Тема: опухоли эндометрия, яичников, трофобластическая болезнь.

Особенностью эндометрия является то, что эта ткань очень чувствительна к действию гормонов, и каждый месяц эндометрий обновляется.

Начало изучения опухолей матки было положено еще в 1922 году Шредером, когда он указал на возможную роль гиперэстрогении в этиологии рака тела матки, и нарушение функции гипофиза. Основной из причин гиперэстрогении является ановуляция. Можно выделить три основные механизма гиперэстрогении:

1. ановуляция ( прежде всего в репродуктивном периоде)
2. гиперплазия тека (ТК )-ткани яичников - фолликулярные кисты в пред- и постменопаузу
3. ожирение. в подкожно жировой клетчатке идет повышенная продукция эстрогенов за счет метаболизма андростендиона в эстрон. Подобный механизм имеет место при синдроме Штейна-Левенталя ( идет повышенная продукция андрогенов в яичниках, но тем не менее идет относительная гиперэстрогения, и процессы в матке носят гиперпластический характер. Переход андрогенов в эстрон в данном случае идет как раз именно за счет подкожножировой клетчатки. Поэтому синдром Штейна - Левенталя входит в группу риска по возникновению рака эндометрия.

Виды нарушений, ведущие к гиперэстрогении (группы риска).

1. Функциональные изменения в яичниках: персистенация фолликула, атрезия фолликула (идет волнообразная повышенная секреция эстрогенов при отсутствии желтого тела, эти процессы ведут к дисфункциональным маточным кровотечениям.
2. Органические изменения в яичниках:
3. фолликуллярные кисты - идет гиперсекреция эстрогенов эпителием фолликулярной кисты,
4. гиперплазия ТК - ткани яичников,
5. синдром Штейна - Левенталя (количество женщин страдающих этой патологией нарастает, лечить этот синдром надо не только как бесплодие, но также показанием является профилактика развития рака эндометрия).
6. Феминизирующая гормонопродуцирующая опухоль яичника.
7. Изменение метаболизма гормонов:
8. ожирение
9. цирроз печени и другая патология печени - нарушение связывания и разрушения (нейтрализации) эстрогенов
10. гипотиреоз - опосредованно ведет к процессам ановуляции
11. крайне редко патология надпочечников (гиперплазия надпочечников).
12. неадекватная гормонотерапия
13. Сочетание гиперэстрогении и обменно - эндокринных нарушений:
14. ожирение
15. гиперхолестеринемия
16. сахарный диабет
17. гипертоническая болезнь (влияние опосредованно, так как гипертоническая болезнь сочетается с ожирением, сахарным диабетом).

Группа риска требует тщательного наблюдения.

Было выделено 2 этиопатогенетических варианта рака эндометрия ( По Я.В. Бохману):

1. гормонозависимый - наблюдается у 60-70% больных гиперпластическими процессами или раком эндометрия, и прежде всего характеризуется многообразием различных проявлений гиперэстрогении в сочетании с обменно-эндокринными нарушениями. Клинический симптомокомплекс: ановуляторные маточные кровотечения, бесплодие, позднее наступление менопаузы (после 50 лет); гиперпластические процессы эндометрия, синдром Штейна - Левенталя, обменно-эндокринные нарушения. Наблюдается у женщин более молодого возраста.
2. автономный или гормононезависимый встречается у 30-40%. Все указанные обменно-эндокринные нарушения будут мало выражены или отсутствовать. Рак эндометрия развивается на фоне фиброза и атрофии эндометрия. На фоне такой атрофии могут развиваться полипы эндометрия. Как правило, такой вариант встречается у женщин в постменопаузе. В яичниках может наблюдаться фиброз стромы яичников.

Чтобы отнести тот или иной случай к какой-либо группе необходимо иметь в наличие два или три признака.

Необходимость выделения таких вариантов обусловлена не только изучением патогенеза, но и планированием лечения и прогнозирования заболевания. При первом типе прогноз более благоприятен, потому что в 80-90% случаях развивается высокодифференцированная опухоль. Опухолевая ткань при этом сохраняет при этом определенные свойства, то есть чувствительна к гормонам, таким образом в лечении можно применять гормонотерапию. Высокодифференцированные аденокарциномы обладают более благоприятным течением, за счет того что глубина инвазии миометрия не велика, следовательно меньше возмножность и вероятность развития метастазов, а следовательно и более благоприятный прогноз.

Первичная множественная опухоль: может развиваться у больных с первым вариантом патогенеза опухоли. Эта опухоль развивается гормонозависима с локализацией - рак эндометрия, опухоли яичников, молочная железа, и опосредованно рак толстой кишки. Первично множественные опухоли могут возникнуть синхронно, или последовательно (метахронно).

При первом патогенетическом варианте аденокарциномы имеют рецепторы к гормонам и мы можем действовать гормонотерапией. При втором варианте развивается в основном низкодифференцированная аденокарцинома, которая не содержит рецепторов, соотвественно опухоль гормоннечувствительна. Низкодиференцированные опухоли обладают глубокой инвазией, соответственно потенции к метастазированию больше, быстро идет прогрессия опухолевого процесса. Для второго варианта не характерно первично-множественное появление опухоли.

Прогноз при этих вариантах различен: 5-летняя выживаемость у больных, страдающих раком эндометрия по 1 типу - 95 -97%. При втором варианте - в 10-40% случаях уже определяют метастазы.

Состояние иммунитета при первом варианте не страдает, а при втором варианте наблюдается иммунодепрессия (гипокортицизм ведет к подавлению иммунитета).

Морфологическая классификация (этапность процесса). К фоновым процессам относят:

1. железистая гиперплазия эндометрия
2. железисто-кистозная гиперплазия эндометрия
3. полипы эндометрия

Предраковые заболевания:

1. атипическая гиперплазия эндометрия.

Развивается в 90% случаев аденокарциномы;

Железистая гиперплазия является проявлением гиперэстрогении, и появляется у женщин страдающих ановуляторными маточными кровотечениями. При железисто-кистозной гиперплазии на фоне железистой ткани определяются кисты, а внутренняя выстилка - железистым эпителием. Четкой разницы между железистой и железисто-кистозной гиперплазией в сущности нет. Не надо путать железистую гиперплазию с аденомиозом.

Полипы эндометрия, как правило развиваются вследствие пролиферации базального слоя эндометрия и имеют ножку. Как правило, растут из дна матки и трубных углов (потому что там имеется переход эндометриального эпителия в цилиндрический эпителий труб - место, где часто идет процесс пролиферации). Полипы бывают:

1. железистыми
2. железисто-фиброзными
3. фиброзными

Строма фиброзных полипов представлена фиброзной тканью, и они не чувствительны к действию гормонов, поэтому особенность лечения - не надо назначать гормональную терапию, в то время как при железистых полипах необходимо назначение гормональных препаратов. Необходимо тщательное удаление таких полипов.

Атипическая гиперплазия. Аденоматозный полип - в структуре полипа находят элементы атипии. Железистые гиперплазии в 0.4 - 1% случаев переходят в атипическую гиперплазию и рак эндометрия. Атипическая гиперплазия в 40% случаев переходит в рак эндометрия.

Атипическая гиперплазия бывает структурная и клеточная. Структурная гиперплазия более благоприятна по течению и прогнозу - атипия выражена только в характере расположения клеток. Клеточная гиперплазия - есть клеточная атипия - что подразумевает carcinoma in situ. Атипическая гиперплазия может быть локальная и диффузная. Выделяют также слабо, умеренно и тяжелую степень гиперплазии. По длительности этот процесс длится в течение 12-13 лет. Как правило, при первом патогенетическом варианте наблюдается последовательность перехода железистой гиперплазии в атипическую гиперплазию и в рак.

При втором патогенетическом варианте сразу развиваются низкодифференцированные аденокарциномы, редко наблюдаются этапы прогрессирования опухоли.

Рак эндометрия. Формы роста:

1. в 90% случаев это экзофитные опухоли в трубных углах и дне матки, в 5% - эндофитные опухоли.

Существуют эндокринные клетки, которые находятся в эндометрии - апудоциты. Эти клетки вырабатывают биогенные амины, отражая гормональный уровень в организме. В нормальном эндометрии их содержится небольшое количество, при железистой гиперплазии содержание этих клеток возрастает до 25% в высокодифферцинцированных аденокарциномах их до 50%, в низкодифференцированных аденокарциномах - 10%.

***Клиника***: указание больной на ациклические маточные кровотечения ( в то время как миома матки характеризуется циклическими маточными кровотечениями; жалобы на водянстые выделения, указывают на то, что развивается инвазия опухоли (лимфорея). Нередко женщины в возрасте 50-60 лет жалуются не на кровянистые выделения, а на водянистые, что говорит то том, что развился инвазивный процесс, и по всей видимости это второй патогенетический вариант.

***Диагностика.***

План диагностики един для гиперпластических процессов и рака эндометрия.

1. анамнез, жалобы
2. УЗИ. Лучше начать именно с этого исследования, так как можно увидеть толщину эндометрия. Особенно у женщин в постменопаузе эндометрий должен быть атрофичен, а при раке он наоборот расширен ( 10-20 мм). Также можно быстро диагностировать опухоль яичника.
3. Цитологическое исследование эндометрия при взятии аспирата из полости матки. Это исследование не дает право поставить диагноз рак эндометрия (необходимо раздельное диагностическое выскабливание - гистологическое исследование - верификация диагноза.
4. Гистероскопия - идеальный метод - так как можно увидеть опухоль и взять биопсию.
5. Для уточнения диагноза: нахождение локализации метастазов. УЗИ с вагинальным датчиком, томография ЯМРТ, лимфография.
6. Гистеросальпинграфия используется реже, но помогает уточнить локализацию онкологического процесса.

Любую больную с подозрением на гиперпластический процесс и рак эндометрия для исключения первично-множественной опухоли необходимо исследовать молочные железы.

***Лечение.***

Лечение гиперпластических процессов эндометрия (то есть железистой гиперплазия). Учитывая в патогенезе основные факторы - гиперэстрогению, то подбирают гормоны. Этапы лечения у женщин репродуктивного возраста - остановка кровотечения и формирование правильного менструального цикла. Железистая гиперплазия требует назначения синтетических эстрогенных и гестагенных препаратов ( по аналогии с дисфункциональными маточными кровотечениями - 6, 5, 4 таблетки, и далее с 1 по 25 день цикла). С целью лечения гиперплазии эндометрия можно назначать монофазные (силест, овидон), двухфазные (антавин) и трехфазные (триквилор, тризистон) препараты. Если есть протипоказания к назначению эстрогенов (сердечно-сосудистая патология, тромбофлебиты, патология печени) то назначают только гестагенные препараты (норкалут с 5 по 26 день цикла, туренал, депо-провера, 17-ОПК). Лечение идет не менее 8 месяцев, до года.

В 45- 50 лет назначают гестаген-эстрогенные препараты в постоянном режиме в течение 4-6 месяцев. После 50 лет рекомендуется назначение только гестагенных препаратов - норкалут, туренал и 17-ОПК (внутримышечно 250 мг 2 раза неделю). Депо-провера (10 мг в таблетках, в инъекциях - 1 инъекция в неделю). То же самое лечение при железистых полипах.

Атипическая гиперплазия эндометрия требует более активного лечения. В репродуктивном периоде назначают на 2 месяца 500 мг 17-ОПК три раза в неделю. Контроль - соскоб эндометрия. Затем 2 месяца 500 мг 17-ОПК 2 раза в неделю. Затем 2 месяца - 500 мг 1 раз в неделю. Если есть эффект, то надо делать операцию экстирпацию матки.

Депо-провера по 400 мг 1 раз в неделю. На фоне лечения 17-ОПК и гестагенов морфологические преобразования эндометрия будут выражаться в устранении железистой гиперплазии, и формировании секреторной трансформации эндометрия, а в дальнейшем и атрофии. На фоне лечения гестаген-эстрогенными препаратами будет развиваться железистая регрессия, а затем и атрофия.

Как правило неэффективность гормональной терапии при гиперплазии эндометрия обусловлена миомой матки, органическими причинами (опухоли яичников, гиперплазия ТК ткани, миома матки). При неэффективность лечения атипической гиперплазии надо более подробно искать аденокарциному.

На втором этапе у женщин репродуктивного возраста назначают синтетические эстроген-гестагенные препараты, но желательно монофазные. Если женщина молодая, заинтересована в беременности, то по истечении полугода можно беременность разрешить.

Курс лечения при атипической гиперплазии 24 -28 г 17-ОПК. Единственное показание для назначения андрогенов женщинам - атипическая гиперплазия у женщин в постменопаузальном периоде, как второй этап. Норкалут обладает вирилизующим действием (лучше молодым не назначать).

Рак эндометрия.

1 стадия:

А - процесс ограничен эндометрием

Б - в процесс вовлекается миометрий

2 стадия: опухоль поражает тело и шейку матки,

3 стадия - опухоль выходит за пределы малого таза. Идет инфильтрация в параметрий.

4 стадия - отдаленные метастазы.

Регионарные метастазы располагаются в области наружных подвздошных артерий, то есть по ходу кровеносных сосудов.

Объем операции - расширенная экстирпация матки с придатками (разработал Бохман). Расширенная предусматривает тазовую лимфаденэктомию. Выполняется такая операция при 1 стадии. При 2 стадии - выполняют операцию Вергейма - с удалением шейки и части влагалища.

Лечение должно быть комплексным - дистанционная лучевая терапия, внутриполостная лучевая терапия, гормонотерапия у больных с высоко и среднедифференцированной аденокарциномой.