

А. В. Налбандян, В. В. Кузнецов, В. М. Нечушкина
**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ
С МЕТАСТАЗАМИ В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ**
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. Метастазы в лимфатических узлах — наиболее важный прогностический фактор при раке тела матки ранних стадий. 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 диссеминации, лимфогенных метастазов, опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах миометрия, а также опухолевых клеток в смывах из брюшной полости.**

Ключевые слова: рак тела матки, расширенные операции, лимфогенные метастазы, прогноз, выживаемость.

За последние 20 лет во всем мире отмечается отчетливая тенденция к увеличению частоты гормонально-зависимых опухолей, в том числе рака тела матки (РТМ) [6].

В мире РТМ занимает 4-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями и 7-е место в структуре смертности. Это самая частая злокачественная опухоль женских половых органов [6]. Заболеваемость РТМ в России неуклонно растет. В настоящее время она составляет 13,3 на 100 000 женщин [1; 3]. За период с 1995 по 2000 г. прирост стандартизованной заболеваемости РТМ составил 24,2% [2]. РТМ в основном встречается у женщин в пре- и постменопаузе (75% больных). Однако в последние годы заметна тенденция омоложения больных этой патологией.

Риск лимфогенного метастазирования РТМ определяется в первую очередь степенью дифференцировки опухоли и глубиной инвазии миометрия [4; 5]. Метастазы в лимфатических узлах — наиболее важный прогностический фактор при РТМ ранних стадий. При **I клинической** стадии метастазы в тазовых лимфатических узлах выявляют у 10% больных, в парааортальных — у 6% [7]. Наличие метастазов в лимфатических узлах повышает риск прогрессирования РТМ в 6 раз. По данным J. R. Lurain, прогрессирование отмечается у 48% больных с метастазами в лимфатических узлах, в том числе у 45% больных с метастазами в тазовых и у 64% больных с метастазами в парааортальных лимфатических узлах, и только у 8% больных без метастазов [7]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных РТМ составляет 54% при наличии метастазов в лимфатических узлах и 90% в их отсутствие. По данным Онкогинекологической исследовательской груп-

пы (1999 г.), важнейшим прогностическим фактором при РТМ является наличие или отсутствие метастазов в парааортальных и паракавадных лимфатических узлах.

Лимфогенное метастазирование — первый этап диссеминации РТМ [8]. Лимфа от тела матки оттекает преимущественно в наружные подвздошные лимфатические узлы. От дна матки лимфа по ходу яичниковых сосудов может оттекать непосредственно в парааортальные лимфатические узлы. Предполагается, что лимфа от тела матки может оттекать напрямую в парааортальные лимфатические узлы по коллекторам, идущим в составе собственных связок яичников [8; 10]. При аутопсии показано, что у 18% умерших от РТМ поражены парааортальные лимфатические узлы в отсутствие поражения тазовых [9]. Однако, по данным клинических наблюдений, изолированное поражение парааортальных лимфатических узлов встречается лишь в 1—6% наблюдений [10].

Как отмечалось выше, риск лимфогенной диссеминации при РТМ определяется в первую очередь степенью дифференцировки опухоли и глубиной инвазии миометрия [4; 5]. Кроме того, он зависит от размеров опухоли и распространения на шейку матки. По данным W. T. Creasman с соавт., при РТМ **I клинической** стадии метастазы в лимфатических узлах выявляют у 3% больных с высокодифференцированными, у 9% больных с умереннодифференцированными и у 18% больных с низкодифференцированными опухолями. При инвазии менее половины толщины миометрия метастазы в лимфатических узлах наблюдаются у 5% больных, при более глубокой инвазии — у 20%. При высоко- и умереннодифференцированных опухолях с инвазией менее половины толщины миометрия метастазы в подвздошных лимфатических узлах определяются менее чем у 5% больных. При высоко- и умереннодифференцированных опухо-

лях с более глубокой инвазией, а также при низкодифференцированных опухолях с инвазией менее половины толщины миометрия они наблюдаются приблизительно у 15% больных. При распространении опухоли за пределы матки частота метастазов в подвздошных лимфатических узлах составляет 32%, в парааортальных — 20%, при наличии опухолевых клеток в смывах из брюшной полости — 25 и 19% соответственно [5].

В наше исследование включено 95 больных РТМ IA—III стадий в возрасте 30—89 лет, которым в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН за период с 1995 по 2005 г. в плане комбинированного лечения на первом этапе выполнена расширенная экстирпация матки с придатками. Отдаленные результаты лечения прослежены у 89 больных. Шесть пациенток выбыли из-под наблюдения. Диагноз у всех пациенток установлен впервые на основании результатов гистологического исследования. Средний возраст пациенток составил $60,4 \pm 0,5$ года.

Мы отметили значительное ухудшение отдаленных результатов лечения больных РТМ с метастазами в регионарных лимфатических узлах таза. В связи с этим нами проанализированы прогностические факторы, свойственные этой группе больных.

Нами изучены отдаленные результаты лечения больных РТМ в зависимости от распространенности опухоли. Три больные РТМ T1aN0M0 живы в течение 21; 25 и 131 мес без признаков рецидива заболевания. Из 2 пациенток РТМ T1aN1M0 1 больная умерла через 33,8 мес после окончания лечения от прогрессирования заболевания, вторая жива в течение 41,9 мес. При опухолях T1bN0M0 (30 больных) 1-летняя общая выживаемость составила $96,3 \pm 3,6\%$, 3-летняя — $96,3 \pm 3,6\%$, 5-летняя — $86,7 \pm 9,7\%$. У 5 больных с опухолями T1bN1M0 эти показатели составили $80,0 \pm 18,0$; $80,0 \pm 18,0$ и $40,0 \pm 29,7\%$ соответственно. При сравнении 5-летней общей выживаемости больных РТМ T1bN0M0 и T1bN1M0 получены статистически достоверные различия ($p = 0,02$). Наличие регионарных метастазов снижало выживаемость больных практически в 2 раза. При опухолях T1cN0M0 5-летняя общая выживаемость составила 100,0%. При РТМ T1cN1M0 2 пациентки умерли через 23,4 и 46,2 мес от прогрессирования заболевания и еще 2 живы в течение 3,0 и 133,4 мес.

При опухолях T2aN0M0 (12 больных) 1-летняя общая выживаемость составила $91,7 \pm 8,0\%$, 3-летняя — $83,3 \pm 0,8\%$, 5-летняя — $66,7 \pm 17,0\%$. При РТМ T2aN1M0 1 больная умерла через 96,2 мес от прогрессирования заболевания, еще 1 больная жива в течение 110,9 мес. При опухолях T2bN0M0 1-летняя общая выживаемость составила $85,7 \pm 13,2\%$, 3-летняя — $68,6 \pm 8,6\%$, 5-летняя — $68,6 \pm 8,6\%$. При РТМ T2bN1M0 эти показатели составили $75,2 \pm 22,0$; $50,0 \pm 25,0\%$ и $50,0 \pm 25,0\%$ соответственно.

Из 3 больных РТМ T3aN0M0 1 пациентка жива 27 мес, 2 умерли через 22 и 24 мес от прогрессирования заболевания. У 6 больных РТМ T3aN1M0 медиана продолжительности жизни составила 34,5 мес, 1-летняя общая вы-

живаемость — $83,3 \pm 15,2\%$, 3- и 5-летняя — $44,4 \pm 22,0\%$. Из 2 больных РТМ T3bN0M0 1 больная умерла через 14 мес от прогрессирования болезни, другая жива в течение 4 мес.

При сравнении 5-летней безрецидивной выживаемости установлено, что 5-летняя безрецидивная выживаемость при РТМ T1N0M0 равна $80,6 \pm 2,4\%$, T1N1M0 — $27,6 \pm 19,5\%$ ($p = 0,03$). В связи с небольшим количеством пациенток с опухолями T2 и T3b сравнение безрецидивной выживаемости в этих группах не проводили. При опухолях T3aN0M0 5-летняя безрецидивная выживаемость больных РТМ составила $36,4 \pm 28,7\%$, при T3aN1M0 — $39,8 \pm 25,8\%$. У больных РТМ I стадии общая 5-летняя выживаемость была в 2 раза выше, чем при III стадии ($p = 0,0001$).

У больных разного возраста частота выявления регионарных лимфогенных метастазов оказалась одинаковой и составила у больных до 60 лет 28,8%, у больных 60—69 лет — 26,1%, у больных 70 лет и старше — 28,6%.

При I патогенетическом варианте РТМ частота регионарных лимфогенных метастазов оказалась вдвое меньше (25,6%) по сравнению со II патогенетическим вариантом (57,1%) ($p = 0,07$).

Статистически значимо различалась частота метастазов в регионарных лимфатических узлах у больных РТМ в зависимости от гистологического строения опухоли ($p = 0,03$). Реже всего они наблюдались при аденокарциноме эндометрия (17,3%). При аденокарциноме эндометрия с плоскоклеточной метаплазией метастазы выявлены у 38,5% больных, при смешанном раке — у 25,0%, при светлоклеточном — у 71,4%.

При высокодифференцированных опухолях лимфогенные метастазы наблюдались у 40,7% больных, при умереннодифференцированных — у 18,2%, при низкодифференцированных — у 20,0%, при опухолях разной степени дифференцировки — у 28,0%. Полученные различия статистически не достоверны ($p = 0,65$).

При прорастании опухоли менее половины толщины миометрия метастазы в регионарных лимфатических узлах таза обнаружены у 16,3% больных, при прорастании более половины толщины миометрия — у 47,6%. При распространении опухоли до серозной оболочки матки метастазы наблюдались у 36,4% больных. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов отмечено также у 1 пациентки с врастанием опухоли в серозную оболочку матки. Таким образом, частота регионарных лимфогенных метастазов у больных РТМ статистически достоверно повышалась при увеличении глубины инвазии миометрия ($p = 0,02$ при сравнении групп с инвазией до половины толщины миометрия и более).

Частота метастазов в регионарных лимфатических узлах у больных РТМ без перехода на шейку матки составила 24,5%, при переходе на слизистую цервикального канала — 15,8%, при врастании опухоли в строуму шейки матки — 52,9% ($p = 0,02$ при сравнении группы без пере-

хода на шейку матки и группы с инвазией стромы шейки матки).

По нашим данным, прогностически крайне неблагоприятным является наличие опухолевых эмболов в лимфатических и кровеносных сосудах миометрия. При их наличии регионарные лимфогенные метастазы выявлены у 73,3% пациенток РТМ, в отсутствие — только у 18,9%, что почти в 4 раза реже ($p = 0,00001$).

Из 3 больных РТМ с метастазами опухоли в яичниках метастазы в регионарных лимфатических узлах обнаружены у 2 (66,7%). В отсутствие поражения яичников лимфогенные метастазы наблюдались у 27,1% больных.

Если размеры первичной опухоли были менее 4 см, метастазы в регионарных лимфатических узлах возникли у 10,5% пациенток, если более 4 см — у 29,7%. Отмечена тенденция увеличения частоты лимфогенных метастазов при увеличении размеров первичной опухоли в матке.

У больных РТМ при отсутствии рецепторов эстрогенов в опухоли частота выявления регионарных метастазов была несколько выше (6/46,2%), чем у больных с наличием таковых (4/25%), вместе с тем выявленные различия статистически недостоверны ($p = 0,19$).

В отсутствие рецепторов прогестерона в опухоли частота выявления регионарных метастазов была статистически достоверно выше (61,5%), чем при наличии таковых (18,7%) ($p = 0,01$).

Из 80 пациенток РТМ, у которых отсутствовали опухолевые клетки в смывах из брюшной полости, метастазы в регионарных лимфатических узлах выявлены только у 20 (25,0%). При наличии опухолевых клеток в смывах они обнаружены у 71,4% больных ($p = 0,005$).

Таким образом, у больных РТМ с регионарными лимфогенными метастазами часто выявляются опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах, опухолевые клетки в смывах из брюшной полости, распространение опухоли на строму шейки матки, инвазия более половины толщины миометрия, светлоклеточный рак, II патогенетический вариант РТМ, метастазы в яичниках и отсутствуют рецепторы прогестерона в опухоли.

По нашим данным, у больных РТМ с метастазами в регионарных лимфатических узлах таза чаще всего со-

четаются следующие прогностически неблагоприятные факторы: опухолевые эмболы в лимфатических и кровеносных сосудах миометрия и глубина инвазии более половины толщины миометрия. Частота этого сочетания у больных с регионарными лимфогенными метастазами составила 34,6%, в отсутствие лимфогенных метастазов — 2,9%, что почти в 12 раз меньше.

Показаниями к выполнению расширенной экстирпации матки с придатками при РТМ, по нашим данным, служат факторы, статистически достоверно влияющие на частоту лимфогенного метастазирования. Это инвазия опухолью более половины толщины миометрия, переход опухоли на шейку матки, низкая степень дифференцировки, светлоклеточный рак, размеры первичной опухоли более 4 см.

ЛИТЕРАТУРА

1. Двойрин В. В., Аксель Е. М., Трапезников Н. Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ. — М., 1998. — 263 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 1999 г. (заболеваемость и смертность). — М., 2000. — 262 с.
3. Трапезников Н. Н., Аксель А. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). — М., 2001.
4. Boronow R. C., Morrow C. P., Creasman W. T. Surgical staging in endometrial cancer: clinical pathologic findings of a prospective study // *Obstet. Gynecol.* — 1984. — Vol. 63, N 6. — P. 825—832.
5. Creasman W. T., Morrow C. P., Bundy B. N. Surgical pathological spread patterns of endometrial cancer // *Cancer.* — 1987. — Vol. 60, N 8. — P. 2035—2041.
6. Landis S. H., Murray T., Bolden S. Cancer statistics // *C. A. Cancer J. Clin.* — 1998. — Vol. 48, N 1. — P. 6—29.
7. Lurain J. R. Uterine cancer / Berek J., Adashi E., Hillard P. (eds.). *Novak's Gynecology.* — 12th ed. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. — P. 1057—1092.
8. Orr Y. W., Holloway R. W., Orr P. F. Surgical staging of uterine cancer // *Gynecol. Oncol.* — 1991. — Vol. 42. — P. 209—216.
9. Wolfson A. H., Sightler S. E., Markoe A. M. et al. The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of endometrium // *Gynecol. Oncol.* — 1992. — Vol. 45. — P. 142—146.
10. Zaino R. J., Kurman R. J., Diana K. L. et al. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histological grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system: A Gynecologic Oncology Group Study // *Cancer.* — 1995. — Vol. 75. — P. 81—86.

Поступила 01.08.2006

A. V. Nalbandyan, V. V. Kuznetsov, V. M. Nechushkina

**FOLLOW-UP TREATMENT RESULTS IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL
CARCINOMA AND REGIONAL LYMPH NODE INVOLVEMENT**

Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

The prognosis and survival in endometrial cancer depend to a much degree on disease stage as determined by intraoperative findings and histology study. Lymph node involvement is the most important prognostic factor in early endometrial cancer. 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, tumor size, the presence of dissemination, lymphogenic metastasis, myometrial blood and lymph vascular involvement, positive abdominal lavage.

Key words: endometrial cancer, extended surgery, lymphogenic metastases, prognosis, survival.
