

# КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ I СТАДИИ

## CLINICAL AND MORPHOLOGICAL RISK FACTORS FOR RECURRENCE OF STAGE I ENDOMETRIAL CANCER

**I. Tripac**  
**V. Stratan**  
**V. Tutuianu**  
**V. Sitnic**  
**A. Dobrovolskaia**  
**A. Misina**

*Summary.* The increase in the incidence of endometrial cancer dictates the need not only for early detection of this disease, but also for proper treatment, taking into account clinical and pathological prognostic factors and patterns of recurrence. According to the current ESMO guidelines for the management of patients with endometrial tumors, treatment tactics are determined by the results of risk stratification. Cell proliferation is an indicator of the degree of tumor aggressiveness, which can be assessed using the percentage of Ki-67-positive nuclei. The expression of the Ki-67 antigen was determined by immunohistochemical method in endometrial tissue in 100 examined patients with stage I–II EC. The Ki-67 marker is a predictive risk factor for the recurrence of stage 1 endometrial cancer. The expression level of the Ki-67 marker depended on the degree of tumor differentiation and was a predictor of an unfavorable disease prognosis.

*Keywords:* endometrial cancer, atypical endometrial hyperplasia, disease prognosis, recurrences.

**Трипак Ирина Евгеньевна**

Кандидат медицинских наук, Институт Онкологии  
Респ. Молдовы

*i\_iacovlev@yahoo.com*

**Стратан Валентина Георгиевна**

Кандидат биологических наук, Институт  
Онкологии Респ. Молдовы

**Цуцуяну Валерий Григорьевич**

Научный сотрудник, Институт Онкологии Респ.  
Молдовы

**Сытник Виктор Юрьевич**

Научный сотрудник, Институт Онкологии Респ.  
Молдовы

**Добровольская Алена Викторовна**

Ассистент, Молдавский Государственный  
Медицинский и Фармацевтический Университет Респ.

Молдовы имени Н. Тестемицану

**Мишина Анна Евгеньевна**

Доктор медицинских наук, Институт Матери  
и Ребенка Молдовы

*Аннотация.* Абляция эндометрия показана при доброкачественных заболеваниях эндометрия, предраковых состояниях и раке тела матки в ранней стадии (IA) у пациенток в пре- и постменопаузе, у которых выявляется неэффективность, резистентность или противопоказания к гормональной терапии или радикальному хирургическому лечению в связи с тяжелой экстрагенитальной патологией. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать абляцию эндометрия как альтернативу классическим методам лечения у пациенток с атипичской гиперплазией эндометрия и ранними стадиями рака эндометрия.

*Ключевые слова:* рак эндометрия, атипичская гиперплазия эндометрия, прогноз заболевания, рецидивы.

## Введение

Постоянное увеличение заболеваемости РЭ не только в пожилом, но и в молодом возрасте может быть связано с повышением средней продолжительности жизни («старение») населения и уровнем ожирения [6; 7; 21; 22]. Отдаленные результаты лечения больных раком эндометрия I стадии, в частности, остаются не вполне удовлетворительными. До 30% пациенток умирают от прогрессирования заболевания, обусловленного неизлечимостью первичной опухоли, развитием рецидивов и метастазов. В настоящее время еще недостаточно ясны условия возникновения регионарных и отдаленных метастазов и рецидивов забо-

левания при РТМ I–II стадии. Согласно новым модифицированным критериям и рекомендациям ESGO (2015) критериями стратификации больных в группы риска являются: стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии опухоли, наличие перилимфо-васкулярной инвазии. При расчете группы риска учитываются возраст пациентки, стадия заболевания по FIGO, глубина инвазии в миометрий, степень дифференцировки и гистотип опухоли (эндометриодная/неэндометриодная), а также вовлечение в процесс лимфатических сосудов.

Одним из показателей агрессивности опухолевого процесса является клеточная пролиферация, которая

Таблица 1. Группы риска поражения лимфатических узлов и отдаленного метастазирования.  
(консенсус ESGO, ESMO, ESTRO, 2015 г.)

Группа риска	
Низкий	Эндометриоидный рак стадия IA, высокая и умеренная степень дифференцировки G1–2, нет инвазии перилимфо-васкулярного пространства
Промежуточный	Эндометриоидный рак стадия IB, высокая и умеренная степень дифференцировки G1–2, нет инвазии перилимфо-васкулярного пространства
Промежуточно-высокий	Эндометриоидный рак стадия IA, низкая степень дифференцировки G3, стадия IA и IB, высокая и умеренная степень дифференцировки G1–2, есть инвазия перилимфо-васкулярного пространства
Высокий	Эндометриоидный рак стадия IB, низкая степень дифференцировки G3, стадия II стадия III, без остаточной опухоли неэндометриоидный рак I–III стадии, без остаточной опухоли

может быть оценена с помощью процентного содержания Ki-67-позитивных ядер. Высокое процентное содержание Ki-67 ассоциируется с плохим прогнозом заболевания. По данным разных авторов, «порог» Ki-67, определяющий прогноз течения РЭ, варьирует в пределах 33–51%. Наличие инвазии лимфо-васкулярного пространства, диаметра опухоли более 2 см, высокого процентного содержания Ki-67 являются наиболее значимыми морфологическими факторами риска рецидива

В зависимости от клинической ситуации обосновываются объем хирургического вмешательства и послеоперационная терапия.

В соответствии с факторами риска и на основании проспективных и ретроспективных данных РЭ I–II стадии разделяется на низкий, промежуточный, промежуточно-высокий и высокий риск поражения лимфатических узлов и отдаленного метастазирования.

В группу низкого риска входят пациентки с IA стадией по классификации International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2009 эндометриоидного рака высокой и умеренной степени дифференцировки.

К группе высокого риска относят пациенток с IB стадией эндометриоидного рака низкой степени дифференцировки и все случаи неэндометриоидного РЭ.

Больше всего разногласий связано с определением критериев промежуточного риска. Пациентки РЭ

IA стадии низкой степени дифференцировки и IB стадии высокой и умеренной степени дифференцировки были отнесены к группе промежуточного риска. Вместе с тем, данная группа оказалась весьма неоднородной в зависимости от дополнительных факторов риска, что потребовало выделение подгруппы высокого-промежуточного риска. Критерии подгруппы высокого-промежуточного риска определены Keys H et al в рандомизированном исследовании Gynecologic Oncology Group (GOG) –99.

Согласно новым модифицированным критериям и рекомендациям ESGO (2015) критериями стратификации больных в группы риска явились: стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии опухоли, наличие перилимфо-васкулярной инвазии (таб.1)

По данным, предоставленным Национальным регистром рака в Республике Молдова, в 2019 году заболеваемость раком эндометрия составила 380 случаев, а смертность — 92 случая [1].

Более 77,0% случаев диагностируются на ранних стадиях (стадии I и II) с высокой выживаемостью 5 лет [1].

Однако, детальный анализ показал, что результаты 5-летней выживаемости зависят от стадии: при стадии Ia — 91–95%, а при стадии Ib — 80–65%. Выживаемость через 5 лет у пациенток со II стадией составила всего 50,6%.

Проблеме рецидивов, как одной из основных причин неудовлетворительных результатов лечения больных РЭ, в последнее время придают все большее значение. Правильное определение степени дифференцировки и типа опухоли становится основополагающим моментом при разработке индивидуального плана лечения.

## Материалы и методы

Целью нашего исследования был анализ клинико-морфологических факторов прогноза и особенностей рецидивирования рака эндометрия I–II стадии при комплексном ретроспективном и проспективном изучении клинико-морфологических данных 200 больных РЭ I–II стадии, находившихся на лечении в отделении Онкогинекологии Института Онкологии Республики Молдова за период 2015–2018.

По гистологическому строению удаленные опухоли — аденокарциномы или имели строение железисто-плоскоклеточного рака, а по степени дифференцировки делились на высокодифференцированные — G1, умереннодифференцированные — G2, низкодифференцированные — G3 и недифференцированные G4.

Инвазия лимфоваскулярного пространства и диаметр первичной опухоли более 2 см были выявлены у 16 больных. В нашем исследовании среднее значение Ki-67 для больных РЭ I–II стадии в группе высокого и промежуточно-высокого риска составило 46% и 41% соответственно.

Только хирургическое лечение было проведено 40 больным, 160 пациенток получили в послеоперационном периоде курс лучевой терапии. Из 200 больных РЭ I–II стадии, включенных в исследование, рецидивы основного заболевания были выявлены у 20 пациенток случаях из группы высокого и промежуточно-высокого риска.

## Результаты

Все больные были разделены на 4 группы в соответствии с группами стратификации риска поражения лимфатических узлов и метастазирования. В первую группу высокого риска вошли 60 больных РЭ, вторую группу составили 50 больных РЭ, третью группу промежуточного риска составили 72 больные и четвертую группу низкого риска составили 18 больных низкого риска.

Нами было проанализировано распределение больных с рецидивами и отдельно с метастазами РЭ I–II стадии в зависимости от морфологических признаков первичной опухоли (морфологическая структура, ха-

рактер и глубина инвазии в миометрий (без инвазии, с инвазией до 50%, с инвазией более 50%) и строению шейки матки, степень клеточной и ядерной анаплазии, инвазия перилимфоваскулярного пространства, плотность микрососудов в зоне наибольшей инвазии и наличие очагов некроза).

Экспрессия антигена Ki-67 определялась иммуногистохимическим методом в ткани эндометрия у 100 обследованных пациенток с РЭ I–II стадии.

В качестве контрольной группы с полными данными были отобраны 100 пациенток с РЭ без рецидива.

Все рецидивы были разделены нами на 4 группы:

1. локальный рецидив: рецидив во влажной культе,
2. рецидив в лимфатических узлах в области таза,
3. перитонеальное распространение: вовлекающее брюшную полость или область таза (или оба), обычно сопровождающееся асцитом, карциноматозом, перитонитом или кишечная непроходимостью,
4. гематогенная диссеминация: легкие, печень или другие участки (например, надпочечники, грудь, мозг, кость или кожа через гематогенное распространение).

Таким образом мы расценивали рецидивы опухоли в хирургической культе влажной, во влажной, боковых стенках таза или тазовые лимфатических узлах как локо-регионарные. Все другие рецидивы (перитонеальный, гематогенный и рецидивы в лимфатических узлах вне таза) как внетазовые или дистанционные.

После завершения лечения пациенты вошли в рутинную программу наблюдения с мониторингом каждые 3 месяца в течение первых 2 лет, каждые 6 месяцев до 5 лет и ежегодно после этого.

Анализ выживаемости основывался на методе Каплана-Мейера, а результаты сравнивались с использованием логарифмического критерия. Логистический регрессионный анализ был использован для определения факторов рецидива.  $\chi^2$  тест и t-тест Стьюдента были использованы для анализа непарных данных. Все статистические анализы были выполнены с использованием программного обеспечения MedCalc (версия 16.0; Mariakerke, Бельгия).

## Результаты

Анализ удельного веса возрастных периодов обследованных больных показал, что в группы больных как РЭ с I–II вошли преимущественно больные перимено-

Таблица 2. Удельный вес больных разных возрастных периодов.

Группы	Количество больных (п)	%	Средний возраст, лет
репродуктивный период	24	12,3	48
перименопауза	94	46,8	52
постменопауза	82	40,9	67

Таблица 3. Распределение больных РЭ по стадиям заболевания, гистологическому типу и степени дифференцировки.

Параметр	Количество больных	
	N	%
Стадия заболевания		
I стадия	162	81
II стадия	38	19
Гистологический тип		
эндометриоидный	182	91
неэндометриоидный	18	9
Степень дифференцировки		
низкая	64	32
умеренная	100	50
высокая	36	18

паузального периода (46,8%), в постменопаузе находились соответственно 40,9%, тогда как в репродуктивном периоде было соответственно 12,3% больных. Удельный вес больных разных возрастных групп представлен в табл. 2.

Распределение больных РЭ по стадиям заболевания, гистологическому типу и степени дифференцировки представлено в табл. 3.

При анализе особенностей опухолевого процесса было выявлено, что из всего числа обследованных больных I стадию имели 81%, II была диагностирована у 19% больных. Эндометриоидный гистотип диагностирован у 91% больных, неэндометриоидный — 9% больных РЭ. У половины больных была выявлена умеренная степень дифференцировки, тогда как высокая и низкая дифференцировка РЭ определена в 32% и 18% случаев, соответственно.

Из 200 больных РЭ I стадии, включенных в исследование, рецидивы и метастазы отмечены у 20 (40%) пациенток. Локальный рецидив (в области влагалища) был выявлен у 3 пациенток, перитонеальный (с распространением по брюшине малого таза, асцитом) у 2 пациенток. Лимфогенный путь метастазирования (с поражением парааортальных лимфоузлов) установлен у 6 пациенток. Метастаз во влагалище выявлен у 4 больных, в легкие — у 1 и метастазы в печень у 3 пациенток. У 1 пациентки отмечены кожные метастазы.

Другими словами, в нашем исследовании местные рецидивы встречались в 2 раза реже по сравнению с отдаленными.

Для лечения местных рецидивов у 5 пациенток была проведена радиотерапия, у 15 пациенток была проведена лучевая терапия плюс химиотерапия.

Среднее время появления рецидива составило 24,5 месяцев. У 11 пациенток рецидив развился до 24 месяцев, а у 9 рецидив в сроке до 60 месяцев.

У пациенток из группы высокого риска было зарегистрировано 6 случаев локо-региональных рецидивов основного заболевания (влагалищная культя, метастазы в парааортальные лимфатические узлы), а у 3 пациенток были выявлены метастазы в печень.

У пациенток из группы промежуточно-высокого риска было зарегистрировано 2 случая локорегиональных рецидивов (метастазы в лимфоузлы), а у 1 пациентки зарегистрирован метастазы в легкое.

В группе промежуточного риска нами были отмечены 4 случая метастаза в боковую стенку влагалища, у 1 пациентки метастазы в тазовые лимфоузлы.

У 2 пациенток из группы низкого риска были выявлены рецидивы с распространением по брюшине, которые проявили себя клинически канцероматозом и асцитом.

Таблица 4. Характер рецидива в зависимости от группы риска у пациенток с РЭ I–II стадии.

Группы рецидивов	Локализация	Группа высокого риска	Группа промежуточно-высокого риска	Группа промежуточного риска	Группа низкого риска
Локо-регионарные рецидивы	Культя влагалища	3			
	Метастазы в лимфоузлы	3	2	1	
	Метастазы во влагалище			4	
	Рецидив с распространением по брюшине				2
Отдаленные метастазы	Печень	3			
	Легкие		1		
	Кожа			1	

Таким образом, наши данные показали, что наиболее часто рецидив отмечался в области лимфоузлов малого таза и в стенке влагалища.

Большинство рецидивов у пациенток с аденокарциномой эндометрия возникает в течение первых 2 лет (37,5% пациенток рецидивировали в течение первого года, 54,2% в течение второго года и 8,3% в течение третьего года). Средняя продолжительность рецидива в нашем исследовании составила 24,5 месяцев.

Нами также были изучены основные морфологические характеристики и их влияние на развитие рецидива основного заболевания среди пациенток, больных РЭ в зависимости от группы риска.

Отмечено следующее распределение пациенток с рецидивами по степени дифференцировки первичной опухоли: у 2 зафиксирована высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома, умеренно дифференцированная — у 9 пациенток и низкодифференцированная — у 9 больных.

Кроме того, значительную роль в развитие рецидива основного заболевания играл размер первичной опухоли. Особенно следует отметить влияние этого фактора в группе пациенток низкого риска, где несмотря на то, что опухоль была ограничена только эндометрием, диаметр первичной опухоли составил 2 см.

При анализе распределения больных РЭ I–II стадии в зависимости от глубины инвазии опухоли в миометрий установлено, что при рецидивах у пациенток из группы низкого риска в 2 случаях опухоль локализовалась в пределах эндометрия, в 10 — глубина инвазии в миометрий была меньше 50% и в 8 случаях инвазия первичной опухоли в миометрий составила более 50%.

Проведен анализ уровня Ki67 в опухолях во взаимосвязи с риском возникновения рецидивов у больных РЭ I–II стадии. У больных с высокой степенью дифференцировки аденокарциномы эндометрия индекс Ki-67 был преимущественно ниже среднего значения индекса пролиферации, тогда как в случаях с умеренной дифференцировкой примерно одинаковое количество больных (54% и 46%) имели медиану индекса Ki-67 больше и меньше 49%. У 75% больных с низкой степенью дифференцировки индекс пролиферации был выше показателя медианы.

При более подробном анализе индекса экспрессии Ki-67 было выявлено, что в группе больных РЭ низкого риска значение индекса Ki-67 составило 14%. У больных РЭ из группы промежуточного риска уровень экспрессии колебался в пределах от 15 до 66%, среднее значение составило 25,5%. У пациенток с РЭ из группы высокого риска показатели экспрессии Ki-67 достоверно отличались от показателей больных РЭ из группы низкого риска, среднее значение составило 52,1%, в подгруппе промежуточно-высокого риска этот показатель колебался в пределах от 11 до 78%, среднее значение составило 33,5%. У больных с неэндометриоидным РЭ индекс Ki-67 находился в интервале от 16 до 77%, среднее значение индекса составило 37%. При этом наибольшие показатели индекса наблюдались у больных серозно-папиллярным РЭ.

Согласно данным результатов гистологического исследования, пациенты с РЭ из группы низкого риска представляют приблизительно 99% эндометриоидных аденокарцином, в значительной степени ограниченных маткой. У пациенток с РЭ из группы с низким риском при наличии одного фактора риска (диаметр опухоли более 20 см), вероятность рецидива в 27 раз выше по сравнению с пациентами, не имеющими этого фактора риска. На этом фоне, группа низкого риска, представляет на-

учно-практический интерес в исследовании влияния неизвестных факторов риска рецидивирования.

В заключение можно отметить, что прогрессирующие заболевания при раке эндометрия II стадии разви-

ваются практически у каждой третьей (32,1%) больной и не позднее 3 лет после установления диагноза, что подтверждает важность осуществления более пристального наблюдения за пациентками группы высокого риска в этот период.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Уйба В.В., Куликова М.П., Кочеткова А.В. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины. М., 2006. 208 с. [Agadzhanyan N.A., Uyba V.V., Kulikova M.P., Kochetkova A.V. Actual problems of adaptation, environmental and rehabilitation medicine. Moscow, 2006. 208 p. (in Russian)].
2. Балашов П.Ю., Старинский В.В., Александрова Л.М. Кадровые ресурсы онкологической службы России. Европейский онкологический журнал. 2014; 3(03): 976. [Balashov P.Yu., Starinsky V.V., Alexandrova L.M. Human resources of the oncological service of Russia. European Oncology Journal. 2014; 3 (03): 976. (in Russian)].
3. Гордиенко В.П., Вахненко А.А. Возможные факторы социального риска онкологической патологии в отдельно взятом регионе. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012; 115(8): 86–89. [Gordienko V.P., Vakhnenko A.A. Probable factors of social risk of oncological pathology in a separately taken region. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2012; 115(8): 86–89. (in Russian)].
4. Гордиенко В.П., Вахненко А.А., Сапегина О.В., Ролько Е.М. Основные направления совершенствования медицинской помощи онкологическим больным в современных социально-экономических условиях отдельно взятого региона. Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». 2014; (3) [Internet]. URL: [http://vestnik.mednet.ru/content/view/568/30/lang, ru/](http://vestnik.mednet.ru/content/view/568/30/lang,ru/) (дата обращения 17.01.2017). [Gordienko V.P., Vakhnenko A.A., Sapegina O.V., Rolko E.M. Major avenues of work for improving medical care for cancer patients in the context of modern social and economic conditions in a particular region. Electronic Scientific Journal «Social aspects of population health». 2014; (3) [Internet]. URL: [http://vestnik.mednet.ru/content/view/568/30/lang, ru/](http://vestnik.mednet.ru/content/view/568/30/lang,ru/) (cited 17.01.2017). (in Russian)].
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М., 2009. 255 с. [Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2008 (morbidity and mortality). Moscow, 2009. (in Russian)].
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 255 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow, 2018. 255 p. (in Russian)].
7. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. X пересмотр. ВОЗ. Женева. 1989. 1: 698. [International Statistical Classification of Diseases and Health Problems. X revision. WHO. Geneva. 1989. 1: 698. (in Russian)].
8. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. СПб., 2011. Ч. 1. 224 с. [Merabishvili V.M. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies). Saint-Petersburg, 2011. Part 1. 224 p. (in Russian)].
9. Давыдов М.И., Петровский А.В. Онкология. Клинические рекомендации. М., 2018. 976 с. [Davydov M.I., Petrovsky A.V. Oncology. Clinical recommendations. Moscow, 2018. 976 p. (in Russian)].
10. Плетнев В.В. Выявление предрасположенности к раку и методика его первичной профилактики. М., 2015. 160 с. [Pletnev V.V. Identification of cancer susceptibility and methods of its primary prevention. Moscow, 2015. 160 p. (in Russian)].
11. Россия в цифрах. 2019: Краткий статистический сборник. М., 2019. 549 с. [Russia in numbers. 2019: A Brief Statistical Digest. Moscow, 2019. 549 p. (in Russian)].
12. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году. М., 2009. 191 с. [Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of cancer care in Russia in 2008. Moscow, 2009. 191 p. (in Russian)].
13. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 236 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The status of cancer care for the population of Russia in 2017. Moscow, 2018. 236 p. (in Russian)].
14. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
15. Swerdlow A.J., Harvey C.E., Milne R.L., Pottinger C.A., Vachon C.M., Rwigyema L., Winn D. The national cancer institute cohort consortium: An international pooling collaboration of 58 cohorts from 20 countries. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018 Nov; 27(11):1307–1319. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0182.

© Трипак Ирина Евгеньевна (i\_iacovlev@yahoo.com), Стратан Валентина Георгиевна,  
Цуцуюну Валерий Григорьевич, Сытник Виктор Юрьевич,  
Добровольская Елена Викторовна, Мишина Анна Евгеньевна.  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»