

## ЧАСТОТА И ЛОКАЛИЗАЦИЯ РЕЦИДИВОВ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Проф. С. М. Карташов, канд. мед. наук Е. М. Олешко, Р. И. Мусаев, И. В. Пирогова\*

**Харьковская медицинская академия последипломного образования,  
\*Харьковский областной клинический онкологический центр**

Проанализированы данные и результаты лечения за 3-летний период 360 больных раком эндометрия I–IV стадий (T1a–3eN0–1M0–1) в возрасте от 28 до 89 лет. Эндометриоидный рак был у 325 больных, в том числе у 49 пациенток репродуктивного возраста, у 93 — в перименопаузе и в менопаузе — у 183 больных. Неэндометриоидный рак составил соответственно возрастным группам 3, 12 и 20 больных. Все больные получили специальное лечение согласно протоколам Украины (№ 554 от 17.09.2007). Цифровой материал обработан с использованием критерия  $\chi^2$ .

Установлено, что за 3-летний период наблюдения наиболее часто рецидивы рака эндометрия возникали у больных в сроке от 12 до 24 мес. — 43,1 % случаев, несколько реже в сроке от 24 до 36 мес. — 36,2 % случаев. За первый год наблюдения рецидивы возникли в 20,7 % случаев.

Имеется достоверное увеличение частоты рецидивов рака эндометрия по мере увеличения возраста пациентов (7,4, 27,2 и 65,4 %, соответственно, в репродуктивном периоде, перименопаузе и менопаузе,  $p < 0,01$ ).

Частота отдаленных и локальных рецидивов рака эндометрия во всех возрастных группах не имела достоверного различия.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, возраст, рецидив.

### ЧАСТОТА І ЛОКАЛІЗАЦІЯ РЕЦИДИВІВ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ У ХВОРИХ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Проф. С. М. Карташов, канд. мед. наук К. М. Олешко,  
Р. І. Мусаєв, І. В. Пирогова\*

Проаналізовано дані та результати лікування за 3-річний період 360 хворих на рак ендометрія I–IV стадій (T1a–3eN0–1M0–1) віком 28–89 років. Ендометріоїдний рак був у 325 хворих, у тому числі у 49 пацієнток репродуктивного віку, у 93 — в перименопаузі та в менопаузі — у 183 пацієнток. Неендометріоїдний рак склав відповідно до вікових груп 3, 12 та 20 хворих. Усі хворі отримали спеціальне лікування згідно з протоколами України (№ 554 від 17.09.2007). Цифровий матеріал оброблено із використанням критерію  $\chi^2$ .

Установлено, що за 3-річний період спостереження найчастіше рецидиви раку ендометрія з'являлися у хворих у термін від 12 до 24 міс. — 43,1 % випадків, дещо рідше у термін від 24 до 36 міс. — 36,2 % випадків. За перший рік спостереження рецидиви з'явилися у 20,7 % випадків.

Є вірогідне збільшення частоти рецидивів раку ендометрія у міру зростання віку пацієнтів (7,4, 27,2 і 65,4 %, відповідно, у репродуктивному періоді, у перименопаузі та менопаузі,  $p < 0,01$ ).

Частота віддалених і локальних рецидивів раку ендометрія в усіх вікових групах не мала вірогідної різниці.

**Ключові слова:** рак ендометрія, вік, рецидив.

### ENDOMETRIAL CANCER RELAPSE RATE AND LOCALIZATION IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

S. M. Kartashov, E. M. Oleshko,  
R. I. Musayev, I. V. Pirogova\*

The data and treatment results for a 3-year period with respect to 360 patients with I–IV stage endometrial cancer (T1a–3eN0–1M0–1) aged between 28 and 89 have been analyzed. Endometrioid cancer was diagnosed in 325 patients, including 49 patients of reproductive age, 93 in perimenopausal period and 183 postmenopausal patients. By age groups, non-endometrioid cancer was diagnosed in 3, 12 and 20 patients. All patients underwent special treatment according to protocols of Ukraine (№ 554 dated 17.09.2007). Digital material was processed using the  $\chi^2$  criterion.

It has been established that over the 3-year observational period most of endometrial cancer relapse cases were detected in patients within the period from 12 to 24 months amounting to 43,1 % of all cases, and somewhat less frequent — within the period from 24 to 36 months (36,2 % of all cases). During the first year of the observational period 20,7% of the disease relapse cases were registered.

A significant increase in the endometrial cancer relapse rate was registered along with patient age increase (7,4, 27,2 and 65,4 % respectively for patients in the reproductive period, perimenopause and menopause,  $p < 0.01$ ).

The rate of endometrial cancer late and local relapse cases in all age groups had no significant difference.

**Keywords:** endometrial cancer, age, relapse.

На протяжении последних 10 лет рак эндометрия (РЭ) по-прежнему занимает лидирующую позицию в структуре онкогинекологической патологии [2, 3], являясь самой распространенной в Европе и Северной Америке. Ежегодно в мире регистрируется более 140 000 новых случаев этого заболевания, в США в 2012 г. было диагностировано более 47 000 случаев РЭ [1, 8, 9].

Кроме того, тенденция к росту заболеваемости продолжает увеличиваться. В 75 % случаев РЭ выявляется у женщин в пери- и постменопаузе [3, 4, 10]. В большинстве случаев РЭ диагностируется на ранних стадиях, и эта ситуация является потенциально курабельной (5-летняя выживаемость составляет 74–91 % по данным разных авторов и FIGO). При всех стадиях 5-летняя выживаемость составляет 67,7 %, а 22,4 % женщин погибает в этот срок от прогрессирования заболевания [5, 6].

Проблеме рецидивов как одной из основных причин неудовлетворительных результатов лечения больных в последнее время придается большое значение. РЭ является опухолью со сложным механизмом злокачественной трансформации эпителия матки, в возникновении которого играют роль эндокринно-обменные нарушения, обусловленные поражением нейрогуморальных систем, ответственных за корреляцию между различными органами репродуктивной и эндокринной систем [7].

Изучение закономерностей возникновения опухолей эндометрия и характера органного/вне-органного распространения, а также анализ причин развития рецидивов и метастазов РЭ существенно поколебали мнение об относительно «доброкачественном» течении опухолей тела матки. Было показано, что даже в пределах одной клинической стадии заболевания результаты лечения могут варьировать в широких пределах в зависимости от факторов риска. Среди наиболее прогностически значимых факторов отмечено морфологическое строение опухоли и степень ее клеточной дифференцировки. Опухоли мезонефроидного строения, а также аденокарциномы с низкой степенью дифференцировки обладают чрезвычайно агрессивными признаками роста — быстрой инвазией в миометрий и лимфогематогенным метастазированием, резко ухудшающими прогноз заболевания и снижающими эффективность лечения на 30 % за счет рецидивов и метастазов [6, 7].

Становится очевидным, почему необходим поиск более эффективных лечебных подходов. Такие факторы как гетерогенность опухоли, морфологические особенности, неудовлетворительные результаты лечения, требуют изучения молекулярных характеристик рака тела матки.

**Цель работы** — изучить локализацию и частоту рецидивов у больных РЭ разных возрастных групп.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные о 360 больных РЭ I–IV стадий (T1a-3vN0-1M0-1) в возрасте от 28 до 89 лет, которые находились на лечении в Харьковском областном клиническом онкологическом центре в 2008–2012 гг. Во всех исследуемых случаях диагноз был верифицирован патоморфологически.

Распределение больных РЭ в зависимости от морфологических форм опухоли и возрастного периода представлено следующим образом: эндометриоидный рак был обнаружен у 325 больных (90,3 % случаев), в том числе у 49 пациенток репродуктивного возраста (94,2 % в своем возрастном периоде); в климактерическом — 93 пациентки (88,6 %); в менопаузе — 183 больных (90,3%, соответственно в своем возрастном периоде). Неэндометриоидный рак составил соответственно возрастным группам — 3 больных (5,8 %); 12 (11,4%) и 20 пациенток (9,9 % случаев). Все больные получили комбинированное или комплексное лечение согласно протоколам Украины (№ 554 от 17.09.2007). Результаты лечения больных были оценены по частоте возникновения рецидивов за 3-летний период наблюдения.

Рецидивы опухоли возникли в интервале от 3 до 36 мес. после лечения и составили 16,1 % случаев (58 больных) от общего количества больных РЭ (360 пациенток). Распределение больных в зависимости от срока наступления рецидивов показало, что в 20,7 % случаев (12 больных) рецидивы развились в течение 12 мес. после лечения. У остальных женщин рецидивы отмечались в более отдаленных сроках и представлены следующим образом: в сроке от 12 до 24 мес. — 43,1 % случаев (25 больных), в сроке от 24 до 36 мес. — 36,2 % случаев (21 больная).

Полученный в результате исследования цифровой материал обработан общепринятыми методами вариационной статистики с использованием критерия  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определены локализация и частота рецидивов в зависимости от возрастного периода больных РЭ (табл. 1).

Общее количество рецидивов имело значительное различие у больных разных возрастных групп. Среди общей закономерности следует отметить достоверное увеличение частоты рецидивов РЭ по мере увеличения возраста пациенток (7,4, 27,2 и 65,4 %, соответственно, в репродуктивном периоде, перименопаузе и менопаузе,  $p < 0,01$ ). Оценивая показатели в разных возрастных группах больных в зависимости от наличия локального рецидива или отдаленного рецидива (метастаза), прослежена аналогичная зависимость: наименьшее количество рецидивов диагностировано у больных

Таблиця 1

## Локалізація і частота рецидивів в залежності від вікового періода больних раком ендометрія

Локалізація рецидивів (n=81)	Віковий період больних і кількість рецидивів (абс. / %)		
	Репродуктивний	Клімактерический	Менопауза
<b>Локальні рецидиви</b>			
Культя влагалища	1/1,2	2/2,4	5/6,2
Лімфатическіє вузли таза	–	1/1,2	3/3,7
Парааортальні лімфатическіє вузли	1/1,2	3/3,7	5/6,2
Влагалище, стінки	–	4/4,9	4/4,9
Параметрії	–	–	5/6,2
<b>Всього, локальні</b>	<b>2/2,4</b>	<b>10/12,3*</b>	<b>22/27,2* **</b>
<b>Отдаленні рецидиви</b>			
Парааортальні лімфатическіє вузли і лімфоузлы параренальніе + <i>m. iliopsoas</i>	–	2/2,4	3/3,7
Пахові лімфатическіє вузли	1/1,2	–	2/2,4
Печень	1/1,2	2/2,4	5/6,2
Легкіє	–	2/2,4	4/4,9
Лімфоузлы середостенія і/или надключичніє	1/1,2	2/2,4	5/6,2
Позвоночник, кости таза, бедро	–	–	4/4,9
Головній мозг	–	–	1/1,2
Канцероматоз	1/1,2	4/4,9	7/8,6
<b>Всього, отдаленніє</b>	<b>4/4,9</b>	<b>12/14,8*</b>	<b>31/38,3* **</b>
<b>Всього</b>	<b>6/7,4</b>	<b>22/27,2*</b>	<b>53/65,4* **</b>

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  — різниця статистически достовірно по критерію  $\chi^2$ .

репродуктивного віку (локальні — 2,4 % і отдаленніє — 4,9 %), а найбільше у пацієток, находящихся в менопаузі (локальніє — 27,2 %,  $p < 0,01$  і отдаленніє — 38,3 %,  $p < 0,01$ , відповідно, як с групою больних репродуктивного віку, так і пацієтками в перименопаузі). Частота рецидивів у больних РЭ клімактерического віку займала проміжне значення (локальніє — 12,3 %,  $p < 0,05$ , і отдаленніє — 14,8 %,  $p < 0,05$ , відповідно групі больних репродуктивного віку).

Оцінюючі локальніє рецидиви, слід відмітити, що во всіх вікових групах больних найбільш частим місцем виникнення рецидива РЭ була культя влагалища (1,2, 2,4 і 6,2 %, відповідно, в репродуктивному періоді, перименопаузі і менопаузі). Другим по частоті місцем рецидива були лімфатическіє вузли. К особливостям слід віднести, що во всіх аналізованих групах больних частіє були поразені парааортальніє лімфоузлы, в порівнянні с групою лімфоузлов малого таза.

Достатньо частим місцем виникнення локального рецидива являються стінки влагалища. Рецидиви во влагалищіє були характерні для больних перименопаузі (4,9 % випадків) і менопаузі (4,9 % випадків), і не були відмічені у пацієток молодого віку. Слід відмітити і відсутність вікової закономірності виникнення рецидивів во влагалищіє.

Оцінюючі частоту виникнення отдаленних рецидивів, слід відмітити, що найбільш часто во всіх вікових групах больних був діагностований канцероматоз брюшини (1,2, 4,9 і 8,6 %, відповідно, в репродуктивному періоді, перименопаузі і менопаузі). Другими по частоті були виявлені метастази в лімфоузлы середостенія і/или надключичніє, причем данна група лімфатических вузлов частіє була поразена метастазами у больних в менопаузі (6,2 % випадків), нескілько рідше в перименопаузі (4,9 %), і рідше всього у пацієток репродуктивного віку (1,2 %).

Метастази в парааортальніє лімфатическіє вузли і лімфоузлы параренальніє с одночасним поразенням *m. iliopsoas* були діагностовані тільки у больних клімактерического віку (2,4 % випадків) і в менопаузі (3,7 %). У пацієток репродуктивного віку данна локалізація рецидива за спостережуєміє нами період виявлена не була.

Аналізуючі частоту паренхиматозних метастазів, нами відмічені типичніє локалізації — печень (1,2, 2,4 і 6,2 %, відповідно, в репродуктивному періоді, перименопаузі і менопаузі) і легкіє (0, 2,4 і 4,9 %, відповідно віковим періодам). К данній групі отдаленних рецидивів слід віднести і метастази в головній мозг, котріє були виявлені тільки в одному випадку у больної РЭ менопаузального віку. Слід, відповідно,

за исключением поражения головного мозга, паренхиматозные метастазы также имеют возрастную закономерность и чаще встречаются у больных старших возрастных групп — в перименопаузе и менопаузе.

Метастазы в позвоночник, в кости таза или бедренную кость были отмечены у 4,9 % больных РЭ в менопаузе. В других возрастных группах данная локализация метастазов выявлена не была.

Локализация и частота рецидивов имеет достаточно четкие закономерности в зависимости от возрастного периода больных РЭ. Полученные нами данные указывают на достоверное увеличение частоты рецидивов РЭ по мере увеличения возраста пациенток. В частности, наименьшее количество рецидивов диагностировано у больных репродуктивного возраста, а наибольшее у пациенток, находящихся в менопаузе. Причем такая зависимость прослеживается как в случаях локальных рецидивов, так и для отдаленных рецидивов (метастазов). Оценивая частоту локальных рецидивов отмечено, что наиболее излюбленными местами возникновения рецидива РЭ во всех возрастных группах больных были культя влагалища; парааортальные лимфатические узлы и малого таза, а также стенка влагалища. Среди отдаленных рецидивов наиболее часто во всех возрастных группах больных был диагностирован канцероматоз брюшины. Достаточно характерной локализацией отдаленных метастазов были лимфатические узлы различных групп, прежде всего

лимфоузлы средостения и/или надключичные; парааортальные лимфатические узлы и лимфоузлы паранеральные с одновременным поражением *m. iliopsoas*; паховые лимфоузлы. Метастазы в паренхиматозные органы также являлись типичными для РЭ, особенно в печень и легкие. Следует отметить, что паренхиматозные метастазы также имеют возрастную закономерность и чаще встречаются у больных старших возрастных групп — в перименопаузе и менопаузе. Метастазы в кости были отмечены только в менопаузе у 4,9 % больных РЭ.

### ВЫВОДЫ

1. За трехлетний период наблюдения наиболее часто рецидивы РЭ возникали у больных в сроке от 12 до 24 мес. — 43,1 % случаев, несколько реже в сроке от 24 до 36 мес. — 36,2 % случаев. За первый год наблюдения рецидивы возникли в 20,7 % случаев.
2. Имеется достоверное увеличение частоты рецидивов РЭ по мере увеличения возраста пациенток (7,4, 27,2 и 65,4 %, соответственно, в репродуктивном периоде, перименопаузе и менопаузе,  $p < 0,01$ ).
3. Частота отдаленных и локальных рецидивов РЭ во всех возрастных группах не имела достоверного различия.

*Перспективы* дальнейших исследований — повышение эффективности лечения больных РЭ.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы / Е. М. Аксель // Онкогинекология. — 2012. — № 1. — С. 18–23.
2. Бондарь Г. В. Опухолевая болезнь — элемент эволюции органического мира / Г. В. Бондарь, И. Е. Седаков, О. В. Кайряк // Онкология. — 2010. — № 3. — С. 213–218.
3. Бюлетень Національного канцер-реєстру України / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. Й. Михайлович [та ін.]; під ред. І. Б. Щепотіна. — № 14. — К.: Нац. ін.-т раку, 2013. — 120 с.
4. Давыдов М. И. Лекции по онкогинекологии / М. И. Давыдов, В. В. Кузнецов, В. М. Нечушкина. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 432 с.
5. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Клинической Онкологии (ESMO) / Под. ред. С. А. Тюлядина, Д. А. Носова, Н. И. Переводчиковой. — М.: РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. — 436 с.
6. Практическая онкогинекология: избранные лекции / А. Ф. Урманчеева, С. А. Тюлядин, В. М. Моисеенко [и др.]. — СПб: Центр ТОММ, 2008. — 400 с.
7. Рак тела матки: динамика заболеваемости, смертности и выживаемости / В. М. Мерабишвили, Э. И. Лалианци, О. Ф. Чепик [и др.] // Вопросы онкологии. — 2012. — № 3. — С. 339–345.
8. A pilot study of microsatellite instability and endometrial cancer survival in white and African American women / M. L. Cote, A. Kam, C. Y. Chang [et al.] // International Journal of Gynecological Pathology. — 2012. — Vol. 31 (1). — P. 66–72.
9. Cancer statistics 2010 / A. Jemal, R. Siegel, J. Xu [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. — 2011. — № 61 (2). — P. 133–134.
10. The EURO CARE-4 database on cancer survival in Europe: data, standardisation, quality control and methods of statistical analysis / R. De Angelis, S. Francisci, P. Baili [et al.] // European Journal of Cancer. — 2009. — Vol. 45 (6). — P. 909–930.