

А. В. Налбандян, В. В. Кузнецов, В. М. Нечушкина
ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Прогноз при раке тела матки и выживаемость больных во многом зависят от стадии заболевания, определенной на основании интраоперационных находок и результатов гистологического исследования. Факторами неблагоприятного прогноза, статистически достоверно влияющими на отдаленные результаты лечения больных раком тела матки I—III клинических стадий, являются стадия, возраст, глубина инвазии миометрия, степень дифференцировки и размер опухоли, наличие опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах миометрия, опухолевых клеток в смывах из брюшной полости, диссеминации и лимфогенных метастазов. Метастазы в лимфатических узлах — наиболее важный фактор прогноза при раке тела матки ранних стадий.

Ключевые слова: рак тела матки, факторы прогноза, лимфогенные метастазы, отдаленные результаты лечения, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость.

Результаты лечения опровергают традиционное представление о благоприятном клиническом течении рака тела матки (РТМ). Так, 5-летняя общая выживаемость больных РТМ I и II стадий составляет 82 и 65% соответственно, а прогрессирование возникает у 25% больных, лечившихся по поводу РТМ ранних стадий [5].

В мире РТМ занимает 4-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями и 7-е место в структуре смертности от них. РТМ чаще встречается у женщин в пре- и постменопаузе (75%), однако в последние годы отмечается тенденция омоложения больных РТМ. Значительные темпы прироста заболеваемости РТМ отмечаются в возрастных группах 40—49 (на 12,3%) и 50—56 лет (на 15,6%) [2].

Прогноз при РТМ и выживаемость больных во многом зависят от стадии заболевания, определенной на основании интраоперационных находок и результатов гистологического исследования [3]. При этом учитываются глубина инвазии миометрия, состояние придатков и шейки матки, результаты ревизии брюшной полости и малого таза, биопсии всех подозрительных объемных образований и увеличенных тазовых и парааортальных лимфатических узлов [1]. Данные предоперационного обследования и установленная на этом основании клиническая стадия не совпадают с операционными находками и результатами гистологического исследования у 51% больных РТМ [4]. Таким образом, при РТМ оптимальным является определение морфологической стадии заболевания.

Риск метастазов РТМ в регионарных лимфатических узлах, а также прогрессирования болезни определяется в

первую очередь степенью дифференцировки опухоли и глубиной инвазии миометрия. Неблагоприятными факторами прогноза при РТМ являются наличие раковых эмболов в лимфатических щелях, переход опухоли на перешеек или шейку матки, отсутствие рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли, большая первичная опухоль, наличие мутаций K-ras, суперэкспрессия ERBB2 и p53 [6]. Метастазы в лимфатических узлах — наиболее важный фактор прогноза при РТМ ранних стадий.

Длительное время ведутся научные споры об объемах хирургических вмешательств при РТМ. Эта проблема имеет два аспекта: целесообразность расширения их объема с учетом особенностей лимфогенного метастазирования и возможность выполнения расширенных операций у больных, обычно страдающих выраженными эндокринно-обменными нарушениями и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Существуют разные методики визуальной и морфологической оценки состояния регионарных лимфатических узлов при РТМ: УЗИ, пальпация и биопсия увеличенных лимфатических узлов, биопсия одного увеличенного лимфатического узла, селективная и тотальная лимфаденэктомия. К сожалению, до сих пор нет единых рекомендаций FIGO по определению морфологической стадии РТМ.

С учетом изложенного целью проведенного исследования являлось изучение эффективности трех методик комбинированного лечения РТМ, выявление факторов прогноза и разработка научно обоснованных рекомендаций по выполнению расширенных операций при РТМ.

В исследование включены 395 больных РТМ IA—III стадий в возрасте 30—89 лет, которым проведено лечение в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1995 по 2005 г. Диагноз у всех пациенток установлен впервые на основании результатов гистологического исследования.

Средний возраст пациенток составил $60,4 \pm 0,5$ года: 15 (3,8%) — в возрасте до 40 лет, 37 (9,4%) — в возрасте 40—49 лет, 143 (36,2%) — в возрасте 50—59 лет, 137 (34,7%) — в возрасте 60—69 лет, 63 (15,9%) — в возрасте 70 лет и старше. Таким образом, подавляющее большинство больных РТМ (343 больные, 86,8%) были в возрасте 50 лет и старше.

Все больные наблюдались от 1 до 10 лет. Пятилетняя общая выживаемость больных РТМ I—III стадий составила $75,9 \pm 2,6\%$, 10-летняя — $71,5 \pm 3,2\%$, 5-летняя безрецидивная выживаемость — $71,3 \pm 3,1\%$.

Стадия заболевания статистически достоверно связана с прогнозом больных РТМ ($p = 0,00001$). Так, при I стадии заболевания в течение 5 лет без признаков прогрессирования болезни наблюдались 81,3% пациенток. Десятилетняя выживаемость больных в этой группе составила $77,1 \pm 3,3\%$. При III стадии болезни 50% больных умерли от рецидивов и отдаленных метастазов в сроки до 42,5 мес, а 25% больных — в сроки до 20,8 мес. Не выявлено статистически достоверных различий в отдаленных результатах лечения больных РТМ IIA и IIB, IIIA, IIIB и IIIC стадий ($p > 0,05$). Пятилетняя общая выживаемость больных РТМ IIIA—IIIC стадий статистически достоверно ниже, чем больных РТМ IA—IC ($p = 0,0001$) и IIA—IIB ($p = 0,01$) стадий. Аналогичные результаты выявлены при изучении безрецидивной выживаемости больных РТМ. Так, 5-летняя безрецидивная выживаемость больных РТМ I стадии составила $80,5 \pm 2,1\%$, II стадии — $69,8 \pm 7,9\%$, III стадии — $41,9 \pm 11,3\%$ ($p = 0,00001$). Медиана безрецидивного периода при РТМ III стадии составила 27,9 мес.

Пятилетняя общая выживаемость при РТМ T1N0M0 статистически достоверно выше, чем при РТМ T1N1M0 ($81,3 \pm 2,8$ и $30,9 \pm 17,9\%$ соответственно, $p = 0,001$). В связи с небольшим количеством пациенток с опухолями T2a—3bN1 сравнение результатов лечения в этой группе в зависимости от наличия лимфогенных метастазов не проводили. Однако следует отметить, что при наличии регионарных лимфогенных метастазов 5-летняя выживаемость больных была менее 50%. При опухолях T3a 5-летняя выживаемость больных РТМ с метастазами и без таковых оказалась сопоставимой.

Статистически достоверные различия выявлены при изучении отдаленных результатов лечения больных РТМ разных возрастных групп. Установлено, что 5-летняя выживаемость больных старше 60 лет статистически достоверно ниже, чем в других возрастных группах ($p < 0,05$). Сходные тенденции отмечены при анализе 5-летней безрецидивной выживаемости. Так, у пациенток до 40 лет она составила $87,9 \pm 13,5\%$, 40—49 лет — $88,1 \pm 5,8\%$, 50—59 лет — $78,6 \pm 3,9\%$, 60—69 лет — $61,8 \pm 5,4\%$, 70 лет и старше — $50,1 \pm 8,4\%$.

Пятилетняя общая выживаемость больных светлоклеточным РТМ ниже, чем больных РТМ других гистологических типов ($p = 0,04$). Пятилетняя безрецидивная

выживаемость больных аденокарциномой эндометрия составила $72,5 \pm 3,6\%$, аденокарциномой эндометрия с плоскоклеточной метаплазией — $81,0 \pm 4,8\%$, светлоклеточным раком — $47,7 \pm 9,4\%$ ($p = 0,038$). Медиана безрецидивного периода составила 51,9 мес. Из 5 больных смешанным РТМ 2 пациентки умерли от прогрессирования заболевания в сроки 3 и 9 мес, 3 больные продолжают наблюдаться (29, 72 и 108 мес). Из 3 пациенток папиллярным серозным РТМ 1 больная умерла через 44 мес после лечения от прогрессирования заболевания, 2 наблюдаются 72 и 93 мес. Одна больная плоскоклеточным РТМ наблюдается 42 мес без признаков прогрессирования заболевания.

Отдаленные результаты лечения больных высокодифференцированной аденокарциномой эндометрия I—III стадий лучше, чем отдаленные результаты лечения больных РТМ с умеренной, низкой и со смешанной дифференцировкой ($p = 0,04$). Отдаленные результаты лечения при умереннодифференцированной, низкодифференцированной аденокарциноме и аденокарциноме со смешанной дифференцировкой статистически не различались ($p > 0,05$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных аденокарциномой эндометрия I—III стадий составила при высокой дифференцировке опухоли $91,4 \pm 3,8\%$, при умеренной — $70,1 \pm 5,4\%$, при низкой — $65,3 \pm 10,9\%$, при смешанной — $65,2 \pm 7,9\%$ ($p = 0,04$).

При анализе 10-летней общей выживаемости в зависимости от глубины инвазии миометрия отмечено, что она была наибольшей при прорастании менее половины толщины миометрия ($80,9 \pm 3,4\%$). Результаты лечения больных, у которых опухоль проросла более половины толщины миометрия, и больных, у которых опухоль проросла до серозной оболочки, оказались одинаковыми. Обе больные с прорастанием опухоли серозной оболочки матки умерли от прогрессирования заболевания через 9 и 10 мес. У 11 пациенток инвазии миометрия при гистологическом исследовании не выявлено. При этом метастазы в регионарных лимфатических узлах выявлены у 2 больных, а переход опухоли на шейку матки — у 1. В целом выживаемость в этой группе была низкой и составила $18,2 \pm 1,3\%$, что обусловлено сочетанием неблагоприятных факторов прогноза. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных РТМ в зависимости от глубины инвазии миометрия составила $81,3 \pm 2,9\%$ при прорастании опухоли менее половины толщины миометрия и $62,8 \pm 5,9\%$ при прорастании опухоли более половины толщины миометрия ($p = 0,000001$).

Отмечена тенденция к ухудшению отдаленных результатов лечения больных РТМ с переходом на строму шейки матки по сравнению с таковыми у больных с переходом опухоли на слизистую цервикального канала (5-летняя общая выживаемость $55,9 \pm 10,1$ и $74,6 \pm 6,6\%$ соответственно, $p = 0,08$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных РТМ при переходе опухоли на

слизистую шейки матки составила $71,3 \pm 9,3\%$, на стро-му — $52,1 \pm 19,8\%$ ($p = 0,061$).

Статистически достоверно ухудшают отдаленные результаты лечения больных РТМ опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах миометрия ($p = 0,035$). Пятилетняя общая выживаемость больных РТМ в зависимости от наличия опухолевых эмболов различалась недостоверно, в то время как 10-летняя имела достоверные различия ($p = 0,013$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных РТМ составила $59,3 \pm 9,4$ и $75,7 \pm 3,3\%$ соответственно ($p = 0,049$).

По результатам нашего исследования выявлена тенденция к снижению выживаемости больных РТМ с метастазами в яичниках. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при наличии метастазов в яичниках составила $68,6 \pm 16,8\%$, в отсутствие метастазов — $81,8 \pm 2,5\%$ ($p = 0,35$).

Регионарные лимфогенные метастазы, по нашим данным, являются одним из наиболее значимых факторов неблагоприятного прогноза, статистически достоверно влияющим на выживаемость больных. Четверть больных РТМ с метастазами в регионарных лимфатических узлах умерли от прогрессирования болезни в сроки до 20 мес, половина — в сроки до 44,5 мес. Пятилетняя общая выживаемость больных РТМ с метастазами в регионарных лимфатических узлах и без них составила $47,6 \pm 11,7$ и $82,0 \pm 6,3\%$ ($p = 0,0018$), 5-летняя безрецидивная выживаемость — $41,3 \pm 12,1$ и $80,9 \pm 6,9\%$ ($p = 0,01$), медиана безрецидивного периода — 30,8 мес.

Диссеминация по брюшине статистически достоверно снижает отдаленные результаты лечения больных РТМ ($p = 0,00005$). Четверть больных этой группы умерли от прогрессирования заболевания в сроки до 9,6 мес. Медиана продолжительности жизни больных этой группы составила всего 21,6 мес, тогда как в группе больных без диссеминации по брюшине не была достигнута. Пятилетняя общая выживаемость больных РТМ при наличии опухолевой диссеминации по брюшине и без нее составила $28,7 \pm 17,0$ и $77,6 \pm 2,6\%$ ($p = 0,0025$), 5-летняя безрецидивная выживаемость — $24,3 \pm 16,8$ и $75,4 \pm 3,2\%$ ($p = 0,00016$), медиана безрецидивного периода — 12,5 мес.

Выявлены статистически достоверные различия в выживаемости больных РТМ в зависимости от размеров первичной опухоли. При первичных опухолях более 4 см 5-летняя безрецидивная выживаемость больных составила $61,4 \pm 5,2\%$, при опухолях менее 4 см — $78,9 \pm 3,8\%$ ($p = 0,018$).

Установлена тенденция улучшения 10-летней общей выживаемости больных с опухолями, содержащими рецепторы прогестерона, и ухудшения 5-летней общей

выживаемости больных с опухолями, не содержащими рецепторы эстрогенов и прогестерона ($p = 0,25$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных РТМ в зависимости от рецепторного статуса опухоли не различалась и составила в группе больных с рецепторотрицательными опухолями $54,3 \pm 11,0\%$, с опухолями, содержащими только рецепторы прогестерона, — $69,8 \pm 12,6\%$, с опухолями, содержащими только рецепторы эстрогенов, — $65,4 \pm 12,9\%$, с рецептороположительными опухолями — $68,5 \pm 8,1\%$.

Проведенный анализ показал статистически достоверные различия в отдаленных результатах лечения больных РТМ в зависимости от наличия опухолевых клеток в смывах из брюшной полости ($p = 0,0001$). Так, в отсутствие опухолевых клеток в смывах медиана продолжительности жизни больных не достигнута, а при наличии опухолевых клеток составила 26,7 мес. Пятилетняя общая выживаемость оказалась равной $77,4 \pm 2,6$ и $30,5 \pm 15,0\%$ соответственно ($p = 0,00001$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных РТМ составила в отсутствие опухолевых клеток в смывах $84,1 \pm 2,7\%$, при наличии опухолевых клеток в смывах — $26,5 \pm 15,7\%$ ($p = 0,00012$), медиана безрецидивного периода — 19,7 мес.

Таким образом, факторами неблагоприятного прогноза, статистически достоверно влияющими на отдаленные результаты лечения больных РТМ I—III клинических стадий, являются стадия, возраст, глубина инвазии миометрия, степень дифференцировки и размер опухоли, наличие опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах миометрия, опухолевых клеток в смывах из брюшной полости, диссеминации, лимфогенных метастазов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — Л.: Медицина, 1989. — С. 275—340.
2. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). — М., 2001. — 296 с.
3. Cohn D. E., Horowitz N. S., Mutch D. G. et al. Should the presence of lymphovascular space involvement be used to assign patients to adjuvant therapy following hysterectomy for unstaged endometrial cancer? // *Gynecol. Oncol.* — 2002. — Vol. 87. — P. 243—246.
4. Creasman W. T., Morrow C. P., Bundy B. N. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer // *Cancer.* — 1987. — Vol. 60, N 8. — P. 2035—2041.
5. Lurain J. R. Uterine cancer / Berek J., Adashi E., Hillard P. (eds.). *Novak's Gynecology.* — 12th ed. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. — P. 1057—1092.
6. Mizuuchi H., Nasim S., Kudo R. Clinical implications of K-ras mutations in malignant epithelial tumors of the endometrium // *Cancer Res.* — 1992. — Vol. 52, N 10. — P. 2777—2781.

Поступила 01.08.2006

A. V. Nalbandyan, V. V. Kuznetsov, V. M. Nechushkina
PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER
Research Institute of Clinical Oncology,
N. N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Prognosis and survival in patients with endometrial cancer depend mainly on disease stage as determined by intraoperative findings and histology study. Poor prognosis factors statistically significantly influencing follow-up outcomes in clinical stage I—III endometrial cancer include disease stage, patient age, depth of myometrial invasion, degree of tumor differentiation, the presence of myometrial blood and lymph vascular involvement, positive abdominal lavage, tumor size, the presence of metastatic disease, lymphogenic metastasis. Lymph node involvement is the most important factor of prognosis in early endometrial cancer.

Key words: endometrial cancer, prognostic factors, lymphogenic metastasis, follow-up outcomes of treatment, overall survival, disease-free survival.
