

РАК ЭНДОМЕТРИЯ I СТАДИИ: РЕЦИДИВЫ И МЕТАСТАЗЫ

ЛИТВИНОВА Т.М.

*ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии
и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», г.Минск*

Резюме. Автор проанализировала 113 больных раком эндометрия I стадии, у которых после проведения различных видов противоопухолевой терапии возникли рецидивы и метастазы.

Обнаружено, что прогрессирование рака у 86,6% пациенток имеет место в первые 3 года наблюдения. Метастазирование чаще всего возникает в виде очагов в одном органе (48,2%), в нескольких органах (22,1%), в виде рецидивов (21,2%) и метастазов в лимфатических узлах (14,2%). Среди органных метастазов преобладают метастазы в культе влагалища (26,8%), по брюшине (8,8%), в костях (8,0%) и в легких (6,2%).

Установлено, что локализация метастазов зависит от наличия инвазии рака в миометрии и от его расположения в полости матки.

Ключевые слова: рак эндометрия, противоопухолевая терапия.

Abstract. One hundred and thirteen patients with stage I endometrial cancer with recurrences and metastases after anticancer therapy have been analyzed.

It has been found that disease progression is observed in the first 3 years of the follow-up in 86,6% of patients. Endometrial cancer typically recurs in one site (48,2%), in some sites (22,1%), as recurrences (21,2%) and metastases in lymphatic nodes (14,2%). Most often metastases are seen in vaginal stump (26,8%), peritoneum (8,8%), bones (8,0%) and lungs (6,2%).

The site of metastases depends on myometrium invasion by the tumor and its localization in the uterus cavity.

Рак эндометрия (РЭ) в последние 10 лет устойчиво стал занимать 4-е ранговое место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями у женщин России и Беларуси [8, 9].

В связи с относительно благоприятным течением РЭ I стадии у большинства больных эффективность лечения его достаточно высока: показатель 5-летней выживаемости составляет от 82 до 95,7% [1, 6].

Неудачи в лечении I стадии РЭ многие

авторы связывают с наличием факторов неблагоприятного прогноза, из-за которых резко снижается 5-летняя выживаемость. Изучение особенностей опухоли, расположенной в матке, позволило установить, что эффективность ее лечения зависит в первую очередь от гистологической структуры, степени ее дифференцировки и уровня инвазии в миометрий [11, 12].

Благодаря анализу гистотипов РЭ было обнаружено, что такие редкие формы, как светлоклеточная карцинома и серозный папиллярный рак плохо поддаются хирургическому и комбинированному лечению в начальных стадиях, в результате чего снижается 5-летняя выживаемость больных I стадии [11, 12, 13, 14, 15].

Эффективность лечения РЭ тесно связана с инвазией опухоли в миометрий, что подтверждают результаты хирургического вмешательства. Так, 5-летняя выживаемость больных IA стадии после операции равна 95%, IB – 89,5%, IC – 65% [6]. Включение в план терапии IB и IC стадий в послеоперационном периоде эндовагинального облучения в дозе 21-50 Гр приводит к повышению 5-летней выживаемости до 88%-95% [14, 18].

Применение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в послеоперационном периоде в дозах 40-46 Гр на область малого таза позволяет снизить число рецидивов с 6,9 до 1,9% [10].

Использование предоперационной высокодозной контактной лучевой терапии (КЛТ) и послеоперационной ДЛТ, по данным Е.Е. Вишневской и Н.И. Океановой, способствует повышению 5-летней выживаемости при IA стадии до – 98,3%, при IB – до 92,1% и при IC – до 96,3%. При этом процент рецидивов снижается до 0,9% [5, 7].

В доступной литературе крайне редко встречается общая характеристика метастазов и рецидивов у больных РЭ с начальным опухолевым процессом, нет данных об органных и лимфогенных метастазах при IA, IB и IC стадиях, не оценена значимость гистотипа и степени дифференцировки карциномы, а также локализации рака в полости матки.

Знание этой информации может помочь для разработки новых технологий лечения больных РЭ I стадии, способствующих предотвращению рецидивов и метастазов.

Цель работы - изучить общую характеристику метастазов и рецидивов у больных РЭ I стадии и определить роль таких параметров, как уровень инвазии в миометрий, гистотип и степень дифференцировки, локализация карциномы в полости матки, в прогрессировании злокачественного процесса после лечения.

Методы

Материалом для ретроспективного анализа послужили истории болезни и амбулаторные карта 113 больных РЭ I стадии, которые лечились в ГУ НИИ ОМР им. Н.Н.Александрова с 1997 по 2004 годы.

Наличие метастазов и рецидивов было подтверждено морфологическим, рентгенологическим, эхоскопическим и клиническим методами.

До начала лечения по поводу РЭ I стадии возраст женщин варьировал от 38 до 84 лет, составляя в среднем 58,6 лет. Пациенток молодого возраста было 12 (10,6%), среднего – 16 (40,7%), пожилого 54 (47,8%) и старческого – 1 (0,9%).

В анализируемой группе общее количество больных РЭ IA стадией было 8 (7,1%), IB – 82 (71,65), IC – 23 (20,3%).

Распределение пациенток в исследуемой группе по стадиям в зависимости от гистологической структуры опухоли представлено в таблице 1.

В исследуемой группе эндометриоидная аденокарцинома имела место у 104 (92,0%)

Таблица 1

Взаимосвязь гистотипа РЭ со стадией

Гистологическая структура опухоли	Стадия РЭ							
	IA		IB		IC		Всего	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Эндометриоидная секреторная аденокарцинома, в том числе:								
высокодифференцированная	7	6,2	72	63,7	21	18,6	100	88,5
умереннодифференцированная	1	0,9	28	24,8	10	5,3	35	31,0
низкодифференцированная	-	-	30	26,4	5	8,9	40	35,4
Аденосквамозная аденокарцинома	6	5,3	14	12,4	6	4,4	25	22,1
Аденосквамозная аденокарцинома	-	-	3	2,7	1	0,9	4	3,5
Светлоклеточная карцинома	-	-	6	5,3	1	0,9	7	6,2
Серозный папиллярный рак	1	0,9	1	0,9	-	-	2	1,8

больных РЭ. У 9 (8,0%) были редкие неэндометриоидные типы карциномы: у 7 (6,2%) – светлоклеточная карцинома и у 2 (1,85) – серозный папиллярный рак. Эндометриоидная секреторная аденокарцинома различной степени дифференцировки наиболее часто встречалась в исследуемой группе (100 (88,5%)). Высокодифференцированная опухоль была у 35 (31,0%) пациенток, умереннодифференцированная — у 40 (35,4%), низкодифференцированная – у 25 (22,1%). Эндометриоидная аденокарцинома со сквамозной дифференцировкой диагностирована у 4 (3,5%) пациенток. Число больных с наиболее агрессивной структурой опухоли составило 34 (30,1%).

Лечение больных РЭ, у которых в дальнейшем возникли рецидивы и метастазы, было различным. Операция в объеме экстирпации матки с придатками в самостоятельном варианте выполнена 10 (8,8%) пациенткам. У 100 (88,5%) больных хирургическое лечение сочеталось с лучевой терапией. ДЛТ в послеоперационном периоде была проведена на область

малого таза в дозах 30-40 Гр 37(32,5%) женщинам; предоперационный сеанс КЛТ – 8(7,1%), предоперационная КЛТ и ДЛТ – 55 (48,7%) больным. У 3 (2,7%) пациенток комбинированное лечение было дополнено адьювантной полихимиотерапией и гормонотерапией.

Результаты и их обсуждение

В табл. 2 представлены рецидивы, одиночные и множественные метастазы, а также сочетание метастазов и рецидивов, которые появились у пациенток исследуемой группы в зависимости от стадии РЭ (IA, IB, IC).

Из 16 (4,2%) больных I стадии с метастазами в лимфатических узлах у 14 (87,5%) была IB стадия рака и у 2 (12,5%) – IC. При IA стадии РЭ метастазов в лимфатических узлах не возникло. Максимальное количество метастазов диагностировано в парааортальных лимфатических узлах (9 из 10 больных – 90%) после лечения больных РЭ IB стадии. Метастазы в подвздошных лимфатических узлах были при IB стадии у 2 (2,5%) больных. В дру-

Таблица 2

РЭ IA, IB, IC стадий и локализация метастазов

Стадия РЭ	Локализация опухолевого очага, число больных															
	Лимфатические узлы						Органы						Рецидивы		Множественные	
	паховые	обтураторные	подвздошные	парааортальные	подмышечные	подключичные	легкие	кост и	культи влагалища	брюшина и большой сальник	головной мозг	пушок	купол культи влагалища	параметрий	метастазы	метастазы + рецидивы
IA (%)									4				1	2		1
									50				12,5	25		12,5
IB (%)	1	1	2	9		1	4	7	13	5	1	2	11	8	10	7
	1,2	1,2	2,5	11,0		1,2	4,9	8,5	15,8	6,1	1,2	2,5	13,4	9,8	12,2	8,5
IC (%)				1	1		3	2	6	1			1	1	6	1
				4,35	4,35		13,0	8,7	26,1	4,35			4,35	4,35	26,1	4,35
I (%)	1	1	2	10	1	1	7	9	19	10	1	2	13	11	16	9
	0,9	0,9	1,8	8,8	0,9	0,9	6,2	8,0	26,8	8,8	0,9	1,8	11,5	9,7	14,1	8,0
Всего	16-14,2%						48-48,2%						24-21,2%		25-22,1%	

Таблица 3

Сроки возникновения рецидивов и метастазов

Стадия	Общее к-во больных	Сроки в месяцах									
		≤12	13-24	25-36	37-48	49-60	61-72	73-84	85-96	97-108	109-120
IA	Абс.ч.	5	1	2							
	%	4,4	0,9	1,8							
IB	Абс.ч.	36	14	18	7	2	1	-	2	-	2
	%	31,8	12,4	15,9	6,2	1,8	0,9		1,8		1,8
IC	Абс.ч.	12	6	4				1			
	%	10,6	5,3	3,5				0,9			
I	Абс.ч.	53	21	24	7	2	1	1	2		2
	%	46,8	18,6	21,2	6,2	1,8	0,9	0,9	1,8		1,8

гих группах лимфатических узлов при I стадии РЭ метастазы возникали крайне редко.

Вопрос о том, какие лимфатические узлы, подвздошные или парааортальные, являются регионарными для РЭ, до настоящего времени дискутируется. В классических работах Я.В.Бохмана (1972) приведены доказательства, что первым этапом метастазирования РЭ являются подвздошные лимфатические узлы. Им изучена связь между степенью инвазии рака в миометрий и количеством подвздошных лимфатических узлов с наличием метастазов у 212 больных. При отсутствии инвазии (IA стадия) метастазы найдены у 1 (4,5%) из 22 пациенток, при инвазии до 1/2 миометрия (IB стадия) – у 6 (5,2%) из 116 и при инвазии более половины миометрия (IC стадия) – у 30 из 74 (40,5%). Аналогичных работ по взаимосвязи между уровнем инвазии и наличием метастазов в парааортальных лимфатических узлах нет. Появление метастазов у 10 (62,5%) пациенток в парааортальных лимфатических узлах и только у 2 (12,5%) — в подвздошных после завершения лечения больных I стадией РЭ не позволяет исключить поясничные лимфатические узлы как первый этап метастазирования I стадии.

После лечения IA стадии появились метастазы по брюшине с развитием асцита (4 (50,6%)) и рецидивы в куполе культы влагалища и в параметральной клетчатке (2 (15%)).

После лечения IB стадии наибольшее количество внутриорганных метастазов воз-

никло в культе влагалища (13(15,6%)), в костях (7(8,5%)) и по брюшине (5(6,1%)). Реже развивался вторичный опухолевый процесс в легких (4 (4,9%)), в пупке (2 (2,5%)), в головном мозге (1 (1,2%)). Рецидивы при IB стадии чаще возникали в куполе культы влагалища (11 (13,4%)), реже — в параметральной клетчатке (8 (9,8%)). Наиболее характерно для этой стадии развитие множественных метастазов (17 (20,7%)), когда одновременно злокачественный процесс локализуется в легких, печени, по брюшине и в культе влагалища.

При IC стадии РЭ метастазы возникали в культе влагалища (6 (26,1%)), в легких (3 (13,0%)) и в нескольких органах одновременно (6 (26,1%)).

В целом для I стадии РЭ наиболее характерны отдаленные внутриорганные метастазы в культе влагалища (19 (16,8%)), по брюшине (10 (8,8%)), в костях (9 (8,0%)) и в легких (7 (6,2%)). Рецидивы с одинаковой частотой возникали как в куполе культы влагалища (13 (11,5%)), так и в параметральной клетчатке (11(9,9%)). Множественные метастазы диагностированы одновременно в нескольких органах у 16 (14,1%) пациенток, а их сочетание с рецидивами – у 9 (8,0%).

Изучение сроков возникновения метастазов и рецидивов позволило установить, что при IA стадии они в 62,5% случаев появлялись в течение первого года наблюдения, при IB – в 43,9%, при IC – в 52,2%. Основное количество (98 (86,7%)) метастазов и рецидивов при I ста-

дии РЭ возникали в течение первых трех лет после завершения лечения, что свидетельствует о необходимости более тщательного контроля за больными именно в эти сроки (табл. 3).

При IA стадии РЭ из 7 больных, имеющих неблагоприятный гистотип опухоли (эндометриоидная секреторная низкодифференцированная аденокарцинома и серозный папиллярный рак) у 3 (2,6%) были метастазы по брюшине с развитием канцероматоза и асцита и у одной (0,9%) — рецидив в параметральной клетчатке и в парааортальных лимфатических узлах. При серозном раке (1 (0,9%)) метастазы выявлены в большом сальнике и по брюшине. При высокодифференцированной секреторной аденокарциноме у 1(0,9%) больной через 11 месяцев после завершения лечения возникли метастазы по брюшине с развитием канцероматоза и асцита.

При IB стадии эндометриоидного секреторного РЭ отмечена некоторая особенность процессов метастазирования в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Для высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномы характерны рецидивы (11 (39,3%) и (13 (43,3%)), метастазы в лимфатических узлах (6 (10,7%) и (6 (20,0%) чаще всего в парааортальных и метастазы во влагалище (4(14,3%) и (6(20,0%)). Метастазы в других органах при этих двух гистотипах РЭ встречаются крайне редко. Следует отметить, что количество метастазов и рецидивов преобладает при умереннодифференцированной эндометриоидной секреторной аденокарциноме.

Для низкодифференцированной секре-

торной аденокарциномы характерен особый вид метастазирования – интратубулярный, когда раковые клетки, поступая через трубы в брюшную полость, имплантируются по брюшине, что приводит к развитию канцероматоза и асцита. При этом гистотипе опухоли метастазы по брюшине появились у 6 (42,8%), а в лимфатических узлах (в надключичных и парааортальных) у 3 (21,4%). Возникновение множественных метастазов отмечено также у 3 (21,4%) женщин.

При аденосквамозной карциноме встречались метастазы только в лимфатических узлах (3 (100%).

Для светлоклеточной карциномы (IV стадия) было характерно метастазирование в различные органы (кости, большой сальник, парааортальные лимфатические узлы, в культуру влагалища), т.е. для нее специфична полиорганность.

При поражении опухолью более половины миометрия (IC стадия) только при умереннодифференцированной секреторной аденокарциноме возникали метастазы в культе влагалища (6 (60,0%)). РЭ, имеющий другие степени дифференцировки, метастазировал в кости, легкие, лимфатические узлы, по брюшине, а также в несколько органов одновременно. Особенностью метастазирования IC стадии всех степеней дифференцировки опухоли явилось минимальное количество появления рецидивов (2 (8,7%)).

Локализация опухоли в матке изучена у 80 больных с рецидивами и метастазами. В таблице 4 представлено расположение рака в

Таблица 4

Локализация первичной опухоли в полости матки

Стадия	Число больных	Распределение опухоли в полости матки					
		Дно матки	Передняя стенка	Задняя стенка	Боковая стенка	Вся полость	Нет опухоли
IA	Абс.ч.	4		1		2	1
	%	5		1,3		2,5	1,3
IB	Абс.ч.	27	1	6	4	16	
	%	33,8	1,3	7,5	5	20	
IC	Абс.ч.	7	2	1	1	7	
	%	8,8	2,5	1,3	1,3	8,8	
Всего	Абс.ч.	38	3	8	5	25	1
	%	47,5	3,8	10,0	6,2	31,3	1,2

полости матки в зависимости от стадии злокачественного процесса.

Наиболее часто карцинома локализовалась в дне полости матки (38(47,5%), реже занимала всю полость (25(31,3%)) и в единичных случаях первичный опухолевый процесс располагался по передней (3 (3,8%)), задней (8 (8,0%)) и боковых (5 (6,2%)) стенках.

При локализации РЭ в дне матки рецидивы появились у 8 (21,1%) женщин, множественные метастазы – у 12 (31,6%), метастазы в культе влагалища и в лимфатических узлах у 5 (13,2%), по брюшине – у 4 (10,5%), в легких – у 2 (5,3%) и у 1(2,6%) – в костях.

У тех больных, у которых РЭ занимал всю полость матки, метастазы в культе влагалища возникли в 7 (28,0%) случаях, в костях — в 3 (12,0%), в лимфатических узлах – в 2 (8,0%), в легких – у 1 (4,0%). Множественные метастазы появились у 7 (28,0%) женщин.

Следует отметить, что при локализации опухоли в дне матки возникало на 17,1% больше рецидивов и на 10,5% метастазов по брюшине. При поражении злокачественным процессом всей полости появлялось больше метастазов в культе влагалища (на 14,8%).

Выводы

1. Рецидивы и метастазы возникают в 86,6% случаев в течение первых 3-х лет после лечения больных РЭ I стадии.

2. При РЭ I стадии прогрессирование злокачественного процесса проявляется в виде органных метастазов (48,2%), рецидивов (21,2%) и метастазов в лимфатических узлах (14,2%).

3. Особенностью метастазирования РЭ I стадии является многоочаговость поражения (22,1%).

4. Среди органных метастазов преобладают метастазы в культе влагалища (26,8%), по брюшине (8,8%), в костях (8,0%) и в легких (6,2%).

5. Поражение парааортальных лимфатических узлов при РЭ I стадии встречается чаще (8,8%) по сравнению с подвздошными (1,8%).

6. Число рецидивов в куполе культы влагалища после лечения больных РЭ I стадии состав-

ляет 11,5%, в параметральной клетчатке – 9,7%.

7. Локализация метастатического злокачественного процесса зависит от инвазии карциномы в миометрий: при ее отсутствии (IA стадия) возникают только метастазы по брюшине (4 (50%)) и рецидивы (3(37,5%); при инвазии до половины миометрия (IB стадия) метастазы появляются в парааортальных лимфатических узлах (9 (11,0%), в культе влагалища (13 (15,8%)) и рецидивы (19 (23,2%); при инвазии более половины (IC стадия) – в культе влагалища (6 (26,1%)) и в легких (3 (13,0%)).

8. Локализация метастазов зависит от расположения РЭ в полости матки: при поражении дна возникают множественные метастазы, метастазы в культе влагалища, по брюшине, в лимфатических узлах и рецидивы; при поражении опухолью эндометрия всей полости матки – в культе влагалища, в костях и в нескольких органах одновременно.

Литература

1. Баранов С.Б. Современные подходы к назначению послеоперационной лучевой терапии при раке тела матки. Материалы IX Всероссийской конференции онкологов, Санкт-Петербург, 1-3 октября, 2002 г. /Под ред. К.П. Хансона, В.И. Чиссова. – Санкт-Петербург, 2002. – С.199-201.
2. Бокина Л.И. Рецидивы и метастазы рака тела матки (отдаленные результаты лечения и факторы прогноза) // Автореф. дис... канд.мед.наук, Москва, 1998. – 24 с.
3. Бохман Я.В. Метастазы рака матки // Ленинград «Медицина», 1976.- 159 с.
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии // Ленинград «Медицина», 1989.- 463 с.
5. Вишневская Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов // Мн.: Выш. шк. - 2002. – 416 с.
6. Козаченко В., Баринин В. Рак эндометрия – диагностика и лечение. Тезисы 2-го съезда онкологов стран СНГ. Украина, Киев, 23-26 мая 2000 г. – С.1021.
7. Океанова Н.И. Усовершенствование комбинированного лечения больных раком тела матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. - Л., 1985. - 23 с.
8. Поляков С.М., Мощик К.В., Левин Л.Ф. Злокачественные новообразования в Беларуси 1994-2003 / Под ред. к.м.н. Граковича А.А. и проф. Залуцкого И.В. // Минск: БЕЛЦМТ, 2004 – 203 с.
9. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2002 г.

- (заболеваемость и смертность) // М, 2004. – С.50.
10. Aaldes J., Abeler V., Kolstad P. et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. // *Obstet Gynecol.* – 1980. – N 56. – P.419-427.
 11. Abeler V.M., Vergote I.B., Kjørstad K.E. et al. Clear cell carcinoma of the endometrium. Prognosis and metastatic pattern // *Cancer.* – 1996. – Vol.78. – P.1740-1747.
 12. Benedet J.L., Ehlen T.G., Kovacs E. and Ludwig H. Рак тела матки. Факторы прогноза в онкологии. - Минск “БелЦНМИ”, 2000. – С.227-236.
 13. Chadha M., Nanavati P.J., Liu P. et al. Patterns of failure in endometrial carcinoma stage IB grade 3 and IC patients treated with postoperative vaginal vault brachytherapy // *Gynecol Oncol.* - 1999. – Vol. 75, N 1. – P.103-107.
 14. Chao K.S., Jrigsby P.W., Perez C.A. et al. Medically inoperable stage I endometrial carcinoma: a few dilemmas in radiotherapeutic management. // *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* – 1996. – Vol.34, N 1. – P.27-31.
 15. DuBeshter B., Estler K., Altobelli K. et al. High-dose rate brachytherapy for stage I/II papillary serous or clear cell endometrial cancer // *Gynecol Oncol.* - 2004. – Vol. 94, N 2. – P.383-386.
 16. Look K. Stage I-II endometrial adenocarcinoma evolution of therapeutic paradigms: the role of surgery and adjuvant radiation // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2002. – Vol. 12, N 3. – P. 237-249.
 17. Lurain J.R., Rice B.L., Rademaker A.W. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. // *Obstet Gynecol.* – 1991. – N 78. – P.63-69.
 18. Menczer J. Endometrial carcinoma Is routine intensive periodic follow-up of value. // *Eur. J. Gynaec. Oncol.* – 2000. – Vol.21, N 5. – P.461-465.
 19. Straughn J.M., Huh W.K., Kelly F.J. et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging // *Gynecol Oncol.* - 2002. – Vol. 84, N 2. – P.191-193.

*Поступила 13.06.2005 г.
Принята в печать 26.09.2005 г.*

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Гидранович Л.Г. **«Лабораторные занятия по биоорганической химии», учебно-методическое пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ - 2005г., 153 стр.

Баранов А.П., Маркович В.Л., Рогачёв Г.М. **«Физический практикум», учебное пособие,** - Витебск: изд-во ВГМУ - 2005г., 245 стр.

Козлов Л.М., Сиротко В.В., Редненко В.В., Самусенко Е.Л. **«Первая доврачебная помощь», учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ - 2005г., 248 стр.

Konevalova N. Yu., Вуцанова S.V. **«Clinical biochemistry», учебное пособие** - Витебск: изд-во ВГМУ - 2005г., 146 стр.

Жебентяев А.И. **«Тестовые задания с ответами по токсикологической химии», учебное пособие,** - Витебск: изд-во ВГМУ - 2005г., 79 стр.