

Кафедра акушерства и гинекологии №2

Зав.кафедрой д.м.н. А.Г.Ящук

Фоновые и
предраковые
заболевания шейки
матки.
Рак шейки и тела
матки.

*Доцент
к.м.н. Даутова Л.А.*



Злокачественные заболевания женских половых органов

Эпидемиология

- ◎ рак женских половых органов занимает первое место в структуре онкозаболеваний женского населения РФ
- ◎ заболеваемость – 48 случаев на 100 000 женского населения
- ◎ регистрируется рост заболеваемости возрастной группе до 29 лет
- ◎ ежегодно в мире выявляются около 500 000 женщин, заболевших РШМ

Злокачественные заболевания женских половых органов

Эпидемиология

- ◎ Рак молочной железы 51%
- ◎ Рак эндометрия 17%
- ◎ Рак шейки матки 16%
- ◎ Рак яичников 16%

- ◎ Рак молочной железы и шейки матки относятся к раку наружной локализации

Заболелвания шейки матки

Заболелвания шейки матки

Клинико-морфологическая классификация (Бохман Я. В., 1976)

- **Фоновые процессы:** псевдоэрозия, истинная эрозия, лейкоплакия, полип, плоские кондиломы.
- **Предраковые процессы** - дисплазия: легкая, умеренная, тяжелая.
- **Преинвазивный рак (Cr in situ)** – внутриэпителиальный рак
- **Микроинвазивный рак**
- **Инвазивный рак:** плоскоклеточный, аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный, низкодифференцированный

Фоновые заболевания

- ⦿ Изменения влагалищной части шейки матки, которые способствуют возникновению и развитию рака шейки матки.
- ⦿ Морфологические изменения – гиперплазия эпителиальных клеток, замещение однослойного цилиндрического эпителия многослойным плоским.
- ⦿ Причины: травматические повреждения, инфицирование, гормональные нарушения, аутоиммунные процессы.

Фоновые заболевания шейки матки



- Эктопия- участок влагалищной части шейки матки, покрытый однослойным цилиндрическим эпителием

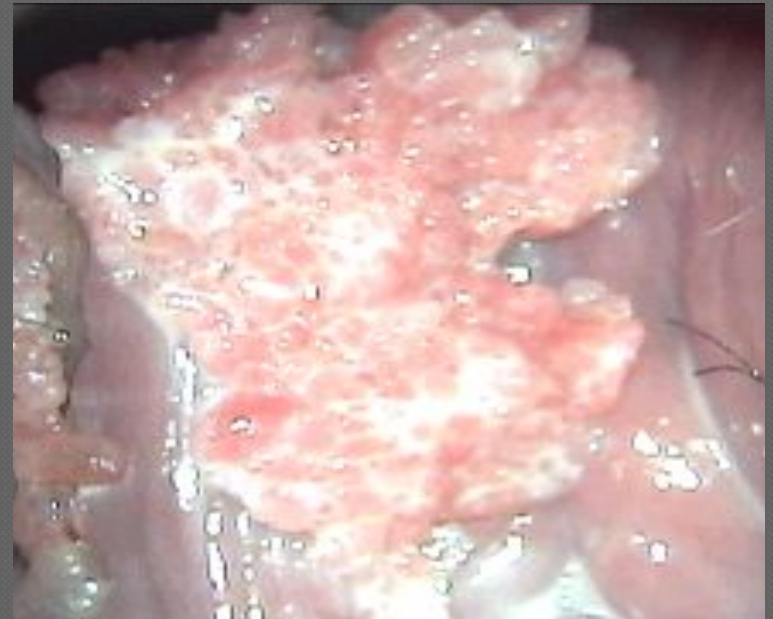
ПАПИЛЛОМА ШЕЙКИ МАТКИ

- ⊙ розовое или белесоватое бородавчатое образование,
- ⊙ широкое основание с экзофитным ростом,
- ⊙ характеризуется очаговым разрастанием многослойного плоского эпителия с явлениями ороговения.



КОНДИЛОМЫ ШЕЙКИ МАТКИ

- ◎ увеличиваются в размерах,
- ◎ могут достигать гигантских размеров.



ПОЛИПОВИДНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ШМ

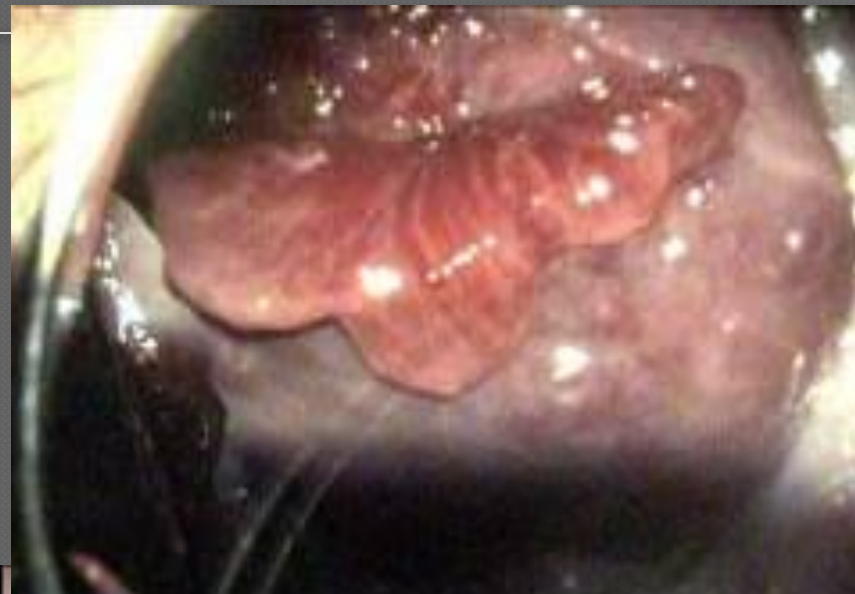
Полипы цервикального
канала:

- сосудистая ножка,
- единичные,
- округлой или овальной
формы
- гладкая поверхность,
- преимущественно
розового цвета,
- без признаков нарушения
кровообращения.



ПОЛИПОВИДНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

Истинные полипы :
единичные,
грушевидные,
овальные или
лентовидные,
чаще с неровной
поверхностью,
эрозиями,
различного цвета,
имеют сосудистую
ножку



II. ПРЕДРАКОВЫЕ СОСТОЯНИЯ

- ◎ Дисплазии.
- ◎ Лейкоплакия с атипией.
- ◎ Эритроплакия.
- ◎ Аденоматоз.

Клиника фоновых и предраковых заболеваний

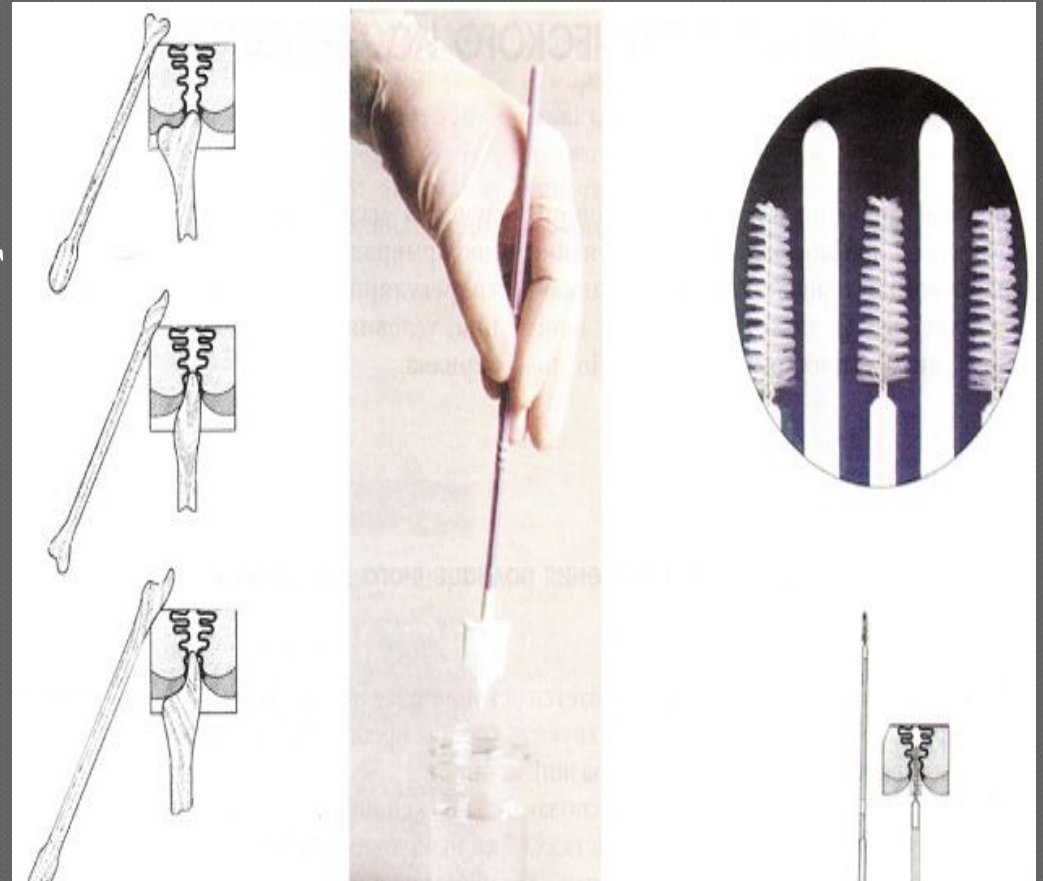
- ◎ Преимущественно заболевания протекают стерто
- ◎ При выраженном процессе – бели, контактные кровотечения, скудные кровянистые выделения до и после менструации

ДИАГНОСТИКА

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Подготовка
пациентки:

- ◎ в течение 24 ч перед исследованием не следует проводить спринцевание,
- ◎ исключить применение интравагинальной терапии.



ПАП-тест

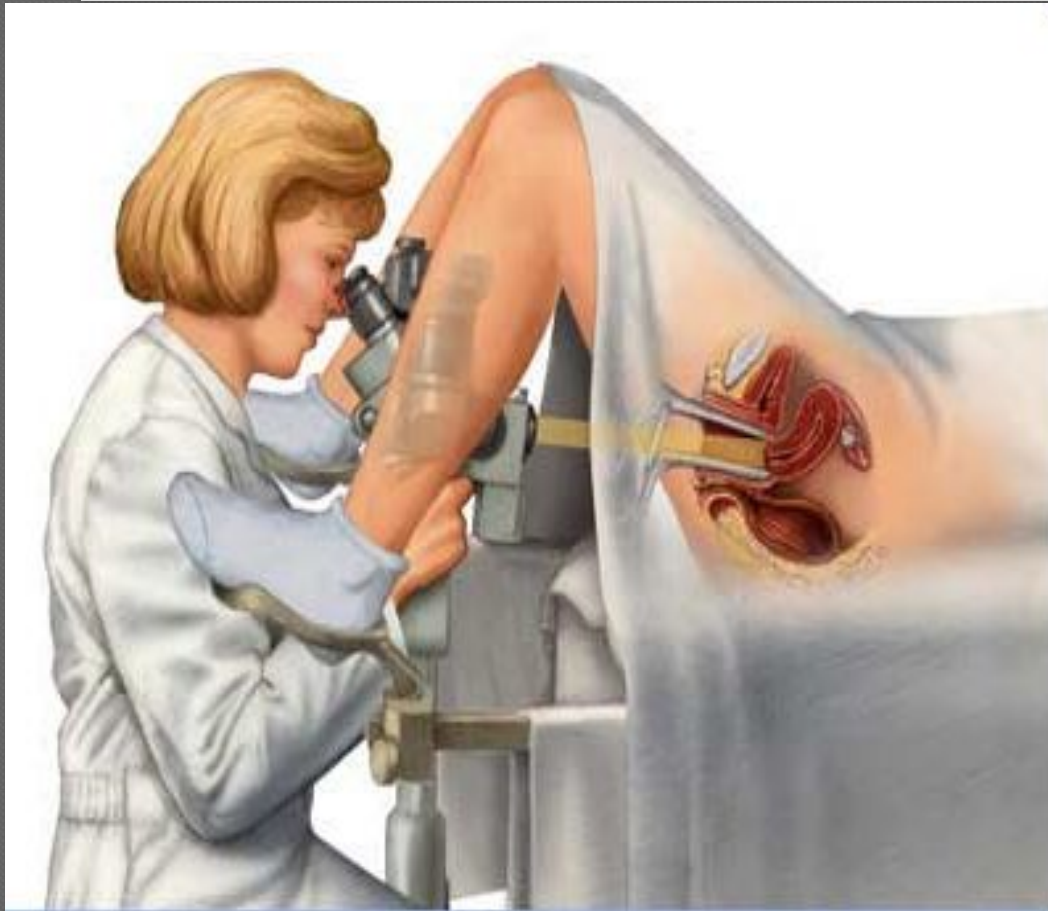
- ◎ Цитологическое исследование цервикальных мазков по Папаниколау.
- ◎ Точность метода составляет 79,2—93,4%.
- ◎ Позволяет выявить предраковые изменения за 3—5 лет до развития РШМ.

ПАП-тест

5 классов:

- ◎ I - норма,
- ◎ II — доброкачественная атипия,
- ◎ III - дисплазия,
- ◎ IV - *cr in situ*, подозрение на рак,
- ◎ V - рак.

КОЛЬПОСКОПИЯ



- Простая
- Расширенная
- Проба Шиллера
- Биопсия

Лечение фоновых и предраковых заболеваний

1. Медикаментозный – общее или локальное воздействие лекарственных средств на патологически измененный покровный эпителий шейки матки.

⊙ **Препараты:** СОЛКОВАГИН, ВАГОТИЛ

Лечение фоновых и предраковых заболеваний

2. Немедикаментозный метод:

- ◎ лазерное воздействие – CO₂-лазерная вапоризация эпителиального покрова
- ◎ криодеструкция – контактное воздействие жидкого азота
- ◎ хирургическое вмешательство

МЕТОДИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

- ◎ местное обезболивание,
- ◎ радиохирургический метод с использованием радиопетли («Surgitron»),
- ◎ использование режима «разрез и коагуляция»,
- ◎ отсутствие фиксации ШМ.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Оценка состояния шейки матки:

- осмотр,
- расширенная кольпоскопия,
- цитологический анализ,
- бактериологический анализ,
- комплексное ультразвуковое исследование.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Каждые **1 час 40 минут** от
рака шейки матки в России
умирает женщина!

Республика

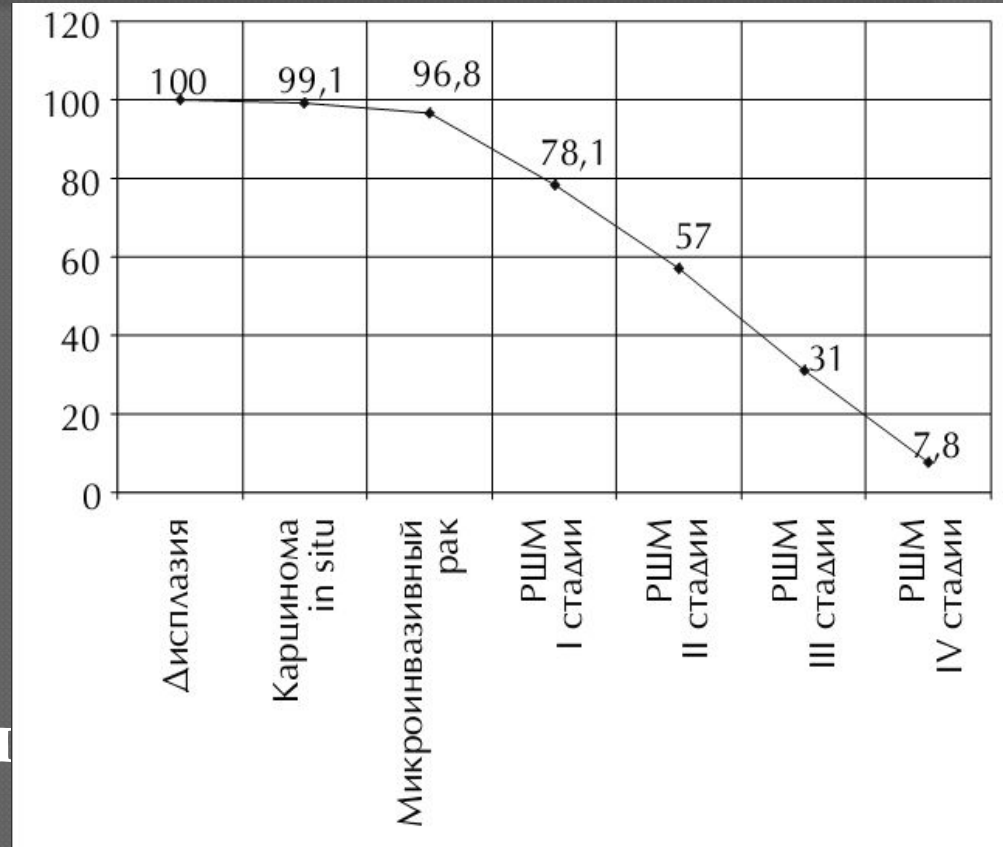
Башкортостан

- Ежегодно регистрируется около 300 новых случаев РШМ
- Каждая пятая больная моложе 40 лет
- Регистрируется рост заболеваемости у женщин в возрасте до 29 лет
- Только у 6 – 10% больных РШМ выявлен на профилактических осмотрах
- При анализе заболеваемости выявлены врачебные ошибки в каждом третьем случае

АКТУАЛЬНОСТЬ

Выживаемость
больных РШМ
зависит от:

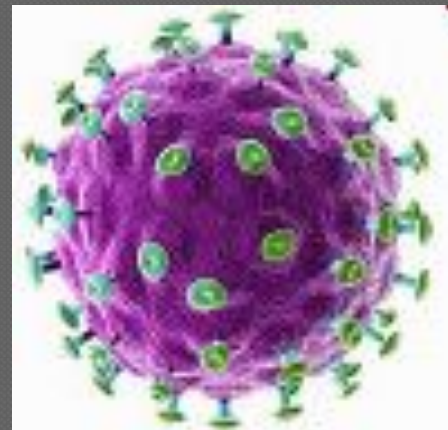
- ◎ стадии заболевания
- ◎ способа лечения
- ◎ времени после окончания лечения



ПЯТИЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ
БОЛЬНЫХ ДИСПЛАЗИЕЙ И РШМ

ФАКТОРЫ РИСКА

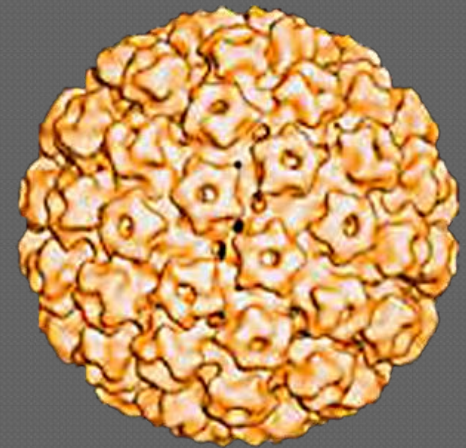
- инфекции (прежде всего ВПЧ)
- раннее начало половой жизни
- Частая смена сексуальных партнеров
- травма (родовая травма или после аборта)





ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

- Тропен к эпителию человека
- Известны 100 типов, в т.ч.:
 - 30-40 аногенитальных
 - "*высокого риска*" (онкогенных)
 - > 70% РШМ – 16 и 18 типы ВПЧ
 - "*низкого риска*" (неонкогенных)
 - > 90% генитальных кондилом –
6 и 11 типы ВПЧ



Кондиломы остроконечные

- ◎ доброкачественные капиллярные разрастания в участке больших и малых половых губ, промежности, реже на шейке матки, во влагалище.



Клинические проявления остроконечных кондилом



Лёгкое проявление /
незаметность



Умеренное или
серьёзное
проявление

Этиология

- ◎ Причиной их возникновения является вирус, который передается половым путем. Это вирусное заболевание, возбудителем которого служит вирус папилломы человека (ВПЧ).

Распространенность инфекции ВПЧ:

- ◎ Более 50% людей, живущих половой жизнью, заражены ВПЧ (одним или несколькими типами).
- ◎ При обследовании студенток американских колледжей было выяснено, что более половины из них заражаются ВПЧ от своих первых 2-3 половых партнеров.

Течение

Возможны следующие варианты:

- ◎ постепенный рост кондиллом (как размеров, так и их количества);
- ◎ отсутствие изменений (в течение длительного времени);
- ◎ самостоятельное разрешение.

Осложнения остроконечных кондилом

- ⦿ могут травмироваться и кровоточить;
- ⦿ могут препятствовать нормальной половой жизни;
- ⦿ могут беспокоить, как косметический дефект;
- ⦿ могут вызывать психологический дискомфорт и снижение самооценки;
- ⦿ могут препятствовать нормальным родам.

Диагностика инфекции ВПЧ

- ⊙ Доказательством наличия инфекции ВПЧ служат:
 - проявления инфекции ВПЧ;
 - результаты цитологического исследования, свидетельствующего о дисплазии шейки матки;
 - выявление ВПЧ методом ПЦР;
 - выявление в крови антител к ВПЧ (используется только в научных целях).
- ⊙ Несмотря на высокую чувствительность ПЦР, при бессимптомной инфекции ВПЧ выявить вирус удается далеко не всегда. Это связано с особенностями этой инфекции:
 - инфекция ВПЧ может неопределенное время находиться в латентном (спящем) состоянии. При этом вирус находится в глубине кожи и слизистых, но на поверхность не выделяется. В таком состоянии его сложно выявить методом ПЦР.
 - инфекция ВПЧ в большинстве случаев поражает обширные участки кожи, включая кожу половых органов, лобка и кожу вокруг заднего прохода. При этом в отсутствие симптомов не совсем ясно, исследование какого участка кожи будет более достоверным.
- ⊙ В этой связи интересны результаты одного исследования. Женщин, у которых ранее были проявления инфекции ВПЧ, еженедельно в течение нескольких месяцев обследовали на ВПЧ методом ПЦР. При этом у большинства женщин вирус выявляли далеко не при каждом обследовании. Поэтому отрицательный результат ПЦР не исключает наличия инфекции ВПЧ.

Диагностика остроконечных кондилом

- Обычно для диагностики остроконечных кондилом достаточно осмотра.
У мужчин за остроконечные кондиломы очень часто принимают *папулезное ожерелье полового члена*.
- У женщин за остроконечные кондиломы нередко принимают *микропапилломатоз половых губ*.
- Кроме того следует исключать контагиозный моллюск и широкие кондиломы.
- Всех больных остроконечными кондиломами в обязательном порядке обследуют на сифилис и ВИЧ.

Диагностика дисплазии шейки матки

- ◎ Учитывая распространенность инфекции ВПЧ всем женщинам показано ежегодное цитологическое исследование мазков с шейки матки для своевременного выявления дисплазии шейки матки.
- ◎ У женщин с остроконечными кондиломами риск дисплазии шейки матки не выше, чем у остальных женщин. Им показано цитологическое исследование мазков с шейки матки 1 раз в год.

Криодеструкция ЖИДКИМ азотом

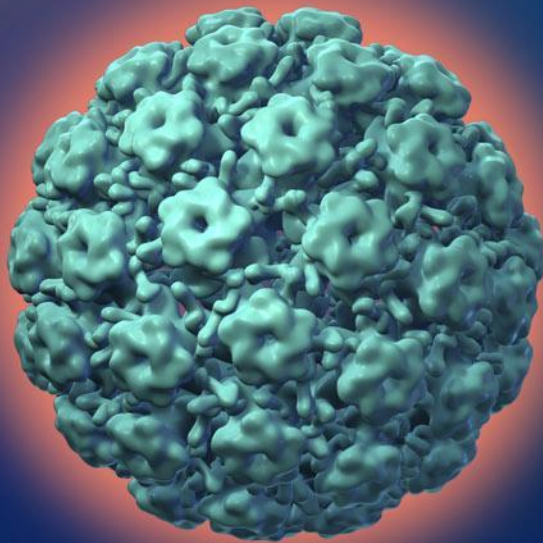
- ◎ Метод заключается в воздействии на кондиломы низкой температурой.
- ◎ Метод не требует обезболивания и хорошо переносится.
- ◎ Рубцы после криодеструкции возникают редко.

ВПЧ

Лишенный внешней оболочки,
двухспиральный ДНК-вирус.¹

○ ~100 типов выявлено²
○ ~30–40 аногенитальные^{2,3}

- ~15–20 онкогенные*,^{2,3}
 - ВПЧ 16-го и ВПЧ 18-го типов ответственны за большинство случаев рака шейки матки во всем мире.⁴
- Неонкогенные** типы
 - ВПЧ 6-го и 11-го типов наиболее часто связывают с наружными аногенитальными кондиломами.³
 - Эти два типа ответственны за >90% остроконечных кондилом.⁵



*Высокий риск; **Низкий риск

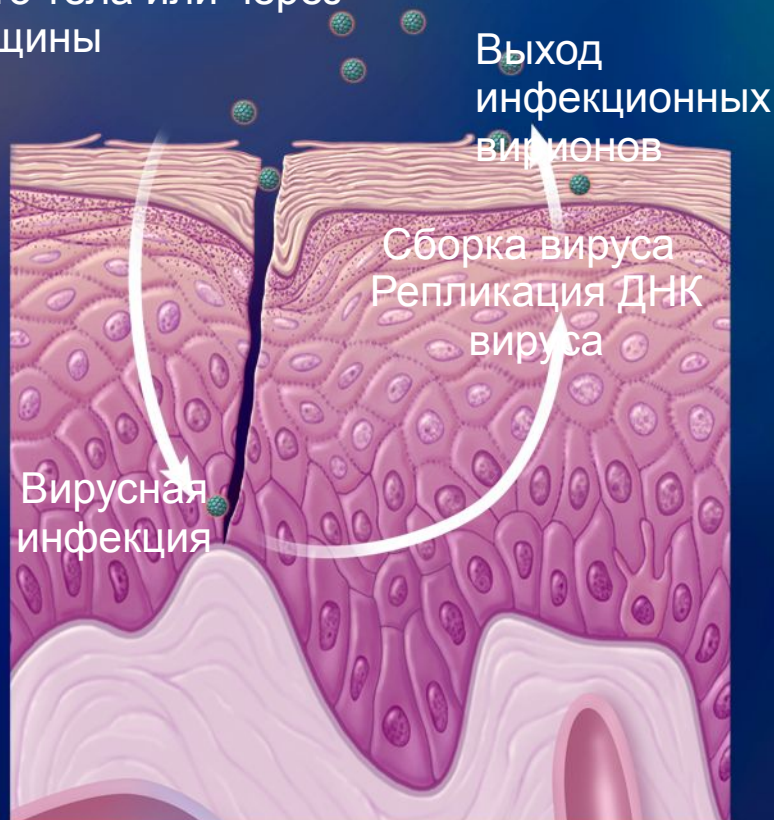
1. Howley PM, Lowy DR. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 2001:2197–2229.

2. de Villiers E-M, Fauquet C, Broker T, et al., Virology 324:17-24, 2004. 3. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. *Clin Infect Dis.* 2002;35(suppl 2):S210–S224. 4. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. *Int J Cancer.*

2004;111:278–285. 5. Jansen KU, Shaw AR. *Annu Rev Med.* 2004;55:319–331. 23-Mar-2010 GRD-2009-RUCA-82-SS 2

ВПЧ-инфекция и жизненный цикл вируса

Вирус внедряется посредством инородного тела или через микротрещины

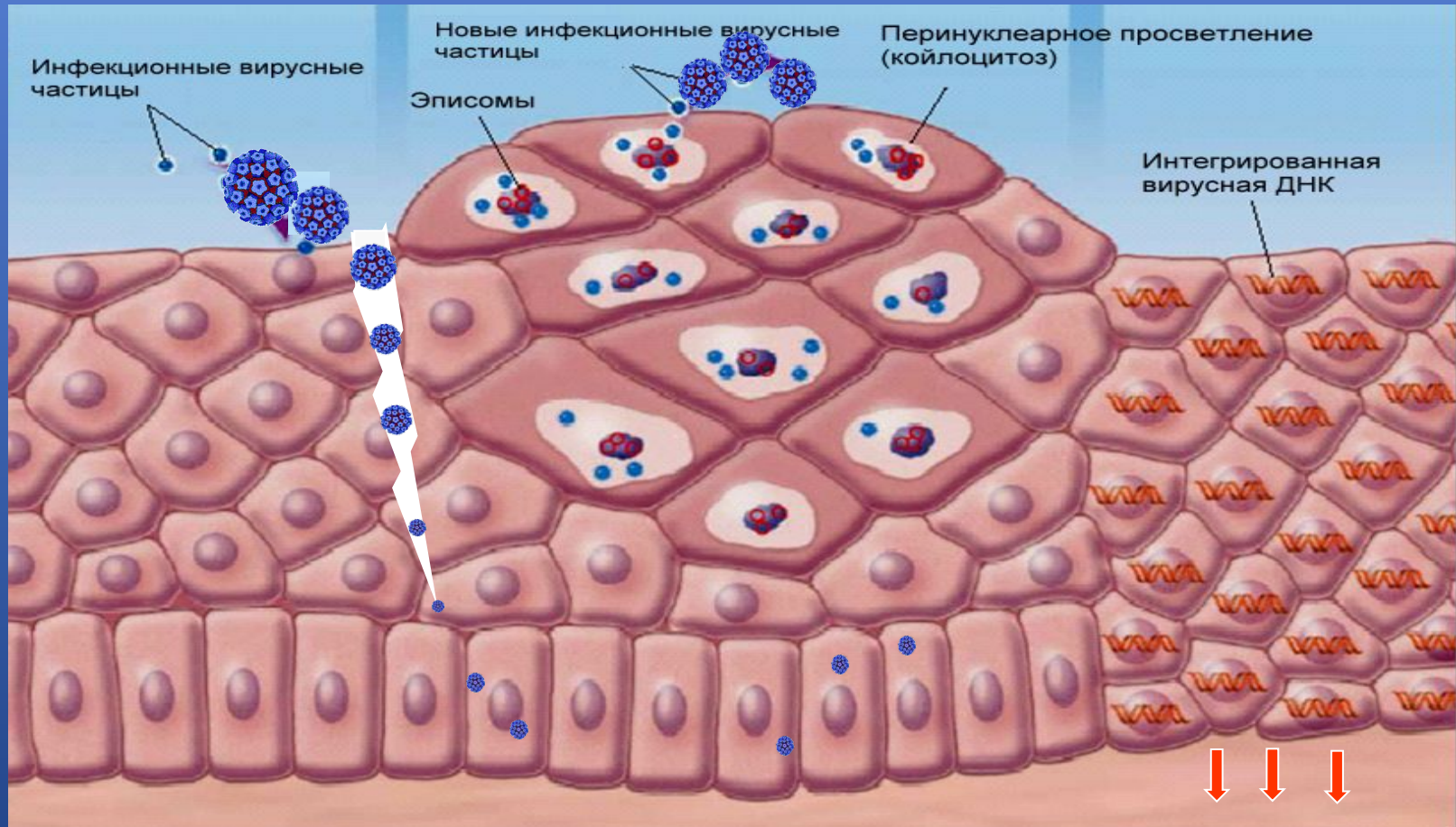


Продукция поздних
ВПЧ-протеинов
L1 & L2

Продукция ранних
ВПЧ-протеинов
E1, E2, E5, E6, & E7

Спектр изменений в сквамозном эпителии шейки матки, вызванных ВПЧ-инфекцией

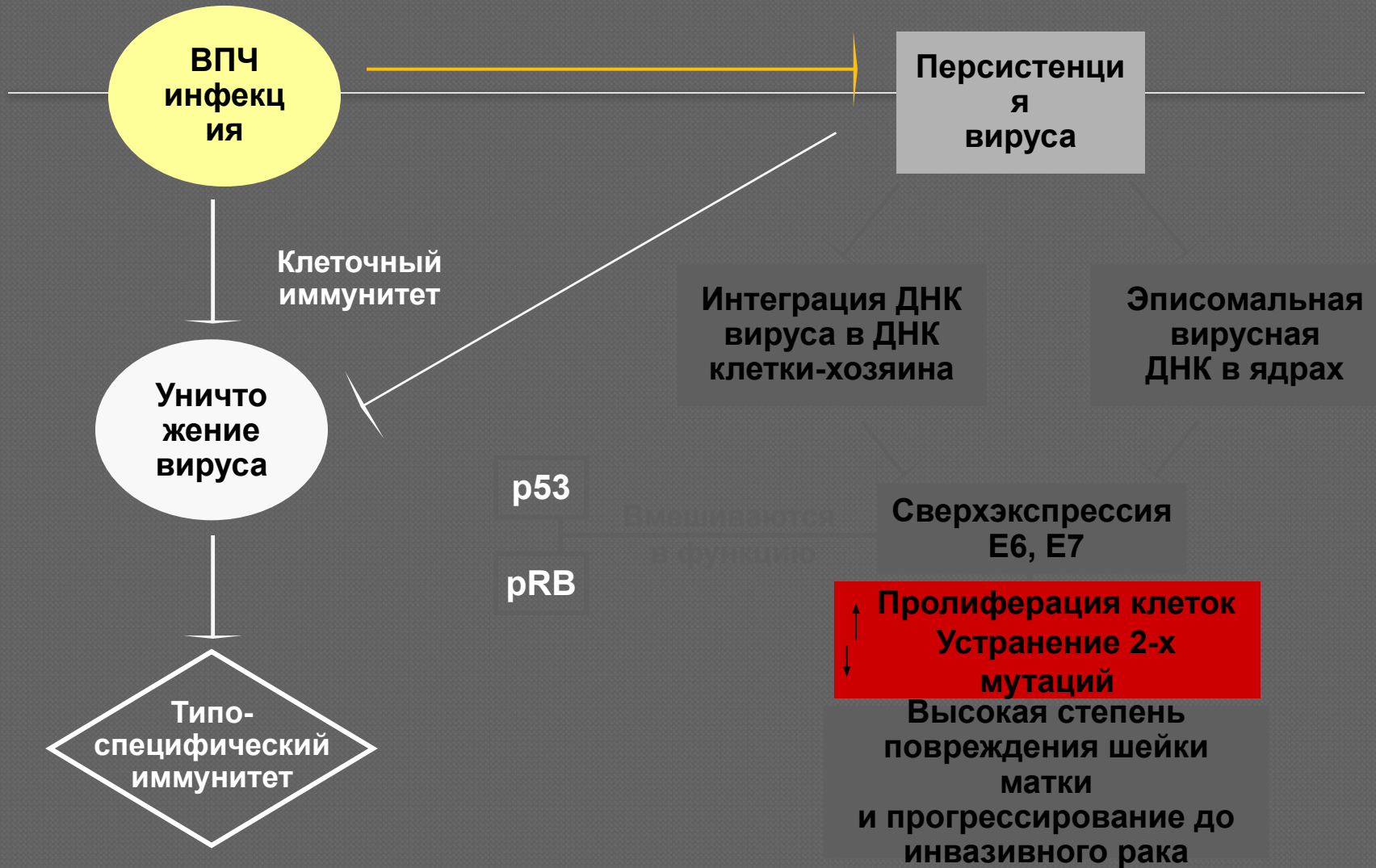
Нормальная шейка матки ВПЧ-инфекция / CIN* 1 CIN 2 / CIN 3 / Рак шейки матки



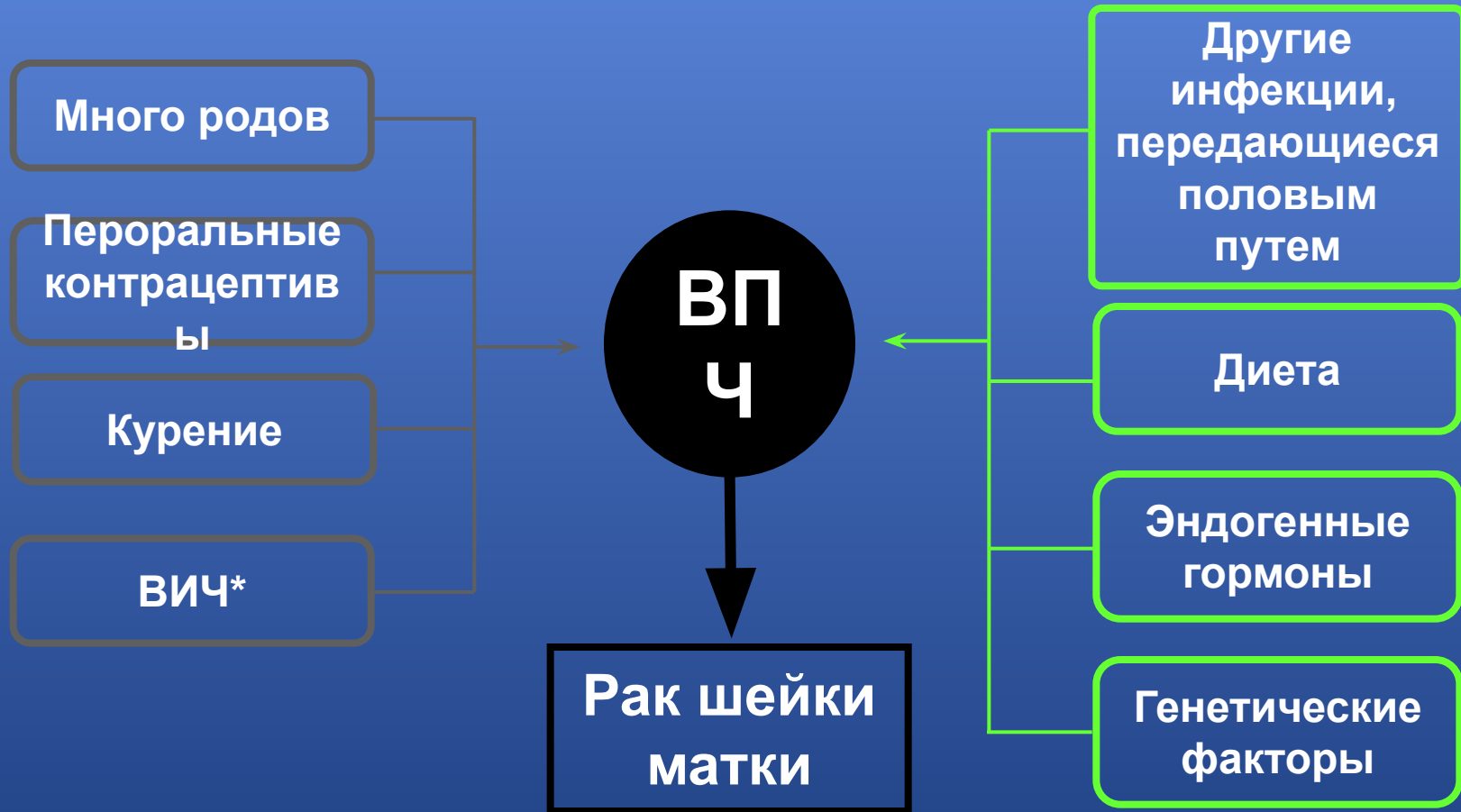
*CIN = цервикальная интраэпителиальная неоплазия

главным образом, онкогенными ВПЧ

- Инфицирование онкогенными типами ВПЧ является наиболее важным фактором риска в этиологии рака шейки матки.¹
 - ВПЧ является главной причиной рака шейки матки.²
- Анализ проб, полученных от 932 женщин с раком шейки матки из 22 стран, показал, что распространенность ВПЧ во всем мире при раке шейки матки равняется 99,7%.²
 - Образцы тканей анализировались на наличие ДНК ВПЧ с помощью трех различных анализов с использованием полимеразной цепной реакции, наличие малигнизированных клеток было подтверждено в срезах прилегающих тканей.²



потенциальные факторы карциногенеза при ВПЧ



*ВИЧ = вирус иммунодефицита человека

Механизмы передачи и восприимчивости ВПЧ

- Сексуальный контакт
 - Половой акт¹
 - Генитально-генитальный, мануально-генитальный, орально-генитальный контакты²⁻⁴
 - Генитальная ВПЧ-инфекция у девственниц встречается редко и может быть результатом непроникающего сексуального контакта.²
 - Правильное использование презервативов может уменьшить риск, но полностью не защищает от инфекции.⁵
- Несексуальные пути
 - От матери к новорожденному (вертикальная передача)⁶
 - Фомиты (т.е., нижнее белье, хирургические перчатки, биопсийные щипцы)^{7,8}
 - Предполагаемый, но не документированный путь, может встречаться редко
- Большинство инфицированных лиц не знают о том, что они инфицированы и могут неосознанно распространять вирус.⁹

23-Mar-2010 GRD-2009-RUCA-82-SS

1. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:101–106. 2. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. *Am J Epidemiol.* 2003;157:218–226. 3. Fairley CK, Gay NJ, Forbes A, Abramson M, Garland SM. *Epidemiol Infect.* 1995;115:169–176. 4. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1772–1783. 5. Manhart LE, Koutsky LA. *Sex Transm Dis.* 2002;29:725–735. 6. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, et al. *Sex Transm Dis.* 2004;31:57–62. 7. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. *Obstet Gynecol.* 1989;74:950–954. 8. Roden RBS, Lowy DR, Schiller JT. *J Infect Dis.* 1997;176:1076–1079. 9. Anhang R, Goodman A, Goldie SJ. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:248–259.

Детерминанты ВПЧ-инфекции

Женщины

- Молодой возраст (пиковый возраст 20–24 года)¹
- Количество сексуальных партнеров в течение жизни²
- Ранний первый половой контакт^{*,3}
- Сексуальное поведение мужского партнера³
- Курение^{*,4}
- Использование пероральных контрацептивов^{*,4}
- Отсутствие обрезания у мужского партнера^{5,6}

Мужчины

- Молодой возраст (пиковый возраст 25–29 лет)¹
- Количество сексуальных партнеров в течение жизни⁷
- Отсутствие обрезания^{6,7}
- Сексуальный партнер с CIN⁸

*Не подтверждено данными исследований

23-Mar-2010 GRD-2009-RUCA-82-SS

1. Insinga RP, Dasbach EF, Myers ER. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1397–1403. 2. Burk RD, Ho GY, Beardsley L, Lempa M, Peters M, Bierman R. *J Infect Dis*. 1996;174:679–689. 3. Murthy NS, Mathew A. *Eur J Cancer Prev*. 2000;9:5–14. 4. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. *Am J Epidemiol*. 2003;157:218–226. 5. Schiffman M, Castle PE. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:930–934. 6. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, et al. *N Engl J Med*. 2002;346:1105–1112. 7. Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Osterlind A, Meijer CJ, van den Brule AJ. *Sex Transm Infect*. 2002;78:215–218. 8. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, et al. *Int J Cancer*. 2005;113:36–41.

Роль мужчин в передаче ВПЧ

- ◎ Мужчины приобретают и переносят ВПЧ .¹
- ◎ Факторы риска для восприимчивости и/или передачи ВПЧ мужчинами включают:
 - Молодой возраст (пиковый возраст 25–29 лет)^{2,3}
 - Большое количество сексуальных партнеров^{2,4}
 - Сексуальный партнер с СИН⁵
 - Отсутствие обрезания^{2,6}

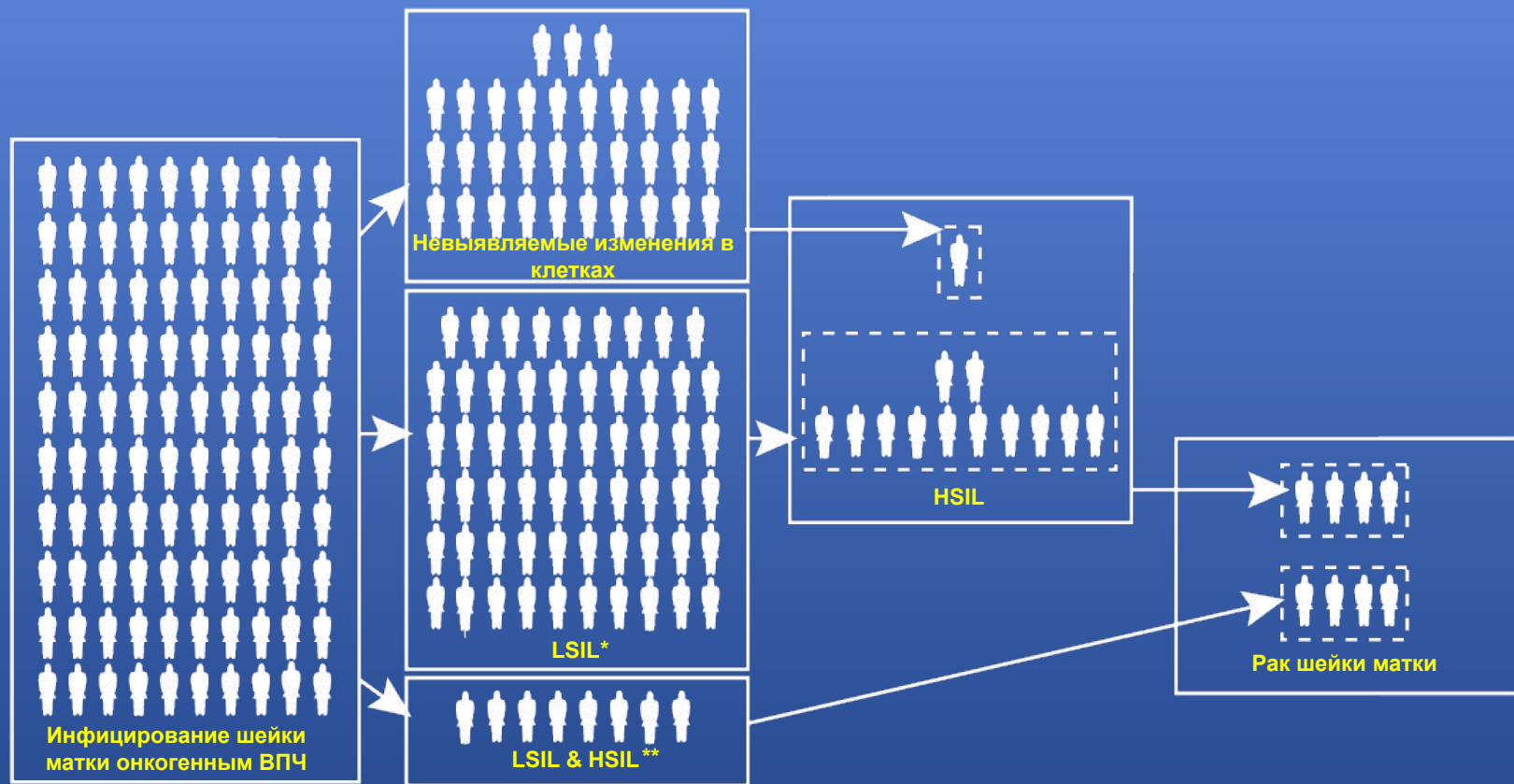
23-Mar-2010 GRD-2009-RUCA-82-SS

1. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. *Salud Publica Mex.* 2003;45(suppl 3):S345–353. 2. Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Østerlind A, Meijer CJLM, van den Brule AJC. *Sex Transm Infect.* 2002;78:215–218. 3. Insinga RP, Dasbach EF, Myers ER. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1397–1403. 4. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, et al. *J Infect Dis.* 2004;190:2070–2076. 5. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, et al. *Int J Cancer.* 2005;113:36–41. 6. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, et al. *N Engl J Med.* 2002;346:1105–1112.

Некоторые факторы, способные минимизировать/предотвратить контакт ВПЧ с иммунной системой

- Отсутствие фазы присутствия инфекции в крови¹
 - Отсутствие виремии
- Ограниченная и замедленная экспрессия поздних вирусных капсидных белков^{1,2}
- ВПЧ не вызывает гибель или лизис кератиноцитов.¹
 - Не высвобождаются провоспалительные цитокины¹
 - ВПЧ вызывает лишь незначительную деструкцию тканей³
- **E6 и E7**
 - Вмешиваются в механизм активации естественного иммунного ответа⁴
 - Подавляют сигналы интерферона, необходимые для клеточного иммунного ответа¹
 - Подавляют активность противовирусных цитокинов⁴
- Отсутствие активации антиген-представляющих клеток (APCs)¹

от ВПЧ-инфекции до рака шейки матки



Средний
возраст

Начало 2-й декады
жизни

От начала до середины 2-й
декады

От середины до конца 2-й
декады

40 – 50 лет

*LSIL = сквамозное интраэпителиальное повреждение низкой степени

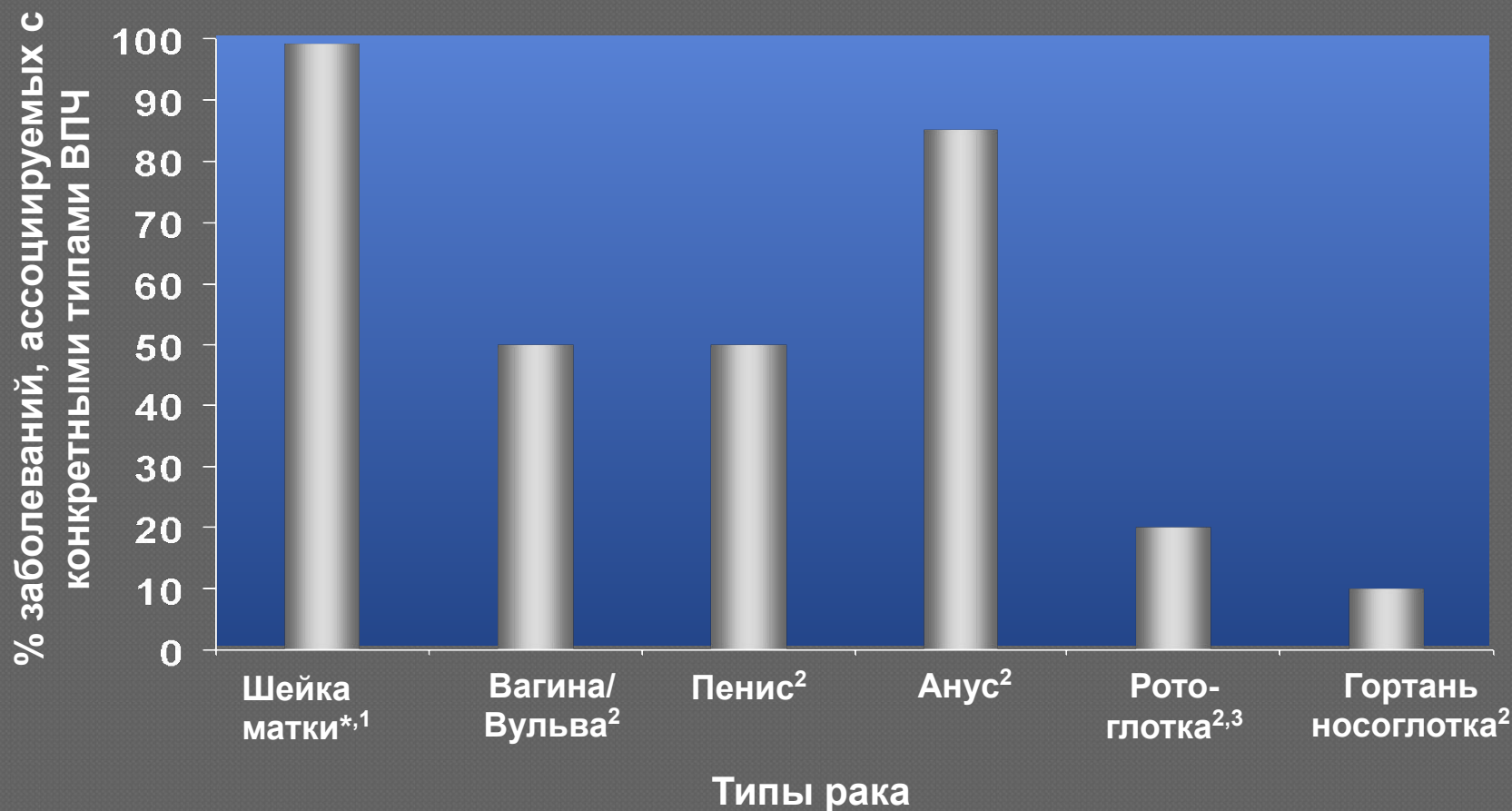
**HSIL = сквамозное интраэпителиальное повреждение высокой степени

23-Mar-2010 GRD-2009-RUCA-82-SS

Adapted from Baseman JG, Koutsky LA. *J Clin Virol.* 2005;32S:S16–S24, with permission from Elsevier.

ВПЧ и рак: более широкий

ВЗГЛЯД



*Включая рак и интраэпителиальную неоплазию

23-Mar-2010 GRD-2009-RUCA-82-SS

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. *J Pathol.* 1999;189:12–19. 2. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1–22. 3. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1772–1783.



ГАРДАСИЛ®

**[Квадривалентная Рекомбинантная Вакцина
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]**

Некоторые сведения о ГАРДАСИЛЕ

- ГАРДАСИЛ является вакциной, показанной девочкам и женщинам в возрасте от 9-ти до 26-ти лет для предупреждения развития рака шейки матки, предраковых или диспластических поражений и остроконечных кондилом, вызванных ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18.
- ГАРДАСИЛ противопоказан лицам, гиперчувствительным к активным субстанциям или к каким-либо эксипиентам вакцины.
- ГАРДАСИЛ не заменяет обычный скрининг рака шейки матки, и женщины, получившие ГАРДАСИЛ, должны продолжать участвовать в скрининге в соответствии со стандартами лечения.
- Вакцинация ГАРДАСИЛОМ может не привести к появлению защиты у всех реципиентов.
- ГАРДАСИЛ не оказывает защитного действия при заболеваниях, развившихся вследствие воздействия типов ВПЧ, не содержащихся в вакцине.
- ГАРДАСИЛ не предназначен для лечения активных остроконечных кондилом, рака шейки матки, CIN, VIN или VaIN.
- Связанные с вакциной нежелательные ощущения, наблюдавшиеся среди реципиентов ГАРДАСИЛА с частотой, как минимум, 1.0% и чаще, чем в группе плацебо, включали: боли, отек, эритему, повышение температуры, тошноту, зуд и головокружение.

– СВИДЕТЕЛЬСТВО ДОЛГОСРОЧНОЙ ЗАЩИТЫ

Формирование иммунологической памяти доказано провокационным введением антигена



Антигенной провокацией показана классическая иммунологическая память

На протяжении 5 лет в группе вакцинированных ГАРДАСИЛ не было случаев заболевания, в отличие от группы плацебо

ГАРДАСИЛ: зарегистрированные показания

- Детям и подросткам (девочкам и мальчикам):
от 9 до 17 лет
- Женщинам: от 18 до 26 лет
- Для предупреждения вызываемых ВПЧ 16,18,6,11:
 - Рака шейки матки, вульвы, влагалища
 - Генитальных кондилом
 - Предрака вульвы и влагалища

Схема вакцинации: 0 - 2 - 6 месяцев в/м

1 Первая доза: Сегодня

2 Вторая доза: 2 месяца
после первой дозы

3 Третья доза: 6 месяцев
после первой дозы



Гардасил - созданная методами генной инженерии "пустая" оболочка вируса:

- не содержит вирусной ДНК
- не обладает патогенными свойствами
- исключает риск инфицирования

Температура хранения: + 2 + 8°C

Не замораживать!

ГАРДАСИЛ - вакцина с хорошей переносимостью

Реакции с частотой $\geq 1\%$:

Местные: боль, зуд, гиперемия, припухлость в месте инъекции

Общие: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, повышение температуры, у подростков возможны обмороки

Опыт применения (на 31.03.2008): > **26,000,000** доз

Противопоказания

- Непереносимость компонентов препарата
- Аллергическая реакция на предыдущую инъекцию Гардасила
- Беременность
- Нарушения свёртываемости крови

Цель программы – направить пациентов с вопросами о ВПЧ-инфекции к врачу!

КАЖДЫЙ ДЕНЬ В РОССИИ РАК ШЕЙКИ МАТКИ УНОСИТ ЕЩЁ **17** ЖИЗНЕЙ*

ЧТО ВЫ СДЕЛАЕТЕ, ЧТОБЫ ЗАЩИТИТЬ СЕБЯ И СВОЮ ДОЧЬ?

Всё, что возможно!

“Горячая линия” **8-800-555-8888**

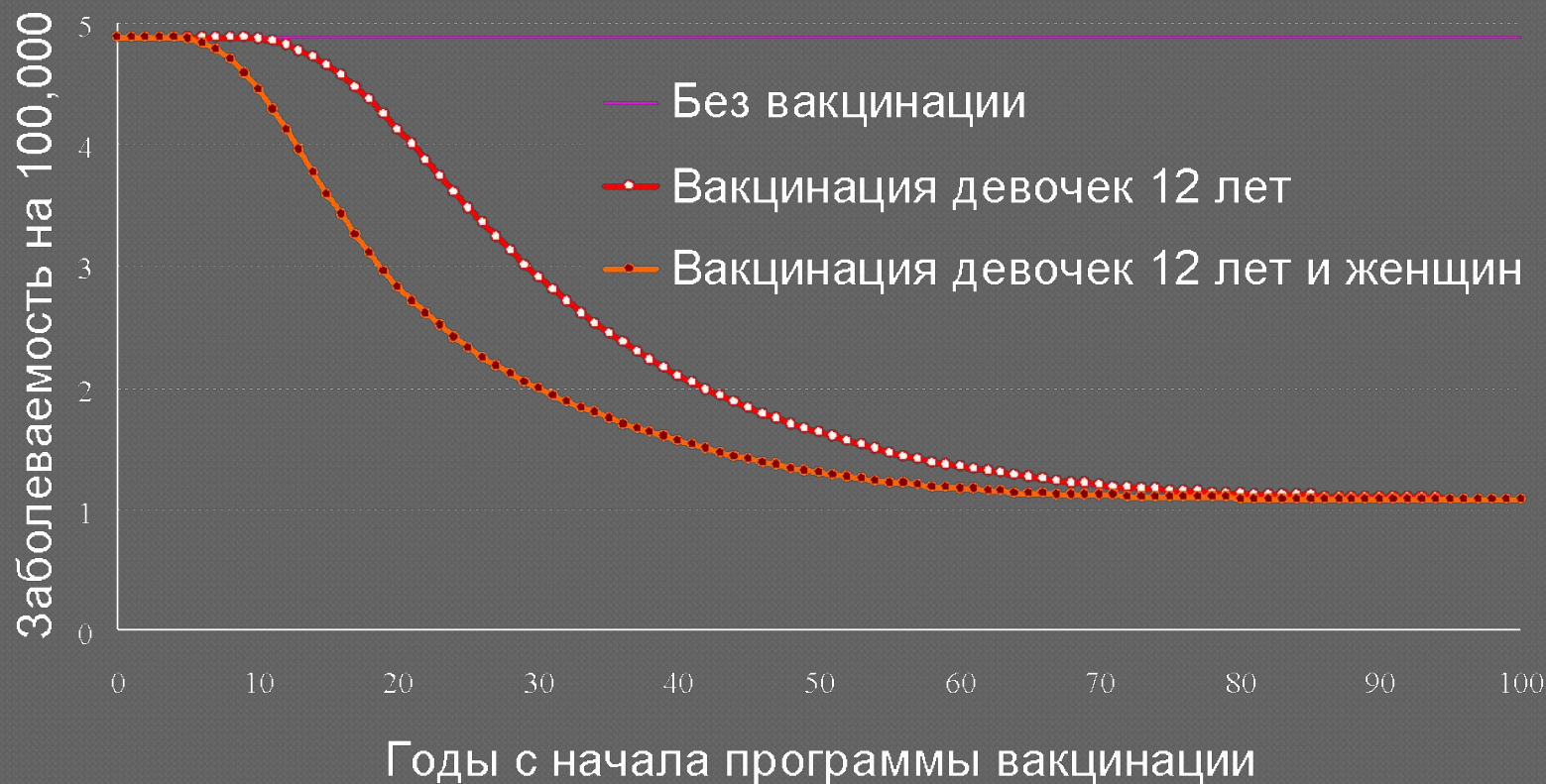
www.hpv-vaccine.ru

ЛЮБАЯ ВАКЦИНА ИМЕЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИНЯТИЕМ РЕШЕНИЯ ПОСОВЕТУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

* “Злокачественные новообразования в России в 2006 году. (Заболеваемость и смертность).” г. Москва, 2008г.



Модель снижения заболеваемости РШМ путём ВПЧ-вакцинации в развитых странах



Возвратный респираторный папилломатоз

- Распределение по возрасту является бимодальным с пиками¹:
 - От 2 до 4 лет (начало в детском возрасте)
 - От 20 до 40 лет (начало во взрослом возрасте)
- Обычно вызывается ВПЧ типов 6 или 11²
- Папилломы расслаивают сквамозные эпителиальные массы, которые могут привести к обструкции дыхательных путей, если не будут удалены.²
- Будучи гистологически доброкачественным, RRP приводит к значительной заболеваемости и смертности вследствие своего возвратного течения.²
 - Может потребовать хирургического вмешательства под общим наркозом каждые несколько недель
- RRP встречается редко.⁵



Снимок приводится с разрешения Glikman D., et al. N Engl J Med 2005; 352:e22. Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

GARDASIL® не показан для лечения RRP.

GARDASIL является торговой маркой Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

1. Derkay CS. *Laryngoscope*. 2001;111:57–69. 2. Abramson AL, Nouri M, Mullyooly V, Fisch G, Steinberg BM. *J Med Virol*. 2004;72:473–477. 3. Steinberg BM, DiLorenzo TP. *Cancer Metastasis Rev*. 1996;15:91–112. 4. Szentirmay Z, Pólus K, Tamás L, et al. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2005;24:19–34. 5. Derkay CS, Darrow DH. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115:1–11.

РШМ

Преобладающие формы:

- ◎ экзофитные и смешанные – 74,3%,
- ◎ в области эктоцервикса – 89,2%,
- ◎ кровоточащие - 68,2%.



КЛАССИФИКАЦИЯ РШМ

I	Рак, ограниченный шейкой матки (без учета тела матки)
IA	Инвазивная опухоль только микроскопически.
IB	Клинически определяемый очаг поражения, ограниченный шейкой

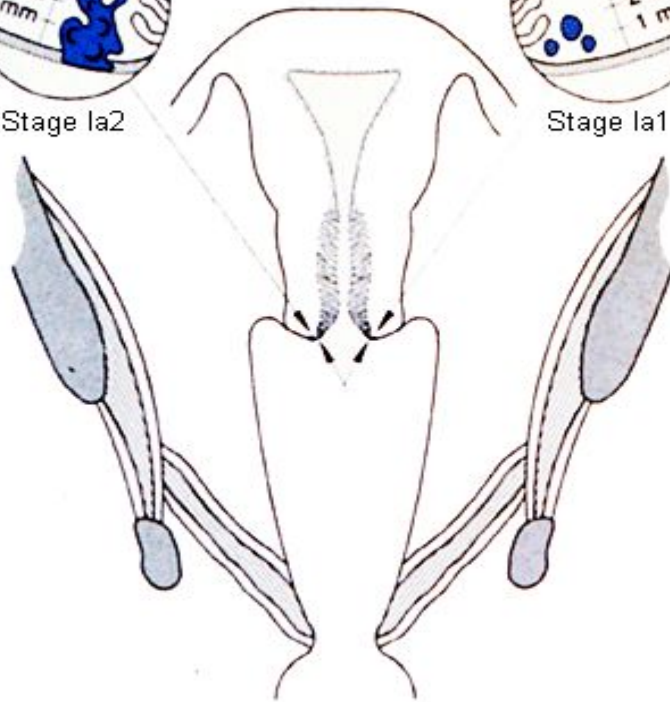
КЛАССИФИКАЦИЯ РШМ



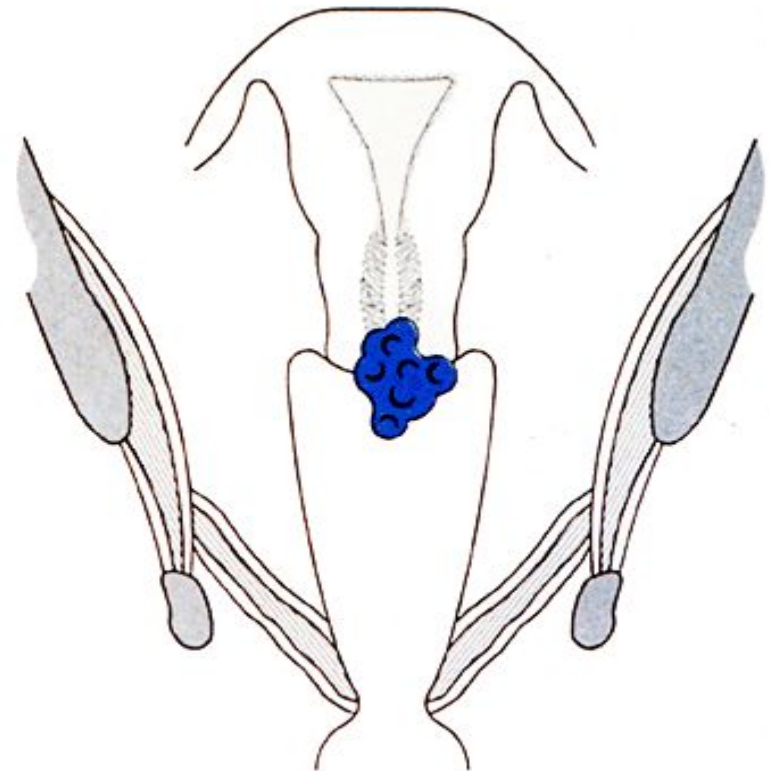
Stage Ia2



Stage Ia1



Stage Ia

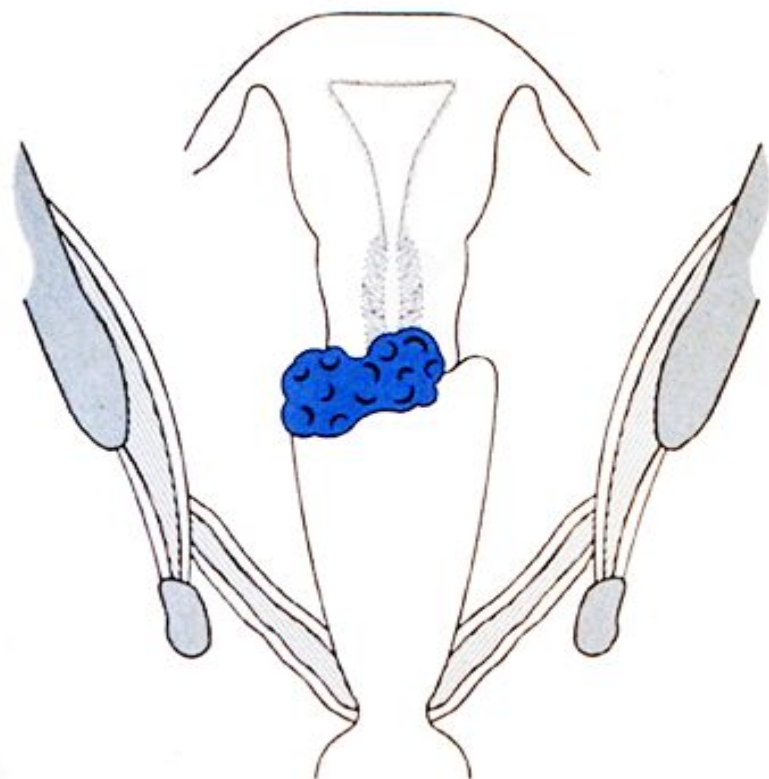


Stage Ib

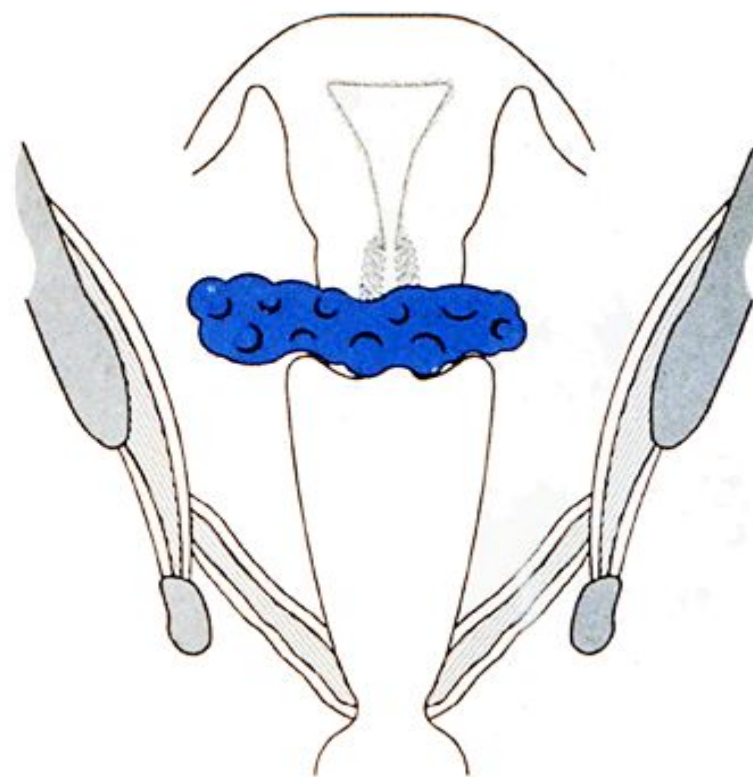
КЛАССИФИКАЦИЯ РШМ

II	Опухоль шейки матки с распространением за пределы матки, но без прорастания стенки таза или нижней трети влагалища
IIA	Без инвазии параметрия
IIB	С инвазией параметрия

КЛАССИФИКАЦИЯ РШМ



Stage IIa

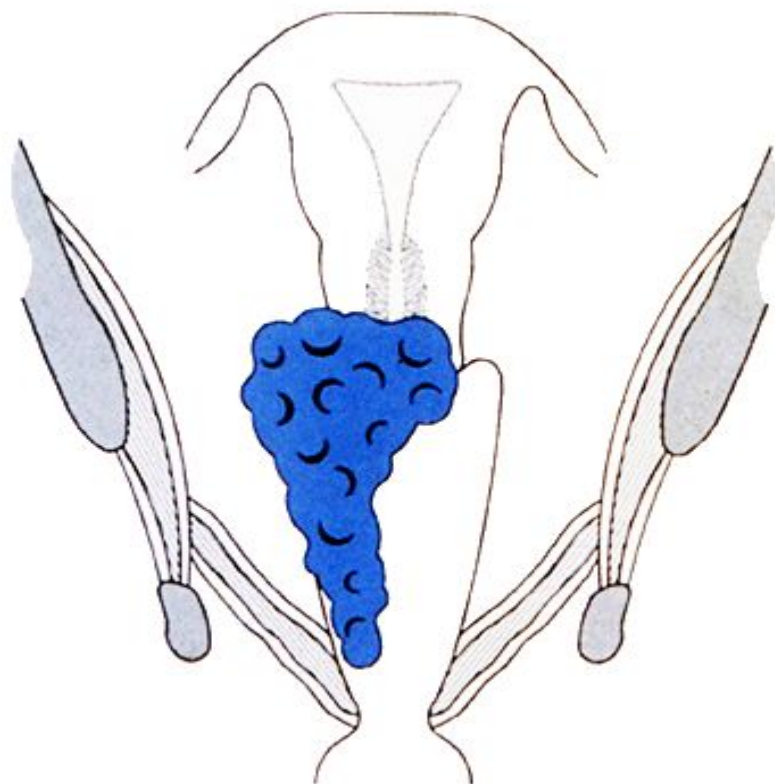


Stage IIb

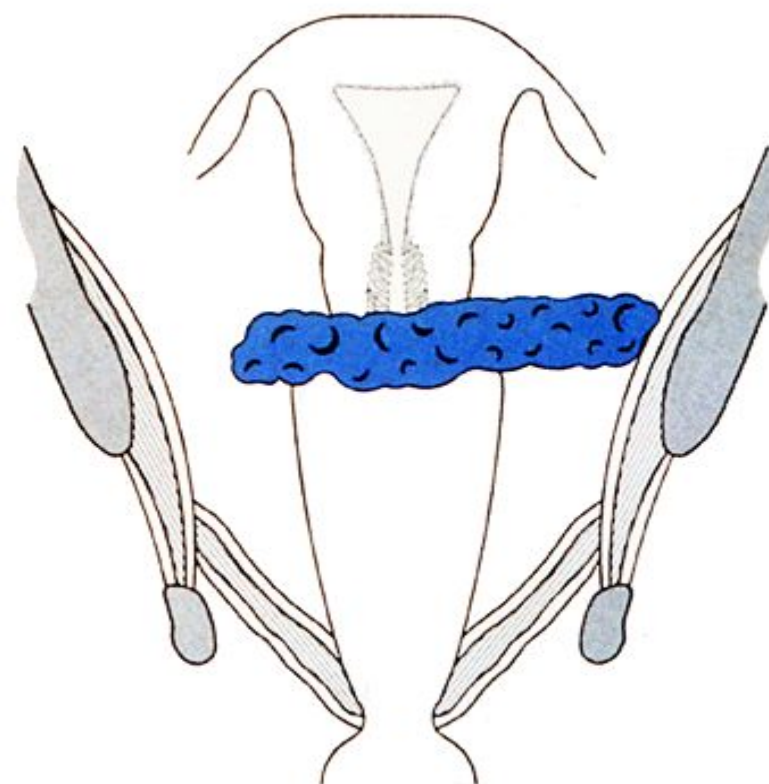
КЛАССИФИКАЦИЯ РШМ

III	Рак шейки матки с распространением на стенку таза, поражение нижней трети влагалища, нарушение функции почки
IIIA	Опухоль поражает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку таза
IIIB	Опухоль распространяется на стенку таза и/или приводит к гидронефрозу и нефункционирующей почке

КЛАССИФИКАЦИЯ РШМ



Stage IIIa



Stage IIIb

КЛАССИФИКАЦИЯ РШМ

IVA	Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или выходит за пределы малого таза
IVB	Отдаленные метастазы

КЛИНИКА РШМ

Основные симптомы РШМ:

- влагалищное кровотечение;
- лейкорея;
- боли;
- в 14,5% жалобы отсутствуют.

ПРИЧИНЫ ЗАПУЩЕННОСТИ РШМ

1. отсутствие цитологического исследования
2. при наличии кровянистых выделений - не осматривается шейка матки, не берутся мазки на цитологическое исследование
3. неправильная трактовка клинических проявлений РШМ

ПРИЧИНЫ ЗАПУЩЕННОСТИ РШМ

4. боязнь проведения биопсии из эрозированной влагалищной части ШМ
5. забор материала без кольпоскопического контроля
4. отсутствие онкологической настороженности у больных с предопухолевыми изменениями ШМ.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое.

- ◎ Стадия IA1: удаление шейки матки (конизация или ампутация).
- ◎ Стадия IA2: гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией.
- ◎ Стадии IB1: расширенная гистерэктомия (операция Вертгейма).

ЛЕЧЕНИЕ

Лучевая терапия.

- ◎ Стадия IV2.
 - Первый этап. Проводят предоперационное облучение.
 - Второй этап. Расширенная гистерэктомия.
- ◎ Стадия IIА.
 - Первый этап. Проводят предоперационное облучение.
 - Второй этап. Расширенная гистерэктомия.
- ◎ Стадии IV1, IV2, IIА и IIВ: сочетанная лучевая терапия вместо операции Вертгейма (при отсутствии условий для её проведения).

ЛЕЧЕНИЕ

Комбинированное лечение.

○ Стадия IIВ

- Первый этап. Проводят 2 курса химиотерапии с интервалом 2 нед.
- Второй этап. Спустя 2 нед начинают курс лучевой терапии.
- Третий этап. Через 2 нед после завершения лучевой терапии можно выполнить операцию Вертгейма.

○ Стадия III. Проводят сочетанную лучевую терапию, перед которой используются 2 курса полихимиотерапии с интервалом 2 нед.

ПРОФИЛАКТИКА

Двухэтапное обследование

- ⊙ 1 этап – первичное выявление и формирование групп риска

профилактический осмотр не менее 80% всех женщин старше 18 лет (или с начала половой жизни):

- сбор анамнеза
- гинекологическое исследование
- цитологическое исследование мазков

- ⊙ 2 этап – углубленная диагностика при подозрении на предрак или рак органов репродуктивной системы

- ◎ качественная диспансеризация женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки
- ◎ широкая санитарно-просветительная работа с населением о необходимости периодических профилактических осмотрах и основах здорового образа жизни

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

1. Безопасность.
2. Эффективность.
3. Экономическая приемлемость.

В настоящее время в мире существуют две вакцины против ВПЧ, в России одобрены и официально зарегистрированы обе вакцины:

- ◎ **Гардасил**® компании Merck & Co. (Нью Джерси, США),
- ◎ **Церварикс**® компании GlaxoSmithKline (Лондон, Великобритания).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ



ВПЧ – вакцина вызывает выработку нейтрализующих антител.



СОСТАВ, СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВАКЦИН ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

	Церварикс	Гардасил
Тип вакцины	Вирусоподобные частицы L1 ВПЧ 16/18	Вирусоподобные частицы L1 ВПЧ 6/11/16/18
Концентрация	20мкгВПЧ16 20мкгВПЧ18	20 мкг ВПЧ 6 40 мкг ВПЧ 11 40 мкг ВПЧ 16 20 мкг ВПЧ 18
Адъювант	адъювантная система AS04: 500 мкг гидроксида алюминия 50 мкг 3-деацелированного монофосфорилл ипида А	гидроксифосфат сульфата алюминия 225 мкг гидроксифосфата сульфата алюминия
Система рекомбинантной технологии	Бакуловирусная экспрессионная система в клетках насекомых <i>Trichoplusia ni</i>	Дрожжевая экспрессионная система в клетках <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Схема вакцинации	0, 1, 6 месяцев	0, 2, 6 месяцев
Показания (зарегистрированные в РФ)	Девочки 10-17 лет Женщины 18-25 лет	Девочки и мальчики 9-17 лет Женщины 18-26 лет

РАК ТЕЛА МАТКИ



Рак тела матки (РТМ)

Эпидемиология

- ⊙ Ежегодно в мире выявляется более 200 тыс. новых случаев заболевания.
- ⊙ Занимает второе место в структуре онкологических заболеваний у женщин
- ⊙ Пик заболеваемости к возрасту 60 – 64 лет
- ⊙ Регистрируется рост заболеваемости в III – IV стадии (до 40%)
- ⊙ Годичная летальность 10 – 14%

ФАКТОРЫ РИСКА

- ◎ Кровянистые выделения из половых путей в период установившейся менопаузы
- ◎ Продолжение менструальной функции после 50 лет
- ◎ Наличие гиперпластических процессов (рецидивирующий полипоз, аденоматоз, гиперплазия эндометрия)
- ◎ Гормональные нарушения, обуславливающие ановуляцию

ФАКТОРЫ РИСКА

Экстрагенитальные
заболевания:

- ◎ Ожирение.
- ◎ Сахарный диабет.
- ◎ Гипертоническая болезнь.
- ◎ Метаболический синдром.
- ◎ Диэнцефальный синдром

Патологические состояния эндометрия

Клинико-морфологическая классификация (Бохман Я. В., 1985)

- ◎ **Фоновые процессы:** железистая гиперплазия, эндометриальные полипы
- ◎ **Предраковые процессы** – атипичические гиперплазии
- ◎ **Рак:** аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный рак, недифференцированный рак

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Жалобы.

- ◎ **Прорывные кровотечения** - маточные кровотечения в межменструальном периоде и в постменопаузе.
- ◎ Бели: обильные, водянистые и гнойные.
- ◎ Боли в низу живота, схваткообразные.
- ◎ При прорастании опухоли в соседние органы возникают симптомы нарушения их функции.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- ◎ Двуручное гинекологическое исследование.
- ◎ Пальцевое исследование прямой кишки.

ДИАГНОСТИКА

- ◎ Гистероскопия.
- ◎ Цитологическое исследование аспирата из полости матки и материала, полученного при отдельном диагностическом выскабливании канала и тела матки.
- ◎ Гистологическое исследование материала, полученного при отдельном диагностическом выскабливании канала шейки матки и тела матки.
- ◎ УЗИ, рентгеновская КТ и МРТ для оценки величины опухоли и состояния лимфатических узлов.

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое - основное в лечении больных раком тела матки.

- ◎ **Простая экстирпация матки.**
- ◎ **Экстирпация матки с придатками.**

ЛЕЧЕНИЕ

Лучевая терапия - дополнительное пред- или послеоперационное воздействие при высоком риске рецидива заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозная терапия

- ◎ дополнение к хирургическому лечению в пред- и послеоперационных периодах,
- ◎ включает в себя различные схемы монохимиотерапии и полихимиотерапии, гормонального противорецидивного лечения.

РАК ЯИЧНИКОВ



АКТУАЛЬНОСТЬ

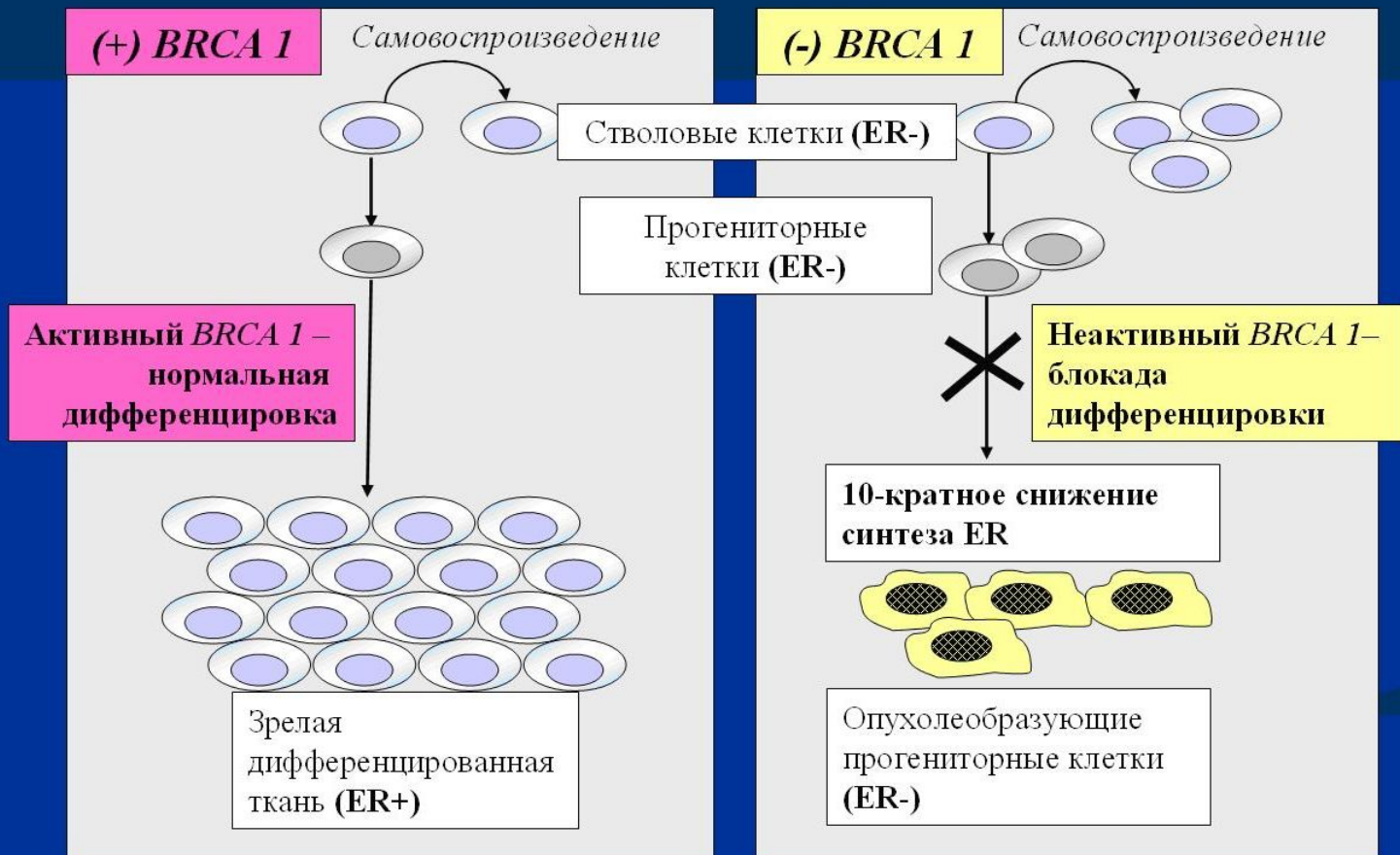
- ◎ РЯ составляет 4–6 % среди злокачественных опухолей у женщин
- ◎ В России ежегодно РЯ выявляется более чем у 11 тыс. женщин.

ФАКТОРЫ РИСКА

- Менее трёх родов в анамнезе.
- Бесплодие.
- Приём стимуляторов овуляции.
- Большое количество овуляторных циклов в течение всей жизни женщины.
- Раннее менархе.
- Поздняя менопауза (55 лет).
- Отягощенный семейный анамнез.
- Отсутствие или кратковременность лактации.

ФАКТОРЫ РИСКА

Роль гена *BRCA 1* в дифференцировке СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК



Мутации
гена
BRCA 1
и гена
BRCA 2.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Гистологическая классификация
I. Эпителиальные опухоли.

Серозные опухоли

доброка-
чественные

цистаденома, папиллярная цистаденома,
поверхностная папиллома, аденофиброма,
цистаденофиброма

пограни-
чные

кистозная опухоль, папиллярная кистозная
опухоль, поверхностная папиллярная опухоль,
аденофиброма, цистаденофиброма

злока-
чественные

аденокарцинома, папиллярная аденокарцинома,
папиллярная цистаденокарцинома, поверхностная
папиллярная аденокарцинома, аденокарци-
нофиброма, цистаденокарцинофиброма

Муцинозные опухоли

**доброка-
чественные**

цистаденома, аденофиброма, цистаденофиброма

**пограни-
чные**

кистозная опухоль, аденофиброма,
цистаденофиброма

**злока-
чественные**

аденокарцинома, цистаденокарцинома,
аденокарцинофиброма,
цистаденокарцинофиброма.

Эндометриоидные опухоли

доброка-
чественные

цистаденома, аденофиброма, цистаденофиброма

пограни-
чные

кистозная опухоль, аденофиброма,
цистаденофиброма

злока-
чественные

аденокарцинома, злокачественная аденофиброма
и цистаденофиброма, карциносаркома,
аденосаркома, др. саркомы

Светлоклеточные (мезонефroidные) опухоли

доброка-
чественные

цистаденома, аденофиброма, цистаденофиброма

пограни-
чные

кистозная опухоль, аденофиброма,
цистаденофиброма

злока-
чественные

аденокарцинома, аденокарцинофиброма
(злокачественная аденофиброма)

Переходноклеточные опухоли

доброка-
чественные

опухоли Бреннера (метапластический вариант)

пограни-
чные

пограничная опухоль Бреннера
(пролиферирующий вариант)

злока-
чественные

переходноклеточный рак, злокачественная
опухоль Бреннера

Эпителиальные опухоли

- Плоскоклеточные опухоли:
 1. Плоскоклеточный рак;
 2. Эпидермоидная киста.
- Смешанные эпителиальные опухоли:
 1. Доброкачественные.
 2. Пограничные (пограничной злокачественности).
 3. Злокачественные.
- Недифференцированные и неклассифицируемые опухоли:
 1. Недифференцированный рак;
 2. Аденокарцинома , БДУ.

КЛАССИФИКАЦИЯ

**Гистологическая классификация
II. Опухоли стромы полового
тяжа.**

Гранулезно-стромальноклеточные опухоли

Гранулезно-клеточная опухоль:

- взрослого типа;
- ювенильного типа.

Группа теком фибром:

- а) текома типичная, лютеинизированная;
- б) фиброма;
- в) клеточная фиброма;
- г) фибросаркома;
- д) стромальная опухоль с элементами полового тяжа;
- е) склерозирующая стромальная опухоль;
- ж) перстневидная стромальная опухоль;
- з) неклассифицируемые опухоли (фибротекома).

Смешанные опухоли стромы полового тяжа и

неклассифицированные опухоли

- а) опухоли стромы полового тяжа с
кольцевидными трубочками;

- б) гинандробластома;

- в) неклассифицированная опухоль стромы
полового тяжа;

Стероидноклеточные опухоли

- Стромальная лютеома; Опухоль из клеток Лейдига:
- Стероидноклеточная опухоль, БДУ:
 - а) высоко -дифференцированная; а) хилусноклеточная опухоль;
 - б) злокачественная. б) опухоль из клеток Лейдига нехилусного типа;
 - в) опухоль из клеток Лейдига, БДУ.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Гистологическая классификация
III. Герминогенные опухоли.

Примитивные герминогенные опухоли

1. Дисгерминома;
2. Опухоль эндодермального синуса (опухоль желточного мешка):
 - а) поливезикулярная вителлиновая опухоль;
 - б) железистый вариант;
 - в) гепатоидный вариант.
3. Эмбриональный рак;
4. Полиэмбриома;
5. Хориокарцинома;
6. Смешанная герминогенная опухоль.

Двухфазная и трехфазная тератома

а) незрелая;

б) зрелая:

- ◎ солидная,
- ◎ кистозная (дермоидная киста),
- ◎ эмбрионоподобная тератома (гомункулюс).

Монодермальные тератомы и опухоли на фоне дермоидных кист

- 1. Тиреоидные.
- 2. Нейроэктодермальные опухоли.
- 3. Эпителиальные опухоли.
- 4. Меланоцитарные опухоли.
- 5. Саркомы.
- 6. Опухоли слюнных желез.
- 7. Гипофизарные опухоли.
- 8. Опухоли из закладок сетчатки.
- 9. Другие опухоли.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Гистологическая классификация

**IV. Опухоли , состоящие из
элементов герминогенных
опухолей и опухолей стромы
полового тяжа.**

-
- ◎ 1. Гонадобластома с элементами злокачественной герминогенной опухоли;
 - ◎ 2. Смешанная герминогенная опухоль и опухоль стромы полового тяжа с элементами злокачественной герминогенной опухоли.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Гистологическая классификация

V. Опухоли мягких тканей, неспецифичные для яичников.

VI. Неклассифицированные опухоли.

VII. Вторичные (метастатические) опухоли.

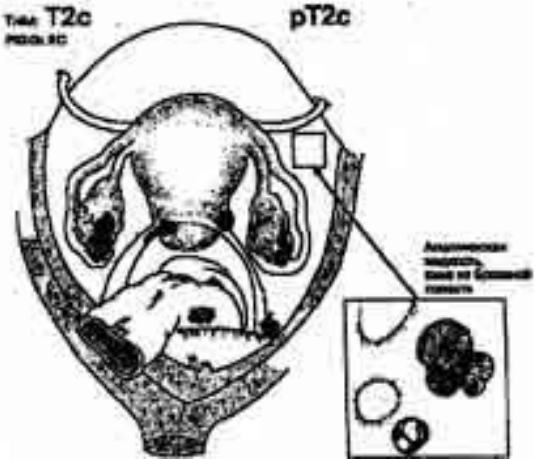
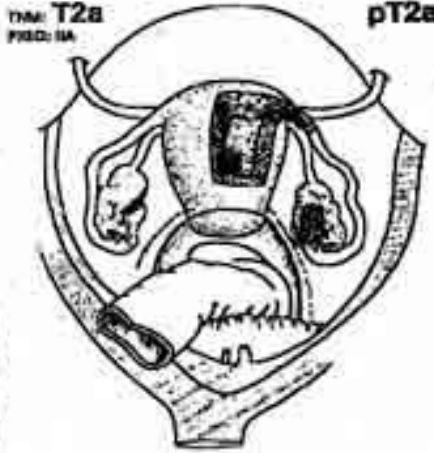
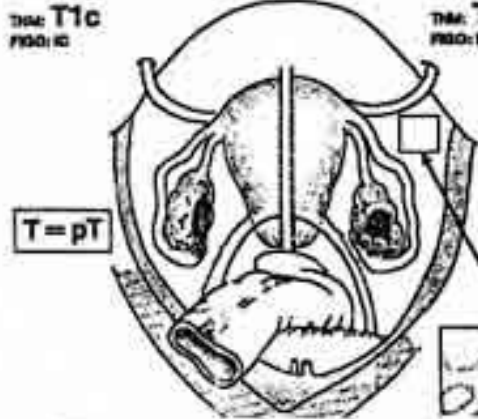
VIII. Опухолевидные процессы.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Стадия I	Опухоль ограничена яичниками
Ia	Поражен один яичник
Ib	Поражены оба яичника
Ic	Повреждение капсулы опухоли или наличие асцита

КЛАССИФИКАЦИЯ

Стадия II	Опухоль в пределах малого таза
IIa	Поражение матки и маточных труб
IIb	Распространение на другие структуры малого таза
IIc	Асцит или в смывах есть клетки рака



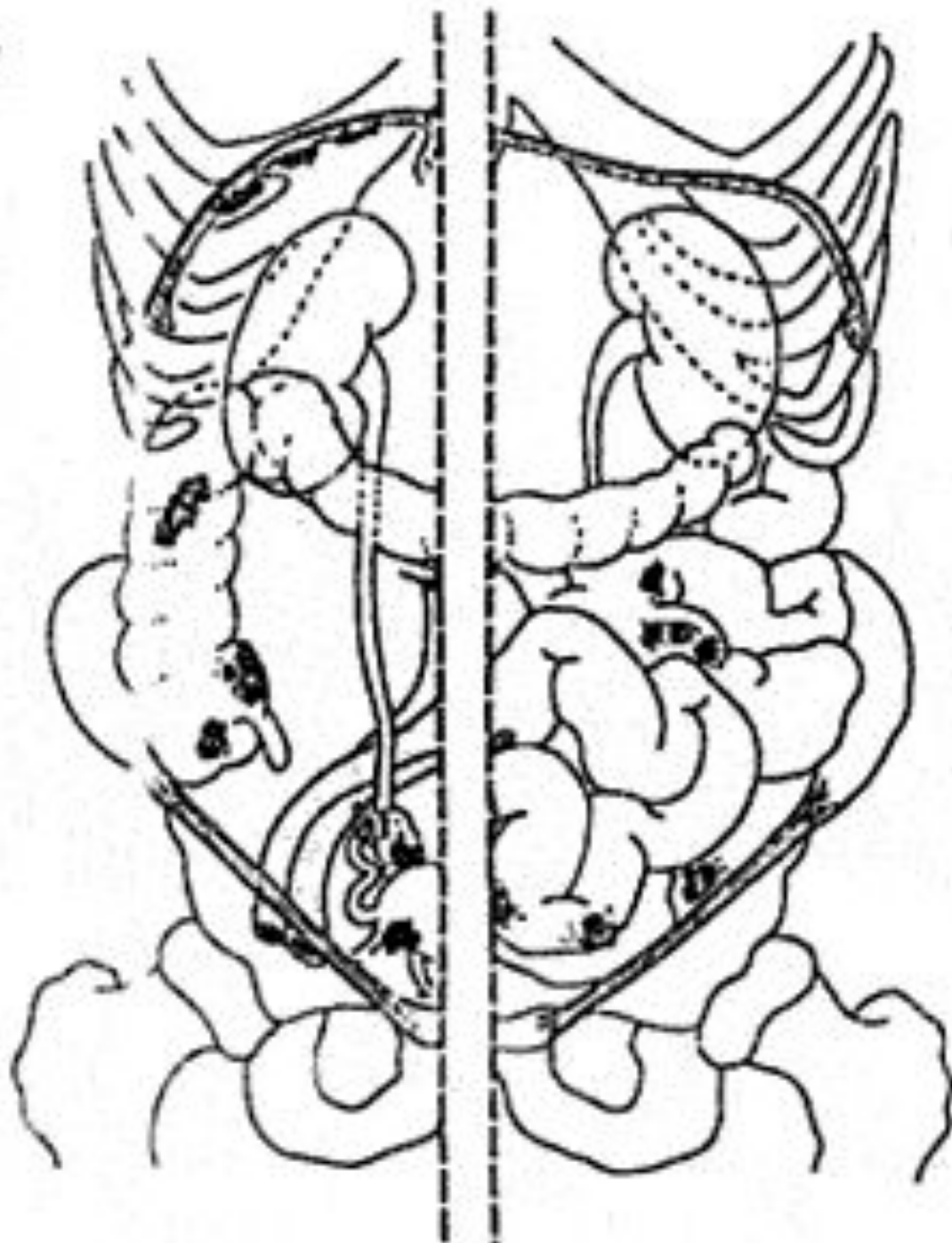
КЛАССИФИКАЦИЯ

Стадия III	Опухоль выходит за пределы малого таза, но остается в пределах брюшной полости, могут быть поражены регионарные лимфатические узлы
IIIa	Микроскопические перитонеальные метастазы
IIIb	Макроскопические перитонеальные метастазы до 2 см
IIIc	Макроскопические перитониальные метастазы более 2 см, асцит, поражение регионарных л/у

TNM: **T3**
FIGO: III

3c/IIIc:
Внутрибрюшинные
метастазы
≤ 2 см

T = pT



TNM: **T3**
FIGO: III

3a/IIIA:
Только микро-
скопические
3b/IIIB:
Макроскопические
внутрибрюш-
ные метастазы
≤ 2 см

КЛАССИФИКАЦИЯ

Стадия IV - отдаленные метастазы и/или метастатический плеврит.

РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

- ◎ N0 — нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.
- ◎ N1 — метастазы в регионарные лимфатические узлы.
- ◎ NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

ОТДАЛЁННЫЕ МЕТАСТАЗЫ

- ◎ M0 — нет признаков отдалённых метастазов.
- ◎ M1 — (FIGO: IV) — отдалённые метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы).
- ◎ MX — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Жалобы (ранние стадии) встречаются редко.

- ◎ Общая слабость.
- ◎ Боли в животе без определённой локализации, периодические.
- ◎ Тошнота, рвота.
- ◎ Ощущение распираания в верхнем отделе живота.
- ◎ Тяжесть внизу живота.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Жалобы (по мере роста опухоли).

- ⊙ Боли в нижнем отделе живота, подвздошных областях и пояснице приобретают постоянный характер.
- ⊙ Дизурические явления.
- ⊙ Жалобы, обусловленные нарушениями функции ЖКТ.
- ⊙ Увеличение живота в объёме за счёт роста опухоли и появления асцита
- ⊙ Одышка.
- ⊙ Субфебрильная температура.
- ⊙ Кровяные выделения из половых путей (при вовлечении в опухолевый процесс маточных труб и матки).

ДИАГНОСТИКА

- ◎ осмотр шейки матки и влагалища в зеркалах
- ◎ ректо-вагинальный осмотр
- ◎ пальпация лимфатических узлов
- ◎ определение уровня маркера СА-125*
- ◎ ультразвуковая томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства
- ◎ ирригоскопия, гастроскопия, цистоскопия
- ◎ Rg-графия грудной клетки
- ◎ радиоизотопное исследование функции почек
- ◎ определение биохимических и клинических показателей крови и мочи
- ◎ ЭКГ, спирометрия.

СА 125 (CancerAntigen-12,5)

Стадии	Показатели СА 125
I стадия	28,8 ЕД/мл
II стадия	183,2 ЕД/мл
III-IV стадии	Обычно более 10 в 3ст. ЕД/мл

ЛЕЧЕНИЕ

хирургическое

- ⊙ Лечение больных раком яичников ранних стадий.
- ⊙ Стадия I: экстирпация матки с придатками и удаление большого сальника из срединного лапаротомного доступа.
- ⊙ Комбинированные операции — возможность удаления основных масс опухоли при поражении соседних органов.

ЛЕЧЕНИЕ

лучевое

Показания

- Наличие остаточной химиорезистентной опухоли при локализации её в малом тазу или забрюшинном пространстве.
- Поражение лимфатических узлов.

Методики проведения

- Методика открытых полей и квадратов.
- Одновременное облучение малого таза и парааортальных зон.
- Последовательное облучение всего таза.
- Облучение одной пораженной опухолью зоны.

ЛЕЧЕНИЕ

химиотерапия

Показания

- ◎ **гистологически и/или цитологически подтвержденный рак яичников Ib-IV стадии и его рецидивы.**

ЛЕЧЕНИЕ

химиотерапия

Противопоказания

- тяжелые и/или декомпенсированные сопутствующие заболевания;
- нарушение функции печени, почек, гемопоэза: расчетный клиренс креатинина менее 50мл/мин.; общий билирубин выше более, чем в 2 раза от верхней границы нормы; АЛТ или АСТ более, чем в 3 раза от верхней границы нормы; абсолютное число нейтрофилов менее 1500/мм³; тромбоциты - менее 100 000/мм³
- любые неврологические нарушения;
- любые интеллектуальные или другие нарушения, влияющие на способность дать согласие на лечение;
- аллергические реакции на любой ингредиент.

ЛЕЧЕНИЕ

химиотерапия

1-ая линия

- Паклитаксел и Цисплатин (ТР)
- Паклитаксел и Карбоплатин (ТС)
- Цисплатин и Циклофосфан (СР)
- Карбоплатин и Циклофосфан (СС)
- Доцетаксели Цисплатин (ДС)

2-ая линия

- Паклитаксел 135 мг/м² в 1-й день 3-часовая внутривенная инфузия с премедикацией
- Карбоплатин АUC 5 в 1-й день
- Гексален (алтретамин) – per os – 130 мг/м² в сутки 2-15 дни.