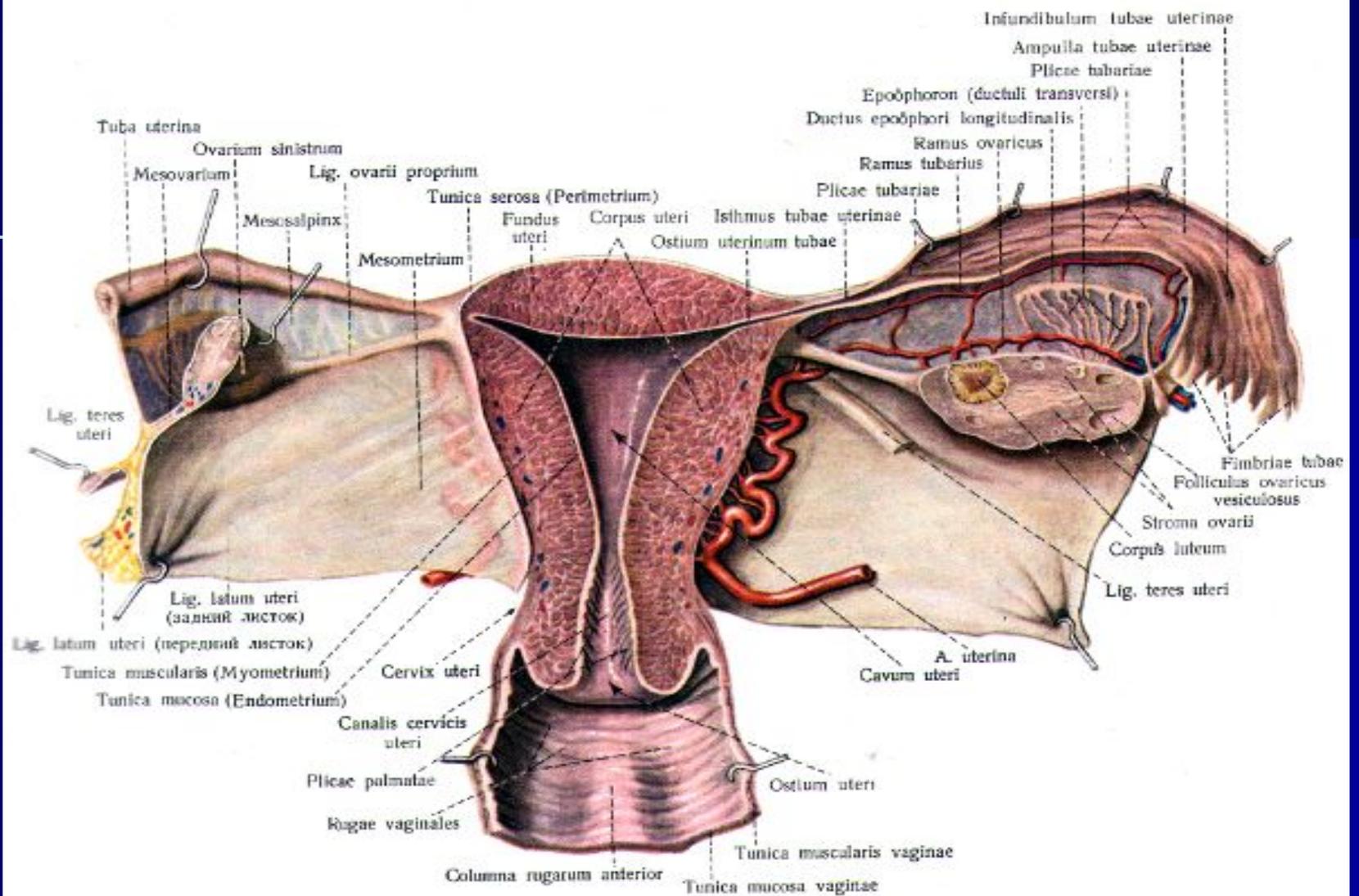


Эпидемиология рака шейки матки

- Отмечается снижение заболеваемости за последние 10 лет.
- Ежегодно в мире РШМ диагностируется у 500 тыс. женщин (79% - в развивающихся странах); умирают – 200 тыс.
- В РФ стандартизированный показатель заболеваемости – 13,6 (на 100 тыс. жен. населения), смертности – 5,2
- Средний возраст – 52,2 года. Два пика заболевания – 35-39 и 60-64 года

Факторы риска РШМ

- Наследственный фактор (риск - 1,6 раз)
- Сексуальная дизадаптация
- ВПЧ (16 и 18 серотипы)
- Хламидиоз, трихомониаз
- Нарушение метаболизма эстрогенов с увеличением синтеза 16α -ОНЕ1 (гидроксиэстронона)
- Травмы шейки матки
- Табакокурение



*Матка, маточная труба, яичник и часть влагалища
в разрезе; сзади (4/5).*

THE CERVIX

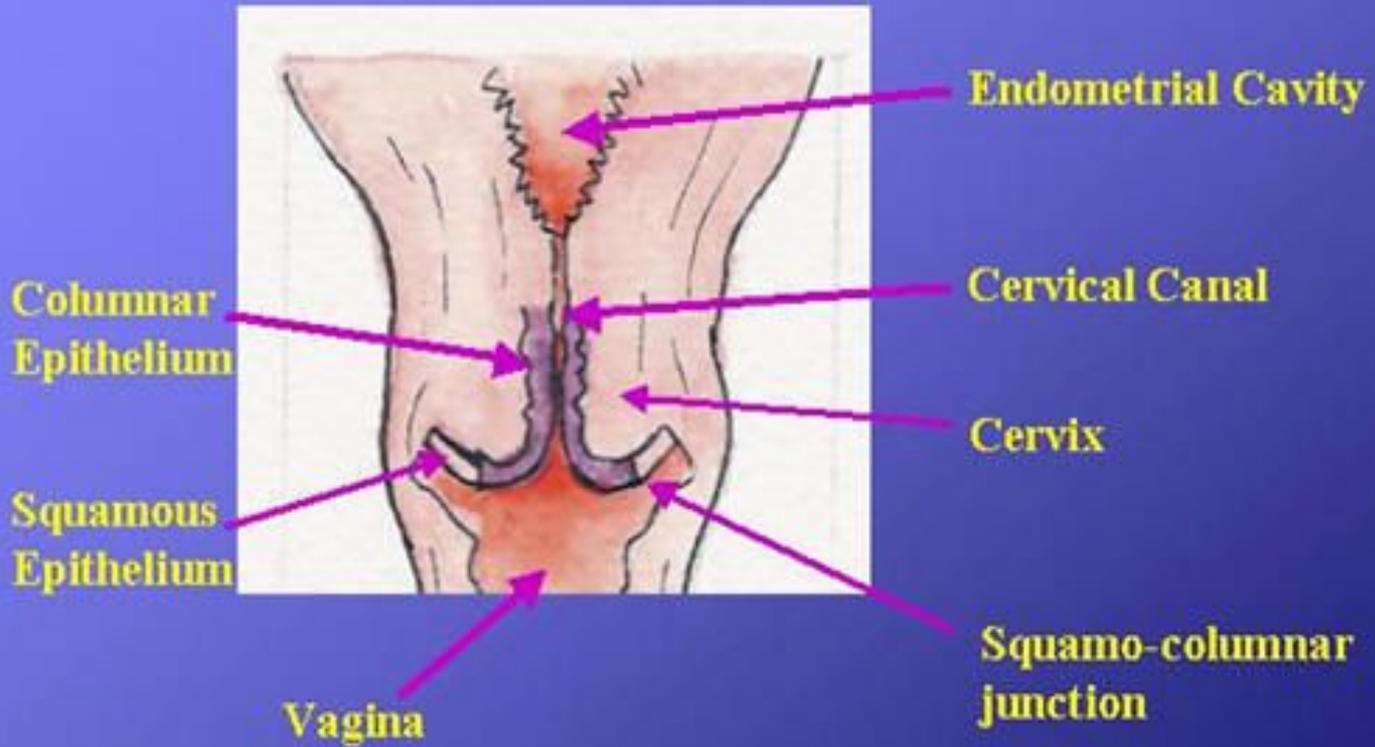


Fig 21.1

Фоновые процессы шейки матки

Эктопия шейки матки:

- простая
- пролиферирующая
- эпидермизирующая (зона трансформации)

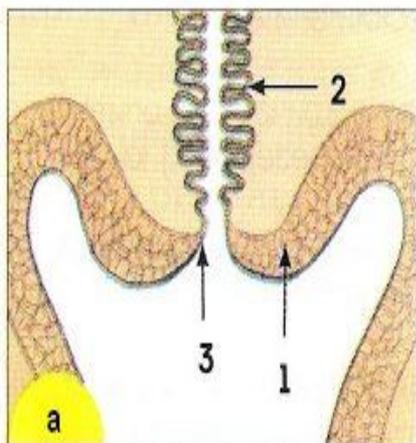
Полипы - железистый, фиброзный

Лейкоплакия

Рубцовая деформация и Эктропион

Воспалительные процессы (цервицит, эндоцервицит)

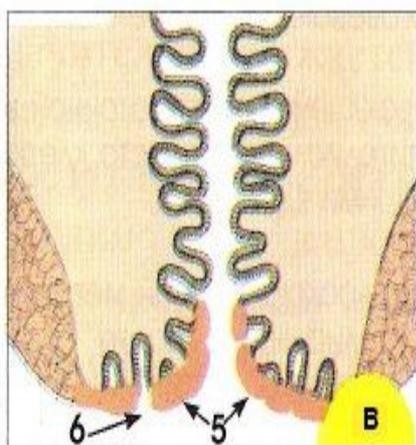
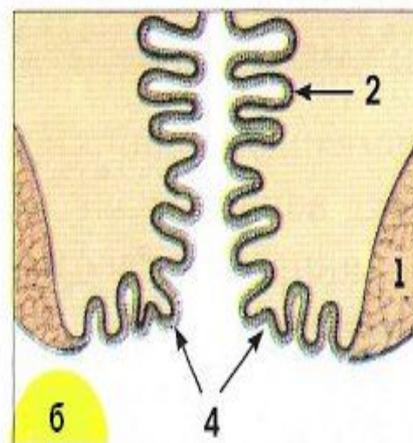
Расположение МПЭ и ЦЭ на шейке матки - варианты



а - зона перехода расположена в цервикальном канале

б - зона перехода смещена на влагалищную часть шейки

в, г - "наползание" плоского эпителия на цилиндрический



1 - плоский эпителий

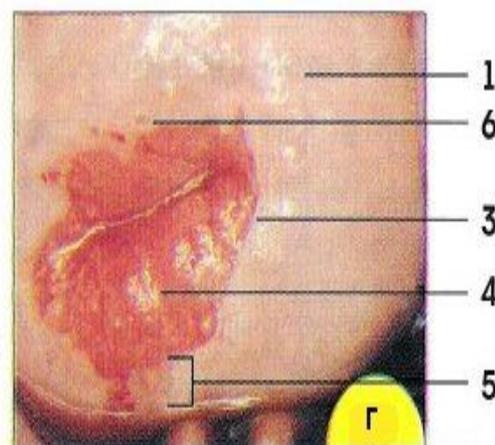
2 - цилиндрический эпителий

3 - зона стыка

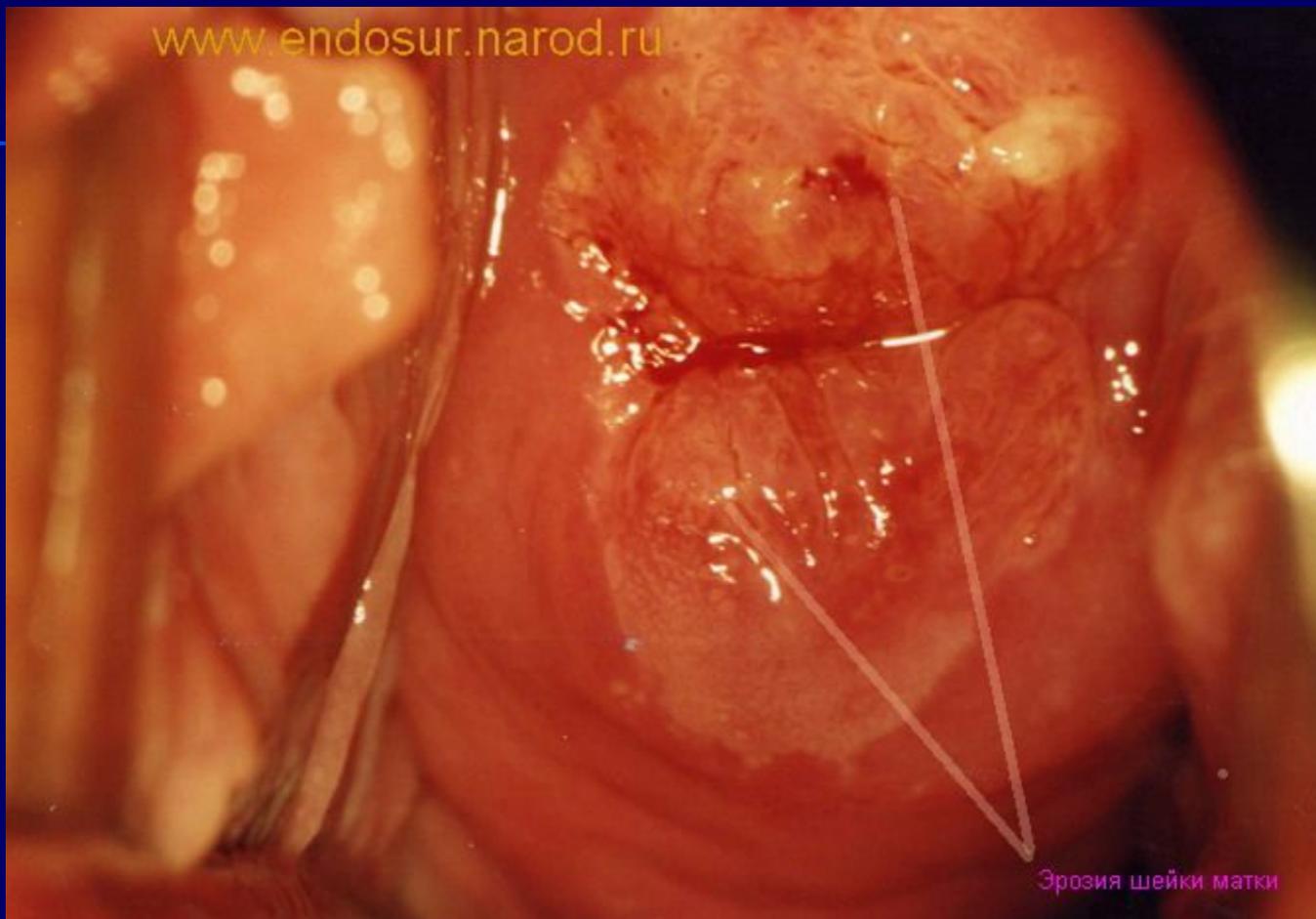
4 - эктопия

5 - метаплазированный эпителий

6 - открытые устья желез



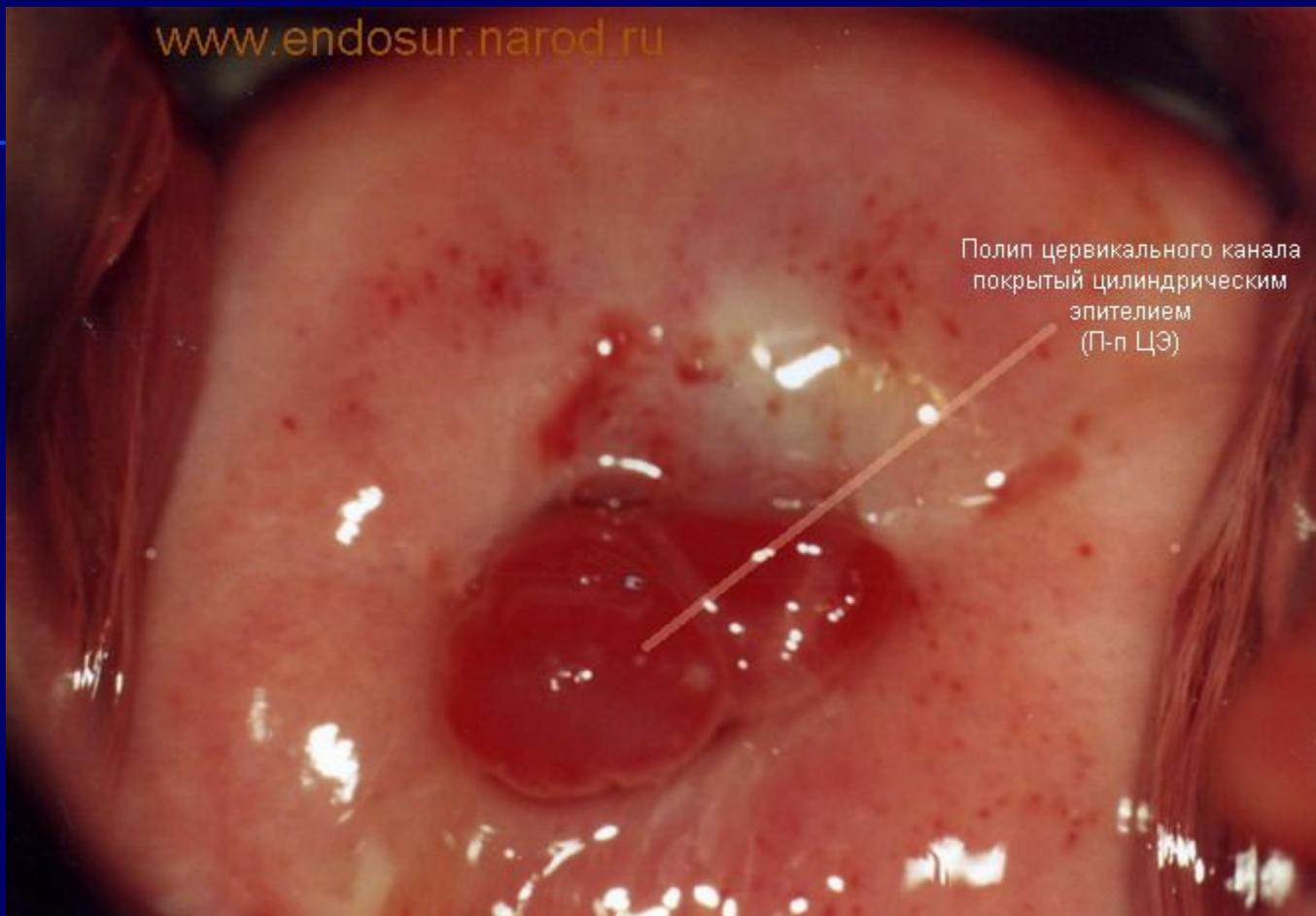
www.endosur.narod.ru



Эрозия шейки матки

www.endosur.narod.ru

Полип цервикального канала
покрытый цилиндрическим
эпителием
(П-п ЦЭ)



Предраковые процессы

- цервикальная интраэпителиальная неоплазия

- CIN I (Pap III или изменения МПЭ низкой степени злокачественности по системе Бетезда - ПИПНС) – умеренная пролиферация базального и парабазального слоев. Клетки имеют нормальное строение и полярность. Фигуры митозов обычные. Клетки – зрелые, дифференцированные.

Старое название – дисплазия легкой степени
ПИП – плоскоклеточные интраэпителиальные поражения

Предраковые процессы

- цервикальная интраэпителиальная неоплазия

- CIN II (Pap III/PapIV или изменения МПЭ высокой степени злокачественности по системе Бетезда - ПИПВС) – изменения эпителиального пласта нижней его половины
Старое название – дисплазия средней степени тяжести

Предраковые процессы

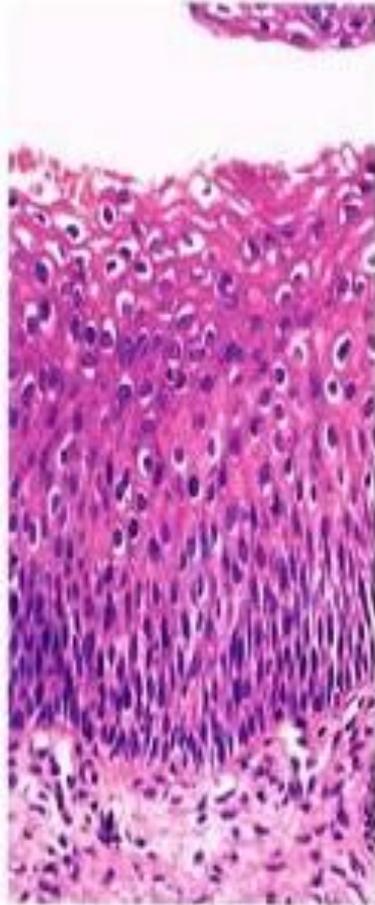
- цервикальная интраэпителиальная неоплазия

- CIN III (Pap III/PapIV или изменения МПЭ высокой степени злокачественности по системе Бетезда ПИПВС) – появление гиперхромии и увеличения ядра, частые митозы (фигуры митозов обычные), нарушены признаки созревания. Вовлечен весь пласт МПЭ.

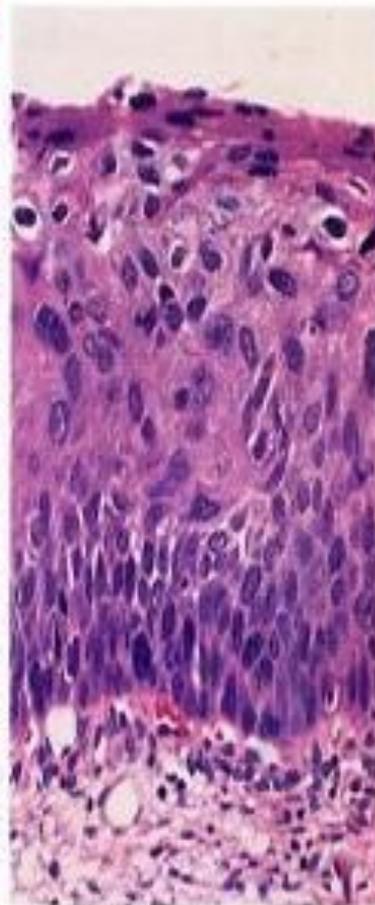
Старое название – дисплазия тяжелой степени



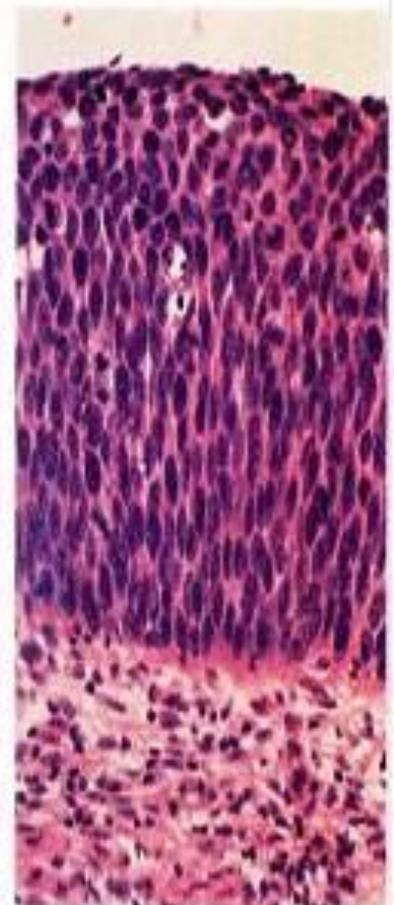
Normal



CIN I



CIN II



CIN III

Richart (1968)

Предложил новый термин вместо дисплазии - CIN . К CIN III относить и внутриэпителиальную карциному (C-r in situ)

Национальный институт по изучению рака
США (Мэрилендская система, 1989):

ВПЧ-инфицирование включить в группу
CIN I

Классификация РШМ по стадиям

0 – преинвазивный рак (C-r in situ)

I a – микроинвазивный рак

I a-1 – инвазия в строму не более 3 мм,
диаметр не более 7 мм

I a -2 – инвазия в строму не более 5 мм,
диаметр не более 7 мм

I б – опухоль ограничена шейкой матки при
инвазии в строму более 5 мм

I б-1 – размеры опухоли до 4 см

I б-2 – размеры опухоли более 4 см

Классификация РШМ по стадиям

- II а – рак инфильтрирует влагалище, не переходя на нижнюю его треть (влагалищный вариант) или распространяется на тело матки (маточный вариант)
- II б – рак инфильтрирует параметрий с одной или обеих сторон, не переходя на стенку таза (параметальный вариант)

Классификация РШМ по стадиям

III а – рак инфильтрирует нижнюю треть влагалища или имеются метастазы в придатки матки (оптимальная III а стадия)

III б – рак инфильтрирует параметров с переходом на стенки таза или имеются регионарные метастазы в лимфатические узлы

Классификация РШМ по стадиям

IV а – прорастание мочевого пузыря или прямой кишки

IV б – отдаленные метастазы

Гистотипы РШМ

Плоскоклеточный (90%): крупноклеточный ороговевающий (зрелый), неороговевающий мелко- или крупноклеточный;

Аденокарцинома (в том числе злокачественная аденома шейки матки и папиллярная аденокарцинома);

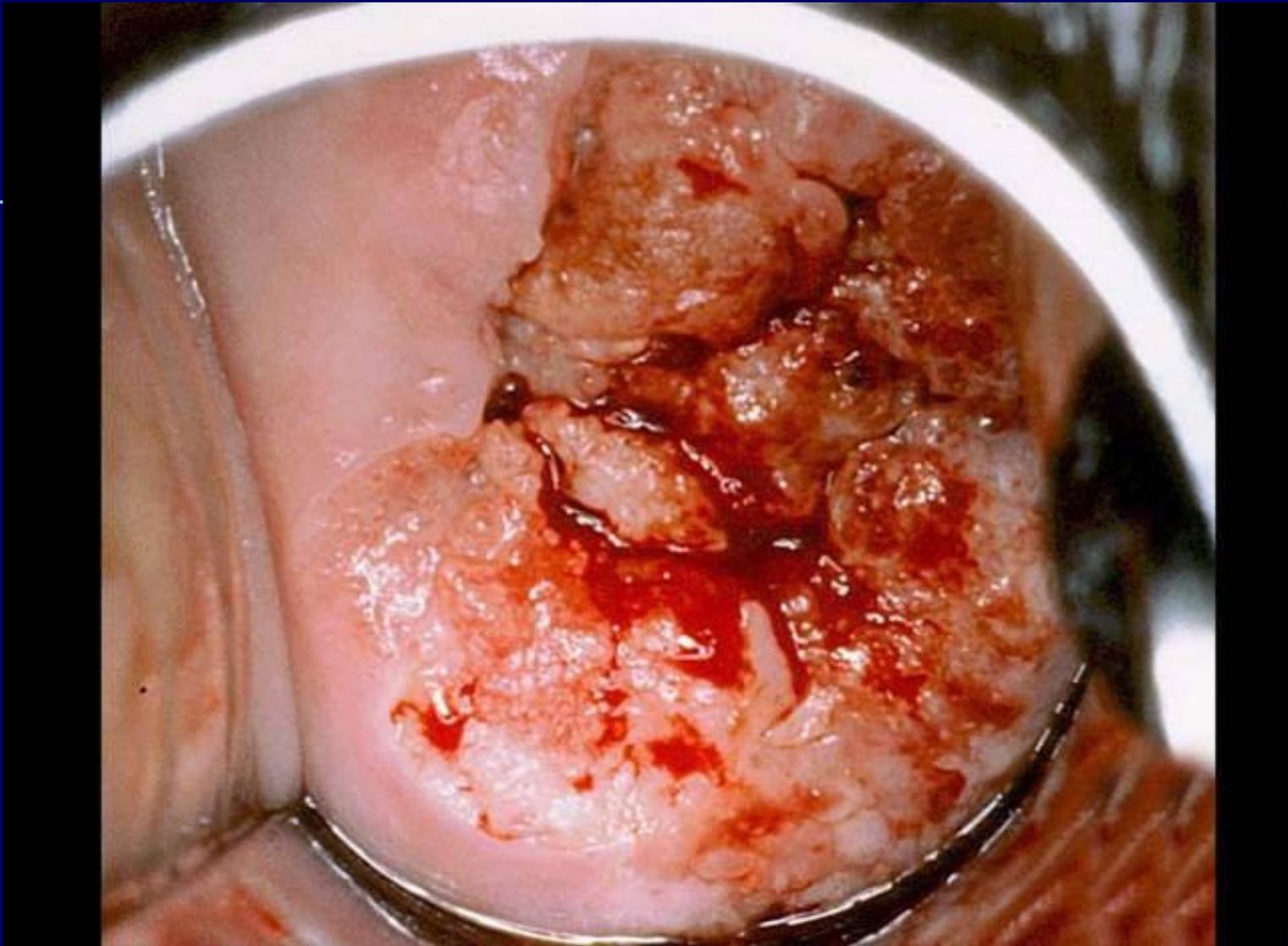
Редкие гистотипы – саркома (эмбриональная рабдосаркома), меланома, смешанный железисто-плоскоклеточный рак, зернисто-плоскоклеточный рак.

Формы роста опухоли

Экзофитная – рост опухоли в просвет влагалища с заполнением его верхнего отдела;

Эндофитная – рост опухоли в глубину шейки матки с образованием кратерообразной язвы;

Язвенная – поражение наряду с маткой сводов влагалища



Плоскоклеточная карцинома шейки матки, экзофитный рост



Метастазирование РШМ

Лимфогенный – основной путь

Гематогенный – запущенные стадии

Имплантационный – при переходе на
яичники

Клинические симптомы РШМ

Патогномоничных симптомов на ранних стадиях нет

- Патологические бели из половых путей
- Кровянистые выделения (контактные кровотечения!)
- Болевой симптом (запущенные стадии – сдавление мочеточников, вовлечение нервных стволов)

Диагностический алгоритм патологии шейки матки

- Осмотр шейки матки в зеркалах
- Влагалищно-абдоминальное и ректо-абдоминальное исследование
- Микробиологические исследования (мазок на степень чистоты влагалищного секрета, бактериоскопия – окраска по Грамму)

Диагностический алгоритм патологии шейки матки

ПЦР – выявление ВПЧ с определением серотипа (Hybride Capture real time, Digene)

- метод «двойной генной ловушки»

Определение критической концентрации ВПЧ (вирусной нагрузки), связанной с риском малигнизации. При уровне ДНК ВПЧ выше 5000 геномов вероятность развития РШМ высока

Диагностический алгоритм патологии шейки матки

ПЦР

Метод позволяет обнаружить всю группу онкогенных типов ВПЧ.

Материал для Digene теста:

- клеточный, взятый щёточкой (эндобранш)
- биоптаты.

Диагностический алгоритм патологии шейки матки

Цитограмма шейки матки (скрининг!)

- cervix brush
- жидкостная тонкослойная цитология (компьютерная обработка)

Кольпоскопия (часто субъективен)

- простая
- расширенная (обработка шейки матки р-ром Люголя и проба с 3% уксусной кислотой)



Диагностический алгоритм патологии шейки матки



Диагностический алгоритм патологии шейки матки

Гистологическое исследование – «ЗОЛОТОЙ стандарт»! (не может быть использовано многократно)

- ткань шейки матки (прицельная биопсия)
- первично операционная биопсия (возможность получения серийный ступенчатых срезов)
- соскоб эндоцервикса
- соскоб полости матки (по показаниям!)

Оценка цитограммы шейки матки

Система Papanicolaou (1943)

Pap I отсутствуют атипичные клетки

Pap II – морфология клеточных элементов соответствует воспалению

Pap III – единичные клетки с аномалиями цитоплазмы и ядра, подозрение на рак

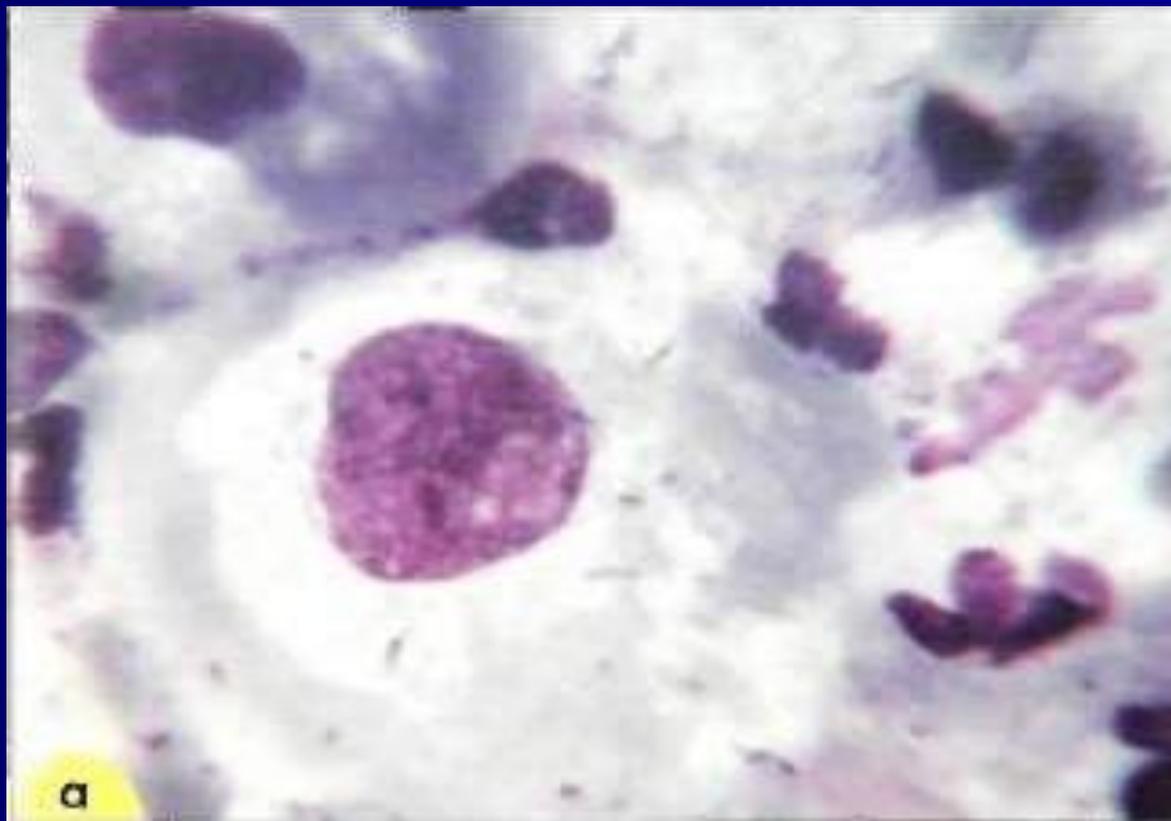
Pap IV – отдельные признаки злокачественности

Pap V – рак

Цитологическая классификация (система Bethesda, 1989):

- доброкачественная атипия (воспаление и т.п.);
- LSIL (Lowgrade Squamous Intraepithelial Lesions) — ПИПНС, соответствует ЦИН I (без койлоцитоза или с признаками койлоцитоза);
- HSIL (Highgrade Squamous Intraepithelial Lesions) — ПИПВС, соответствует ЦИН II;
- Выраженные предраковые изменения или интраэпителиальный рак — ЦИН III, CIS.

Койлоцитоз при ПВИ



CIN половины пласта МПЭ



CIN всего пласта МПЭ (выраженная)



Диагностический алгоритм патологии шейки матки

Опухолевые маркеры

SCC – антиген плоскоклеточной карциномы (2 нг/мл). Информативность 70-85%

Онкобелки – E6 и E7. Синтезируются клетками рака шейки матки линий SiHa, HeLa, C4-11, Ca Ski, содержащими интегрированную ДНК ВПЧ 16/18

Диагностический алгоритм патологии шейки матки

УЗИ, КТ, МРТ, рентгенологические методы

Важное значение при запущенных стадиях
для выявления регионарных и отдаленных
метастазов

Лечебная тактика при фоновых процессах

Молодые женщины до 30 лет, нерожавшие

- Обследование по алгоритму
- Цитоконтроль 1 раз в 1-3 года
- Санация нижних отделов генитального тракта
- Локальные аппликации (фармакокоагуляция)
- солковагин

Лечебная тактика при фоновых процессах

Рожавшие женщины старше 30 лет

После обследования по алгоритму и санации влагалища деструктивные методы лечения -
диатермоэлектрокоагуляция или
петлевая электроэксцизия

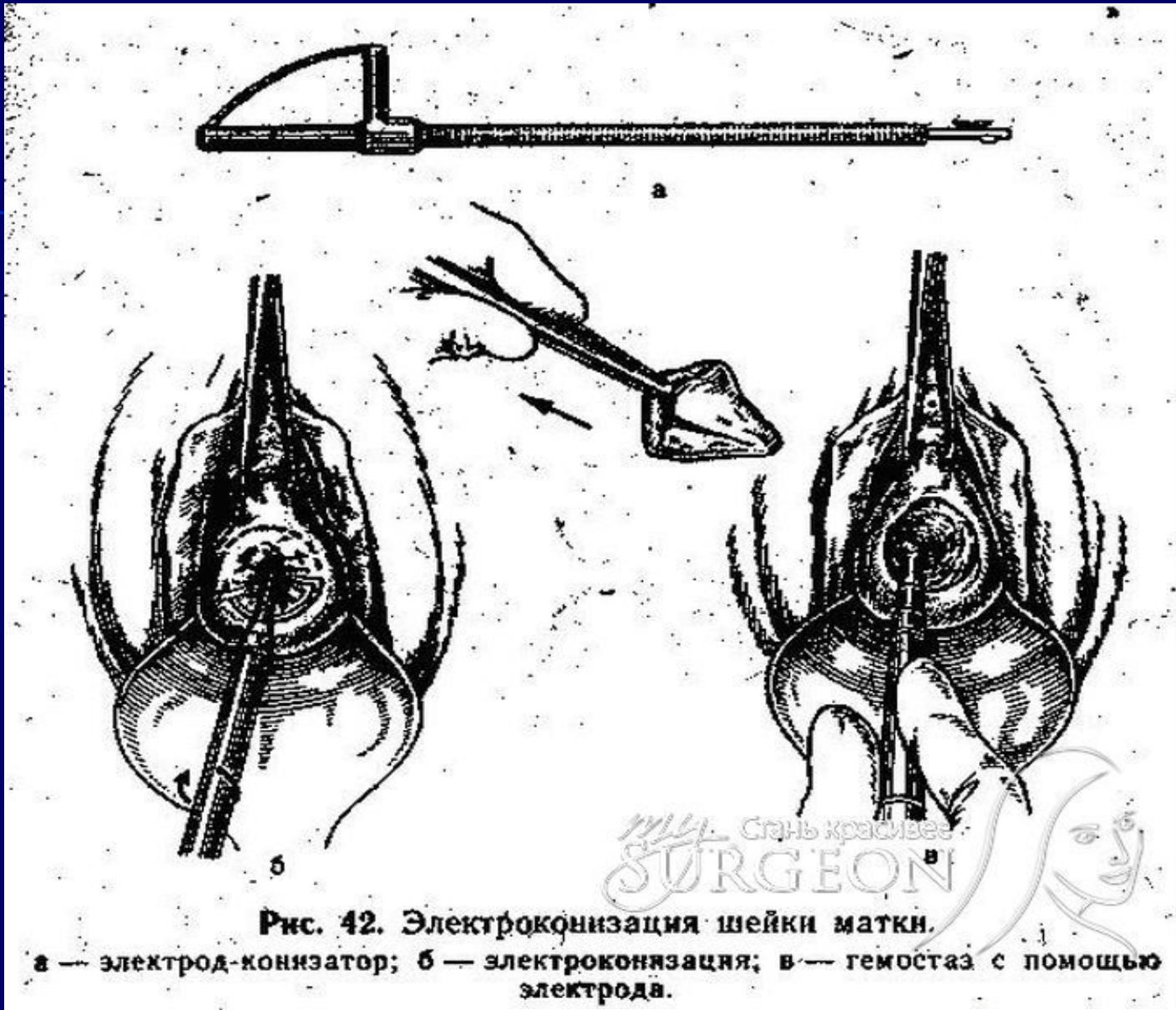


Рис. 42. Электроконизация шейки матки.

а — электрод-конизатор; б — электроконизация; в — гемостаз с помощью электрода.

Лечебная тактика при предраковых процессах

- Обследование по алгоритму. Санация нижних отделов генитального тракта
- Деструктивные методы лечения диатермоэлектрокоагуляция (молодым), диатермоэлектроканизация, петлевая электроэксцизия (предпочтительно!). Реже – лазервапоризация, криодеструкция

При CIN III - недопустима выжидательная тактика! При сопутствующей гинекологической патологии – тотальная гистерэктомия

ПЕТЛЕВАЯ ЭЛЕКТРОЭКСЦИЗИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

США процедура называется LEEP (Loop electrosurgical excision procedure)

Европа — LLETZ (Large loop excision of Transformation zone).

Метод диагностики и лечения CIN

Принцип — иссечение ткани тонкой проволочной петлёй различной формы: полукруглой, квадратной, треугольной (конусовидная эксцизия или конизация).

ПЕТЛЕВАЯ ЭЛЕКТРОЭКСЦИЗИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

Гистологический материал с минимальной ожоговой поверхностью.

Позволяет с высокой точностью исключить нераспознанный рак, что важно при CIN II–III.

Недорогое оборудование и простота методики.

Альтернативные методы лазерная конизация, ножевая конизация шейки матки.

ПЕТЛЕВАЯ ЭЛЕКТРОЭКСЦИЗИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

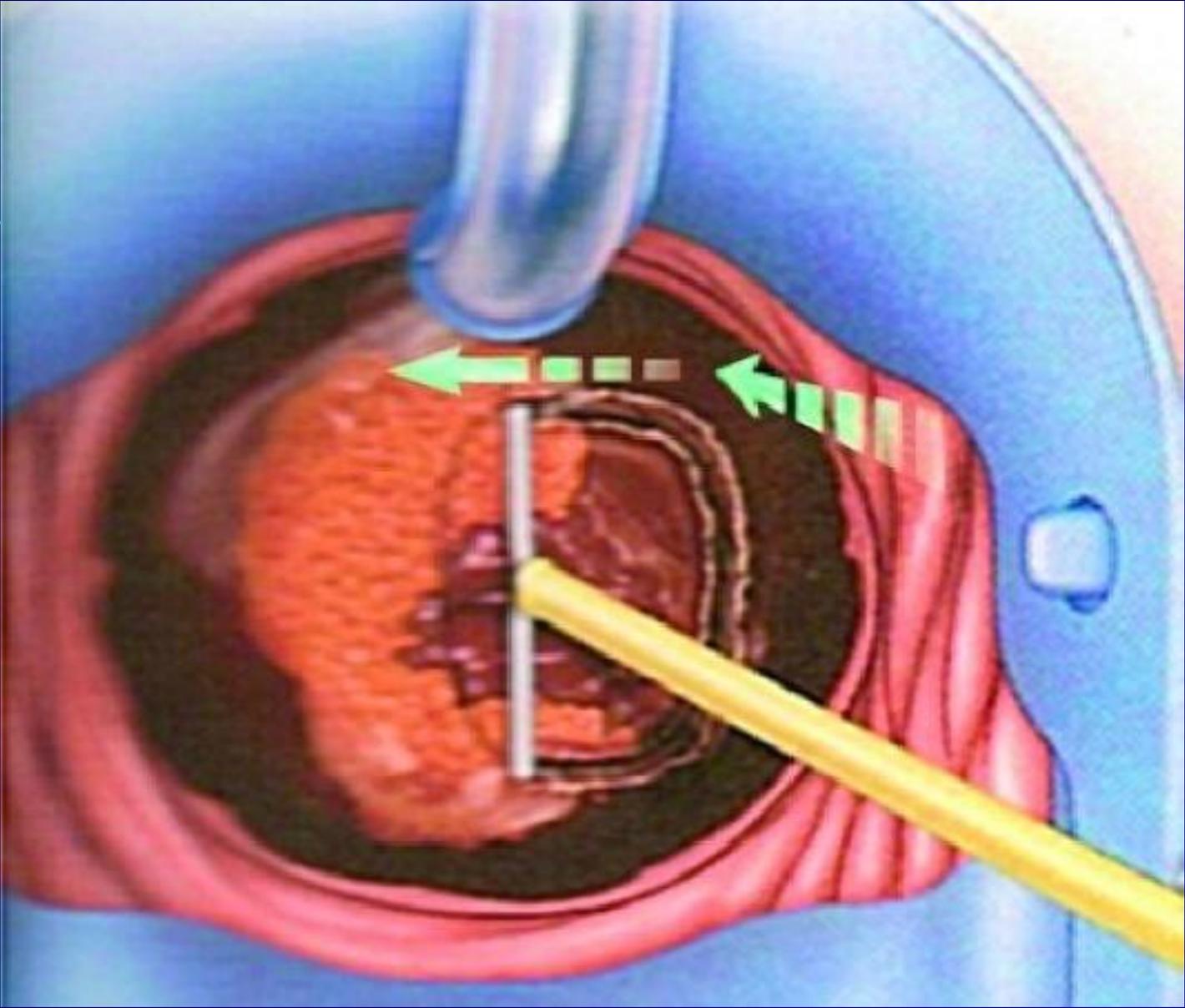
ПОКАЗАНИЯ

- ПИПВС (CIN II–III , при CIN III выполняют конизацию);
- эпителиальное поражение по результатам соскоба из цервикального канала;
- сочетание CIN с деформацией шейки матки — показана конизация;
- рецидив или неэффективность предшествующего лечения ПИПВС другими методами.

ПЕТЛЕВАЯ ЭЛЕКТРОЭКСЦИЗИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- инвазивный РШМ;
- воспалительный процесс влагалища и шейки матки;
- метроррагия;
- беременность, лактационная аменорея, период грудного вскармливания.



Планирование лечения РШМ

0 стадия (преинвазивный РШМ)

- Широкая и высокая электроконизация шейки матки
- Тотальная гистерэктомия при сопутствующей гинекологической патологии, требующей оперативного лечения
- Лучевая внутриволостная лучевая терапия в дозе 50 Гр - при наличии противопоказаний к операции

Планирование лечения РШМ

Стадия I a (микроинвазивный рак)

I a-1 – широкая и высокая конизация шейки матки **молодым женщинам до 40 лет**. В остальных случаях тотальная гистерэктомия (экстрафасциальная экстирпация матки I типа).

I a-2 – до 40 лет, при отсутствии опухолевых эмболов в лимфатических щелях тотальная гистерэктомия без придатков, в остальных случаях тотальная гистерэктомия с придатками

Планирование лечения РШМ

Стадии Iб и IIа

Комплексное лечение

Расширенная тотальная гистерэктомия
(III тип экстирпации, операция Мейгса)
и лучевая терапия
в виде дистанционной гамма-терапии

Планирование лечения РШМ

IIб и IIIб - Сочетанная лучевая терапия:
дистанционная гамма-терапия и
внутриполостное введение
радиоактивных препаратов

IIIа – неoadъювантная химиотерапия,
экстирпация матки IV тип, сочетанная
лучевая терапия (дистанционная гамма-
терапия и облучение по оси влагалища)

Планирование лечения РШМ

Стадия IV – симптоматическая терапия, паллиативная лучевая терапия или назначение противоопухолевых препаратов

Виды оперативного лечения

1. Экстрафасциальная экстирпация – простая экстирпация матки
2. Расширенная экстирпация матки – удаление матки с придатками, верхней третью влагалища, большей части крестцово-маточных и кардиальных связок, проведение тазовой лимфаденэктомии (III тип экстирпации, операция Мейгса)
3. IV тип экстирпации – дополнительно пересекают пузырно-маточные артерии, удаляют клетчатку, окружающую мочеточники и три четверти влагалища

Прогноз 5-летняя выживаемость

I стадия -70-85%

(при микроинвазивном – 95%)

II стадия - 40-60%

III стадия - 30%

IV стадия – 10% и менее

Факторы влияющие на прогноз

- Наличие метастазов в лимфатические узлы
- Размер опухоли
- Наличие опухолевого инфильтрата в параметрии
- Глубина инвазии
- Наличие опухолевых эмболов в лимфатических щелях

Профилактика РШМ

Первичная

- Предупреждение и адекватное лечение ИППП (ВПЧ!)
- Вакцинация против ВПЧ
- Использование барьерных методов контрацепции, отказ от раннего начала половой жизни
- Отказ от курения

Профилактика РШМ

Вторичная

Выявление и лечение предраковых состояний и хронического ВПЧ 16/18
цитограммы + ПЦР

- Организованная (массовая) – централизованная по утвержденным государственным программам
- Оппортунистическая – спорадическое обследование

Лечение ПВИ

Иммуномодуляторы синтетические:

- Ликопид, полиоксидоной и др. — два курса лечения — до и после деструктивных методик.

Препараты интерферонов:

- Генферон© , Кипферон© и др.

Растительные иммуномодуляторы:

эхинацея, Панавир©

Лечение ПВИ

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Инозин пранобекс (изопринозин©)
применяют в комбинации с
деструктивными методами лечения
Индинол©

Имиквимод (альдара) единственный
противовирусный этиотропный препарат

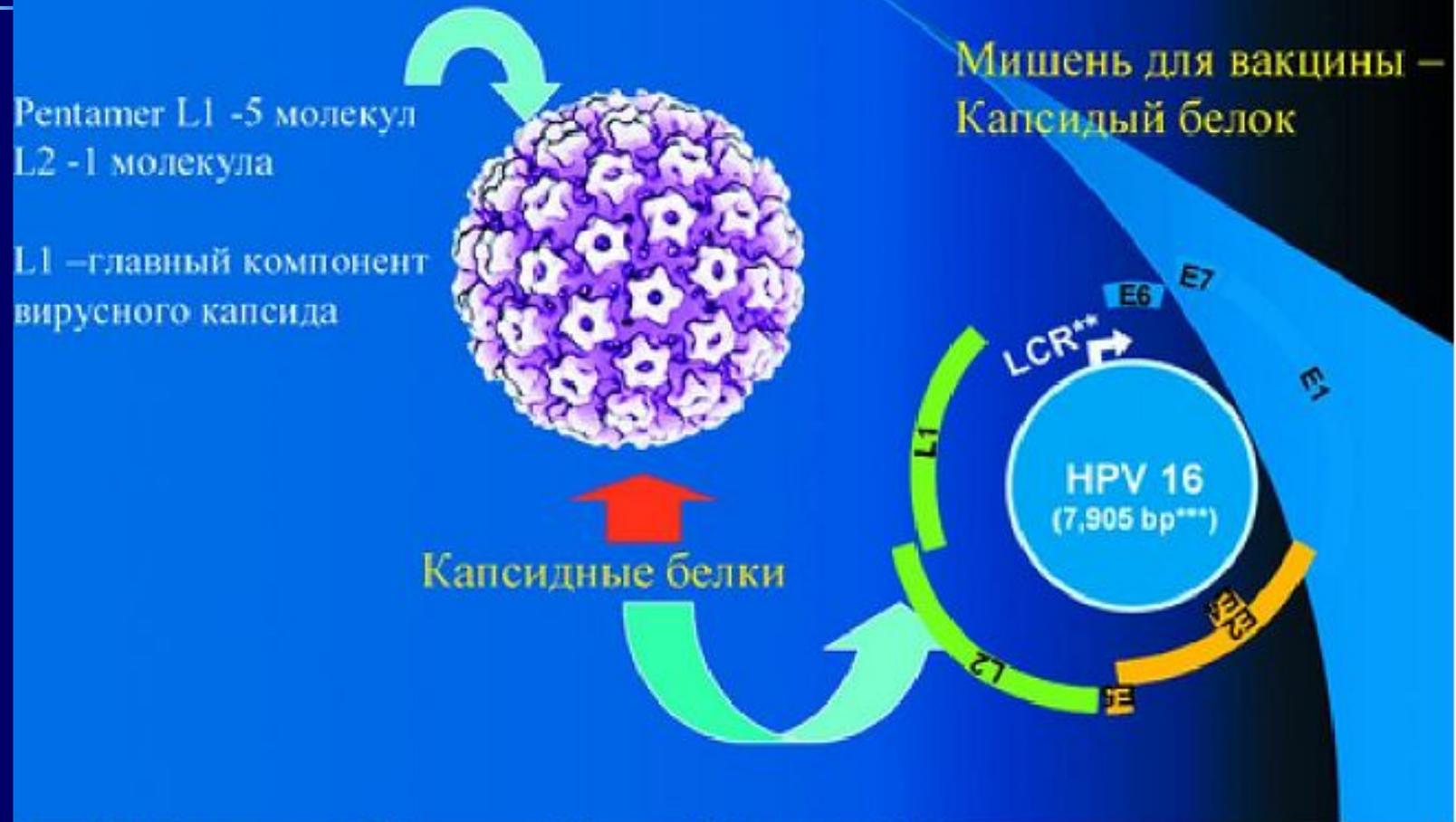
Этиотропная терапия других видов
ИППП (сочетание ПВИ)

ВАКЦИНАЦИЯ

Мишень реализации превентивного эффекта вакцины — капсидный белок ВПЧ L1.

Белок L1 — главный компонент капсида. Капсидные белки образуют оболочку, охватывающую вирусную ДНК.

Структура ВПЧ-генома



Квадривалентная вакцина против ВПЧ компании MSD (Мерк Шарп и Доум) — гардасил©

- Зарегистрирована в 50 странах мира предотвращает развитие РШМ, рака вульвы, влагалища, CIN I–III, дисплазий вульвы, влагалища II–III ст и экзофитных генитальных кондилом (ВПЧ-16, 18, 6, 11).
Входит в Национальный календарь вакцинации подростков в США, Австралии и большинстве стран Евросоюза.
Содержит Аг ВПЧ 6, 11,16,18

Схема вакцинации

Вводится трёхкратно в/м в дельтовидную мышцу руки.

Повторно по схеме 0–2–6 мес.

Иммуногенность вакцины высока - через месяц после 3 инъекции

сероконверсия определялась практически у 100% пациенток.



Cervarix

Suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin Papillomavirus humain (Types 16, 18)
(Recombinant), avec adjuvant, aluorbiol

1 dose (0,5 ml)
1 seringue préremplie + 1 aiguille
Une intramusculaire



БИВАЛЕНТНАЯ ВАКЦИНА ЦЕРВАРИКС (компания GSK — ГлаксоСмитКляйн)

Вакцина содержит Аг ВПЧ 16 и 18

Схема вакцинации: в/м, повторно по схеме 0–1–6 мес. Сероконверсия через 7 мес у 100% женщин, через 5 лет титр сохраняется у 98%.

Данные клинических испытаний показали 100% эффективность вакцин для профилактики CIN и персистирующей ПВИ.

A photograph of a hospital hallway. On the left, a white door is open, revealing a room with light blue walls and a sign. The main hallway has a dark wooden floor and a large arched doorway with a black frame and glass panes. Through the doorway, a long, brightly lit hallway leads to a windowed area where a person is visible. On the right, there is a reception desk and a row of white chairs. A window with light green curtains is on the far right. The text "Спасибо за внимание!" is overlaid at the bottom in yellow.

Спасибо за внимание!