

Предопухолевые
заболевания и
опухоли эндометрия:
стандарты
диагностики и
лечения



Актуальность

Актуальность проблемы пролиферативных процессов связана с высокой частотой распространенности заболевания и высоким риском трансформации в злокачественный процесс. В 25% случаев рак эндометрия (РЭ) развивается на фоне доброкачественных изменений эндометрия. Средняя длительность периода от диагностики гиперплазии эндометрия до диагностики злокачественного процесса в среднем составляет 6,7 года

Статистика

- Рак эндометрия- самая частая онкологическая патология женских гениталий в большинстве экономически развитых стран мира.
- В структуре онкологической заболеваемости женских половых органов России рак тела матки с 1995г. занимает первое место, уступая по частоте встречаемости только раку молочной железы.
- В нашей стране средне статистический показатель заболеваемости за последние 10 лет увеличился с 88,4 до 128,5 случаев на 100 тыс. населения, а за последние 30 лет заболеваемость раком тела матки возросла в три раза.

Предопухоловые заболевания

Классификация гиперпластических процессов эндометрия

В различных источниках предложено несколько вариантов классификаций, основанных на *морфологических принципах*

А) По морфологии:

1. Простая гиперплазия (железистая, железисто-кистозная):
 - 1) без атипии;
 - 2) с атипией.
2. Сложная (аденоматозная):
 - 1) без атипии (слабая, умеренная);
 - 2) с атипией (тяжелая).
3. Эндометриальные полипы.

Б) По структуре ткани:

1. Структурная – изменения в форме и расположении желез.
2. Клеточная – изменения в клетках эпителия и строме.

В) По распространенности:

1. Локальная (очаговая).
2. Диффузная.

Г) По времени возникновения:

1. Возникшая впервые.
2. Рецидивирующая.

К предраковым заболеваниям относятся:

1. Атипичическая гиперплазия эндометрия и аденоматозные полипы (независимо от возраста).
2. Рецидивирующая железистая и железисто-кистозная гиперплазия у женщин в перименопаузальном возрасте в сочетании с ожирением, гипертонической болезнью, сахарным диабетом.

ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – это патологический процесс, затрагивающий эпителиальный и стромальный компоненты эндометрия и проявляющийся увеличением общего числа желез, а также различными изменениями фенотипических характеристик клеток

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Факторы риска развития гиперпластических процессов эндометрия:

- 1) возраст старше 35 лет, перименопауза;
- 2) отсутствие беременности в анамнезе;
- 3) нерегулярный менструальный цикл;
- 4) метаболический синдром (МС);
- 5) повышенный индекс массы тела (ИМТ);
- 6) артериальная гипертензия;
- 7) сахарный диабет (СД);
- 8) дисфункция щитовидной железы;
- 9) синдром поликистозных яичников (СПКЯ) (наличие данной патологии у родственников по женской линии);
- 10) курение;
- 11) неблагоприятный семейный анамнез по раку яичника, матки и кишечника

Главная роль в патогенезе развития ГЭ принадлежит ановуляции с дефицитом прогестерона, нарушению пролиферации, подавлению процессов апоптоза, нарушению функции рецепторного аппарата эндометрия.

ГЭ может развиваться вследствие **трех основных механизмов:**

1. Чрезмерного влияния эстрогенов без противодействующих эффектов прогестерона.
2. Аномального ответа железистых структур эндометрия на нормальный уровень эстрогенов.
3. Повышенной активности инсулиноподобного фактора роста при гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (СД 2-го типа, МС, СПКЯ).

Исследования последних лет убедительно демонстрируют, что ГЭ без атипии является результатом относительной или абсолютной гиперэстрогении, тогда как ГЭ с атипией представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение в эпителиальных клетках с независимым от системного гормонального влияния локальным ростом

Клиника

Гиперпластический процесс эндометрия (ГПЭ) проявляется обычно нарушением менструаций по типу менометроррагий после более или менее продолжительного периода отсутствия месячных или метроррагий различной интенсивности.

В постменопаузе кровотечений может и не быть.

ГПЭ нередко выявляется при ультразвуковом исследовании

Патологии эндометрия часто сопутствует нейро-эндокринно-обменный синдром. Вегетативные и нервно-психические расстройства, характерные для перименопаузы, протекают тяжело и длительно. Быстро прогрессирует ожирение.

Обостряется или впервые появляется ряд экстрагенитальных заболеваний: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, патология гепато-билиарной системы.

Гиперплазии эндометрия зачастую сопутствует гиперплазия миометрия, наружный и внутренний эндометриоз, опухолевые процессы яичников, заболевания шейки матки

Методы диагностики пролиферативных процессов эндометрия:

1. При трансвагинальном ультразвуковом исследовании органов малого таза (**ТУЗИ ОМТ**) определяют толщину эндометрия, однородность структуры эндометрия, особенности эхогенности и контуров М-эхо

В репродуктивный и перименопаузальный период заподозрить патологию позволяет увеличение толщины эндометрия **более 12 мм**/ультразвуковые признаки нарушения структуры эндометрия.

В постменопаузальный период увеличение толщины эндометрия более 5 мм, по некоторым данным **более 3-4 мм**

2. Гистероскопия – «золотой стандарт» обследования пациенток с подозрением на ГЭ, позволяет провести идентификацию, биопсию, удаления локальных поражений (гистерорезектоскопия). Основное показание для использования гистероскопии – получение ткани эндометрия.

3. Гистологическое исследование. Диагноз гиперплазии эндометрия требует гистологической верификации

Методами получения соскоба являются:

А) Аспирационная пайпель-биопсия эндометрия – используется для мониторинга состояния эндометрия при проведении гормонотерапии. Применение ее на этапе скрининга не рекомендуется в связи с несовпадением результатов гистологического исследования образцов эндометрия, полученных при биопсии и кюретаже, в 18-42% случаев. У менструирующих женщин аспират из матки рекомендуют брать на 25–26-й день менструального цикла; у женщин пре- и перименопаузального возраста — в любое время. В постменопаузе цитологический метод информативнее гистологического, т.к. даже из скудного соскоба можно центрифугировать материал, пригодный для изготовления цитологического мазка.

Б) Дифференцированный кюретаж полости матки и цервикального канала в

настоящее время не рекомендуется в качестве первоначального метода обследования, т.к.

проводится вслепую, не имеет преимуществ перед другими методами

исследования, обладая при этом рядом рисков.

Вероятность получения ложно-

отрицательных результатов составляет около 11%

у женщин с раком эндометрия, 48-50% у женщин

с гиперплазией без атипии, и от 17 до 60% у

женщин с АГЭ.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

В выборе лечебной тактики учитываются следующие моменты:

1. наличие атипии клеток эндометрия;
2. симптоматика;
3. возраст;
4. сопутствующая гинекологическая патология;
5. наличие репродуктивных планов;
6. наличие противопоказаний к тому или иному методу лечения, переносимость препаратов;
7. возможность оперативного вмешательства (противопоказания из-за соматической патологии);
8. комплаенс в случае консервативной терапии.

Основные положения:

1. Забор материала для исследования предпочтительно производить при гистероскопии с последующим проведением отдельного диагностического выскабливания, поскольку патолого-гистологическому исследованию подлежат и подозрительные участки, и весь эндометрий.
2. Гистероскопию с выскабливанием эндометрия нельзя рассматривать в качестве надежного метода лечения ГЭ, т.к. через 6 месяцев в каждом 2-м случае возможен рецидив процесса, а в каждом 10-м случае – прогрессирование простой ГЭ в сложную.

3. Учитывая, что у 70-80% пациенток наблюдается самостоятельная регрессия ПГЭ, при отсутствии симптомов и факторов риска пациентке может быть предложено наблюдение и контроль за состоянием эндометрия посредством биопсии эндометрия без назначения медикаментозной терапии. Гистологический контроль проводится через 6 месяцев, при сохранении ГЭ – медикаментозная терапия, при отрицательном результате и отсутствии симптомов – повторная биопсия еще через 6 месяцев и снятие с учета. При этом женщина должна быть проинформирована о том, что риск прогрессирования гиперплазии без атипии в рак составляет менее 5% за 20 лет.

4. Средняя длительность лечения ГЭ у женщин, заинтересованных в беременности, 6 месяцев.

5. Режим терапии определяется возрастом и формой ГЭ – циклический (ПГЭ) или непрерывный (рецидивирующая ГЭ без атипии или АГЭ).
6. При терапии гестагенами гистологический контроль рекомендовано проводить каждые 3–6 месяцев, на 7–10 день после кровотечения отмены, хотя на сегодня нет доказательств хорошего качества оптимального режима контроля эффективности такой терапии. Биопсия эндометрия может проводиться на фоне левоноргестрел содержащей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС).
7. При отсутствии эффекта вопрос о продолжении терапии решается индивидуально.
8. Женщинам с высоким риском рецидива (ИМТ 35 кг/м² и более или пролеченные пероральными прогестагенами) должна быть рекомендована оценка эндометрия 1 раз в 6 месяцев, при получении 2 последовательных негативных биопсий должно быть рекомендовано длительное ежегодное наблюдение.

9. При выявлении АГЭ показана консультация онкогинеколога.
10. Данных об эффективности консервативной терапии EIN (эндометриальная интраэпителиальная неоплазия) с помощью гестагенов недостаточно, поэтому консервативное лечение данной патологии проводится, только если пациентка настаивает на сохранении фертильности или есть противопоказания к оперативному лечению.
11. В случае EIN недопустимы суправагинальная гистерэктомия, морцелляция, абляция эндометрия.

Медикаментозное лечение показано при гиперплазии без атипии при наличии симптомов, факторов риска или если не произошёл регресс ГЭ за 6 месяцев наблюдения, а также при АГЭ в репродуктивном периоде.

Длительность терапии должна составлять минимум 6 месяцев.

Медикаментозное лечение:

1.1-я линия терапии: **ЛНГ-ВМС**

2. 2-я линия терапии: **Прогестагены**
(медроксипрогестерона ацетат, норэтистерон, дидрогестерон, микронизированный прогестерон),
которые могут применяться в циклическом либо непрерывном режиме.

3. **Агонисты гонадотропин рилизинг-гормона (аГнРГ)**
используются при рецидивирующем течении заболевания, атипической ГЭ у женщин репродуктивного возраста, желающих сохранить матку.

Лечение атипичической гиперплазии эндометрия

Атипичическая гиперплазия эндометрия требует хирургического лечения.

Но если не выполнена репродуктивная функция, то возможно медикаментозное лечение большими дозами гормонов.

При полном излечении – планирование беременности.

Рак эндометрия

Факторы риска

- Бесплодие, ановуляция, относительная гиперэстрогения, недостаток гестагенов.
- Отсутствие родов (риск повышается в 2-3 раза).
- Поздняя (после 52 лет) менопауза- увеличение риска в 2,4 раза.
- Ожирение:
 - √ превышение массы тела на 10-22 кг- увеличение риска в 3 раза;
 - √ превышение более чем на 22 кг- увеличение риска в 10 раз;
- Сахарный диабет (увеличение риска в 3 раза).
- Синдром Штейна-Левенталя, гормонопродуцирующие опухоли яичников или рак молочной железы (увеличение риска в 14 раз) в анамнезе.
- Фармакологически обусловленный риск:
 - √ неадекватная ЗГТ в постменопаузе- увеличение риска в 4-8 раз;
 - √ длительная терапия эстрогенами- увеличение риска в 10-15 раз;
 - √ прием тамоксифена- увеличение риска в 8 раз.

Патологическая анатомия

- Типичной локализацией рака эндометрия считается дно матки и трубные углы, где опухолевый процесс определяется в 47,5% клинических случаев.
- Из форм роста опухоли для данного заболевания более всего характерен экзофитный вариант, эндофитная форма- редкое исключение, которое составляет не более 5%.

Клиническая картина

Бели и кровянистые выделения (межменструальные в репродуктивном возрасте, после нагрузки в постменопаузе).

Серозные или гнойные выделения.

Гематометра и пиометра.

Поздние симптомы:

боль

пальпируемая опухоль

симптоматика со стороны прилежащих анатомических структур (дизурия)

В начале заболевания величина матки может не изменяться, затем по мере прогрессирования процесса матка увеличивается, подвижность ее уменьшается.

Диагностика рака эндометрия

- На этапе сбора анамнестических данных важно уточнить состояние менструальной функции: время наступления менструального цикла, длительность репродуктивного периода, наличие ациклических кровотечений, время наступления и особенности течения климактерического периода, время наступления менопаузы.
- При гинекологическом осмотре может определяться увеличение тела матки за счет растущей в ее полости опухоли и некоторое размягчение ее, обусловленное скоплением в полости матки выделений.
- Осмотр в зеркалах имеет значение для исключения рака шейки матки и рака влагалища.

Ранняя диагностика рака эндометрия

Рассматривается в двух направлениях:

- скрининг
- синдромная диагностика

Основным методом диагностики является трансвагинальное УЗИ, дополненным режимом доплеровского картирования, который обладает значительной информативностью в определении состояния эндометрия, достигающей 92-96%.

УЗИ с ЦДК при раке эндометрия выявляет изменение толщины и контуров, передне-заднего размера, резкое повышение скорости кровотока в аркуатных артериях и изменение индекса резистентности.

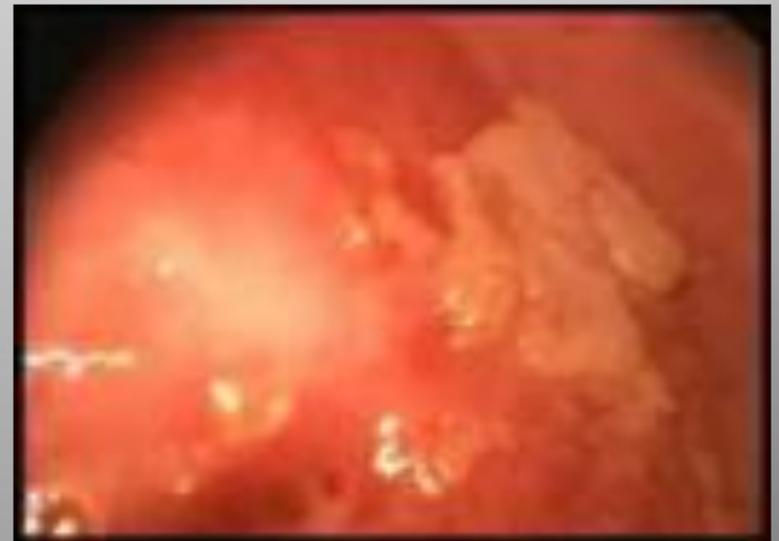
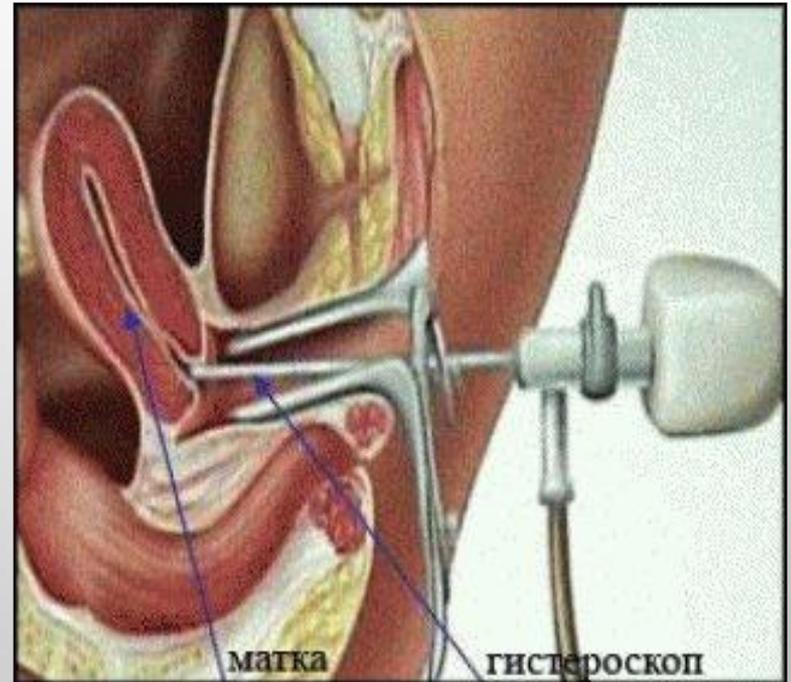
УЗИ с ЦДК в сложной клинической ситуации позволяет заподозрить рак эндометрия благодаря обнаружению зон неоваскуляризации в проекции срединного М-эхо, а также уменьшение сосудистого сопротивления в базальных артериях

Основные принципы сонографии:

- 1 – в репродуктивном и перименопаузальном периодах исследование должно выполняться в ранней I фазе менструального цикла (на 5-7 день);
- 2 – при этом срединные маточные структуры (М-эхо) «нормального» эндометрия не должны превышать 6 мм;
- 3 – в постменопаузе основной ультразвуковой признак атрофии соответствует толщине срединных маточных структур, не превышающих 4 мм.

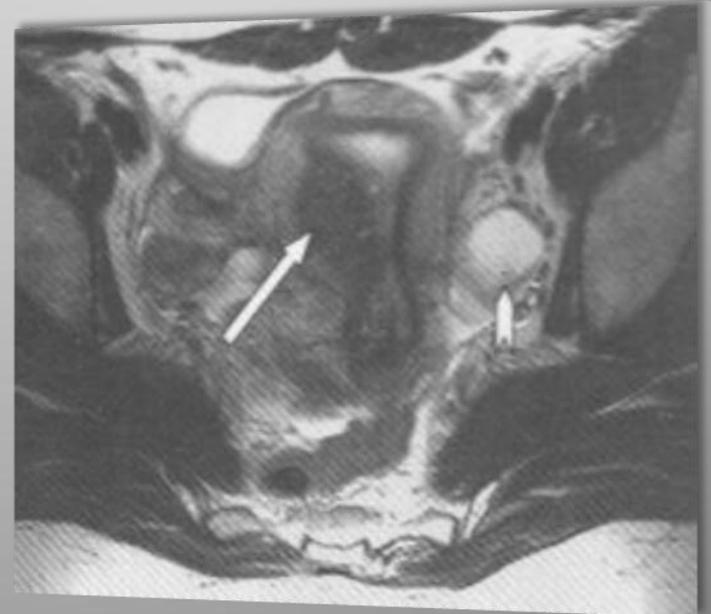
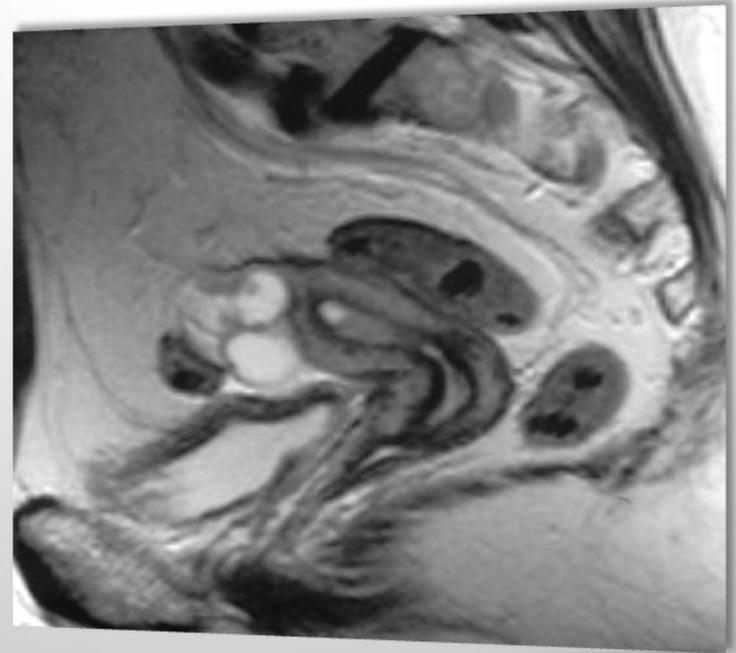
Диагностика рака эндометрия

- Полноценную верификацию процесса можно получить при выполнении **раздельного диагностического выскабливания полости матки и цервикального канала, выполняемого под контролем гистероскопии.**
- **Отсутствие морфологической верификации не исключает неоплазии.** Информативность первичного выскабливания при начальных стадиях рака, при ограниченном поражении, локализованном в верхнем сегменте матки (дно, трубные углы), составляет 78%, а при распространённом опухолевом процессе достигает 100%.



Диагностика рака эндометрия

- Методами уточняющей диагностики местного распространения опухоли является **компьютерная и магнитно-резонансная томография**, которые позволяют с точностью до миллиметров выявить глубину инвазии опухоли в миометрий, точный размер образования и метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.
- Для исключения отдаленного прогрессирования или врастания в соседние анатомические структуры выполняется **колоноскопия, цистоскопия, экскреторная урография, рентгенография грудной клетки, сцинтиграфия костей скелета**.



Диагностика рака эндометрия

- У определенного числа пациенток (особенно при серозно-папиллярном варианте рака эндометрия) отмечается изначально повышенный уровень сывороточного маркера **СА 125**.
- Не имея видовой специфичности, этот показатель может использоваться для мониторинга эффективности этапов комбинированного лечения, а также в качестве теста состояния стабилизации.

Лечение рака эндометрия

- В настоящее время в России при раке эндометрия проводят комплексное лечение, включающее хирургический, лучевой и лекарственный компоненты.
- Комплексная терапия гарантирует более высокие показатели пятилетней выживаемости (80–90%), что на 20–25% выше, чем при лучевой терапии.
- Последовательность и интенсивность каждого из них определяют степень распространения заболевания и биологическими особенностями опухолевого процесса.
- У 70% женщин на момент постановки диагноза опухоль ограничена телом матки и возможно полное излечение.

Хирургическое лечение

Основные варианты типичных операций:

- ▶ экстирпация матки с придатками+ лимфодиссекция
- ▶ экстирпация матки с придатками и удаление большого сальника;
- ▶ расширенная экстирпация матки с придатками (операция Piver);
- ▶ экзентерация;

Возможные варианты операций:

- ▶ влагалищная экстирпация матки с придатками выполняется при выраженном ожирении, тяжелых сопутствующих заболеваниях или выпадении матки;
- ▶ гистерорезектоскопическая абляция

Лучевая терапия рака эндометрия

- Лучевая терапия предусматривает обработку области малого таза, влагалищной трубки и зон регионарного метастазирования после лапаротомии.
- Лучевую терапию назначают по индивидуальным показаниям, в зависимости от прогностических факторов.
- Показания к дистанционной лучевой терапии:
 - инвазия в миометрий на 1/2 толщины и более;
 - локализация опухоли в верхнесреднем сегменте матки;
 - высокая или умеренная степень дифференцировки опухоли (G1, G2).
- Показания к сочетанной лучевой терапии:
 - локализация опухоли в нижнем сегменте матки с переходом на канал шейки матки;
 - глубокая инвазия в миометрий;
 - низкая степень дифференцировки опухоли (G3).

Химиотерапия рака эндометрия

- Показания к назначению лекарственных противоопухолевых препаратов при раке эндометрия достаточно ограничены.
- Химиотерапию проводят лишь как компонент комплексного лечения.
- Наиболее распространённые схемы: DC(доксорубицин, цисплатин); CAP(цисплатин, адриамицин (доксорубицин), циклофосфан); CAF; карбоплатин+таксол.
- Можно использовать монорежимы: цисплатин или таксол еженедельно.

Химиотерапия, в основном используется:

- ▶ ограниченный процесс с неблагоприятным прогнозом; выполняется при выраженном ожирении, тяжелых сопутствующих заболеваниях или выпадении матки;
- ▶ местнораспространенный и прогрессирующий рак эндометрия;

Гормонотерапия в самостоятельном варианте:

- При наличии противопоказаний к операции и лучевому лечению гормональную терапию проводят в течение всей жизни после установления диагноза.
- У женщин репродуктивного возраста при предраке или начальном раке

Благодарю за внимание