

Клініко-морфологічні особливості раку ендометрія на фоні доброякісної патології тіла матки

Пересунько О.П., Цинтар С.А.

Кафедра онкології, променевої діагностики, променевої терапії та
радіаційної медицини

Кафедра акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової
гінекології

Буковинська державна медична академія

Резюме. Проаналізовано 196 клінічних випадків захворювання на рак ендометрія (аденокарциному) виявлених первинно за період 1998-2003 рр. Усім пацієнткам проведено пангістеректомію (просту або розширену), як етап комбінованого лікування в Чернівецькому онкологічному центрі. Отримані результати дозволяють припустити, що при наявності доброякісних захворювань тіла матки, рак ендометрія діагностується переважно в ранніх стадіях, розвивається у хворих в більш молодому віці, а саме новоутворення частіше виступає у більш диференційованій формі.

Ключові слова: рак ендометрія, доброякісна патологія, ступінь диференціації.

Вступ. Рак ендометрія займає четверте місце в структурі захворюваності на злоякісні новоутворення серед жіночого населення України і перше місце серед онкологічної патології [3]. Показник захворюваності складає 20,6 на 100000 [3]. Щороку у світі виявляється близько 150000 нових випадків цього захворювання [8], а протягом останніх 10-ти років цей показник неухильно зростає [7]. Захворюваність на рак тіла матки різко зростає після 30-ти років, сягаючи піку у віковій групі 55-74 роки[3]. Найпоширенішим морфологічним типом раку ендометрії є аденокарцинома. На неї припадає, згідно даних різних авторів, від 60% до 97% всіх злоякісних новоутворів тіла матки [4, 5, 8, 12]. Тому предметом нашого дослідження вибрано пацієнтки з наявністю у них саме аденокарциноми ендометрія.

Метою дослідження було: проведення аналізу частоти виявлення доброякісної патології тіла матки серед хворих на аденокарциному ендометрія, а також клініко-морфологічних особливостей аденокарциноми ендометрія при наявності супутніх захворювань тіла матки.

Матеріал та методи. Проведено аналіз 196 первинно виявлених випадків захворювання на рак ендометрія за період 1998 - 2003 рр. Усі пацієнтки отримали оперативне лікування в об'ємі пангістеректомії (простої або доповненої тазовою лімфаденектомією).

Пацієнток поділено на дві групи:

1. Досліджувану, у яку увійшли 103 хворих на рак ендометрія з одночасно виявленими міомою матки, гіперплазією ендометрія, атрофією ендометрія, аденоміозом;
2. Контрольну, у яку увійшли 96 хворих на рак ендометрія без наявності вище вказаних захворювань.

Проаналізовано наступні показники: вік хворих, час настання менопаузи, наявність супутніх захворювань (цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, ожиріння), ступінь диференціації злоякісного новоутворення, стадія раку (за класифікацією TNM, 5-те видання, 1997 рік).

Морфологічним типом новоутворення у всіх випадках виступала аденокарцинома.

Статистичну обробку результатів дослідження проведено на персональному комп'ютері. Для статистичної обробки отриманих даних використано:

- 1) метод естимації: середнє значення, стандартне відхилення.
- 2) метод верифікації статистичних гіпотез: t-тест Ст'юдента, тест χ^2 .

Оцінка достовірності різниці між окремими параметрами проведена при рівні достовірності тесту $p \leq 0,05$.

Результати дослідження.

Супутня доброякісна патологія тіла мала місце у 53,2% (111-ти з 196) пацієнток з первинно виявленою аденокарциномою ендометрія.

Найчастіше було діагностовано міому матки (у 44,1% пацієнток) і аденоміоз (у 13,5% пацієнток). Співіснування вище згаданих захворювань мало місце у 11,7% хворих. У такого ж відсотка пацієнток (11,7%) діагностовано поєднання міоми матки з гіперпластичними процесами ендометрія. Сумарно (як самостійне захворювання і в поєднанні з іншою доброякісною патологією в межах матки) міома матки мала місце у 53% пацієнток.

Середній вік хворих на момент виявлення злоякісного новоутворення ендометрія становив $56,0 \pm 8,6$ років (віковий діапазон - 39 – 75 років), що корелює з даними інших авторів [8, 12]. В досліджуваній групі він становив $56,1 \pm 8,5$ років (віковий діапазон - 36 - 79 років), в контрольній - $60,2 \pm 8,1$ років (віковий діапазон - 42 - 77 років), різниця була статистично достовірною ($p < 0,05$).

Основним клінічним симптомом, який спостерігався у 97,8% пацієнток контрольної групи і 98,2% пацієнток досліджуваної, були метроррагії. Значно рідше, у 40,5% пацієнток хворих на рак ендометрія з наявністю супутньої доброякісної патології тіла матки, і у 35,6% пацієнток з наявністю виключно аденокарциноми ендометрія, спостерігалися дискомфорт і больовий синдром різної інтенсивності з локалізацією в гіпогастрії, пахвинних ділянках, попереково-крижовій ділянці з іррадіацією в нижні кінцівки, які, проте, здебільшого були пов'язані з наявністю супутньої соматичної патології (остеохондроз попереково-крижового відділу хребта, поліневрит, попереково-крижовий радикуліт тощо). Спорадично пацієнтки скаржились на різного характеру і інтенсивності управи не геморрагічного характеру (1,1% пацієнток контрольної групи і 1,8% досліджуваної). Тривалість анамнезу (проміжок часу між моментом появи симптоматики і першим зверненням пацієнтки в медичну установу і виставленням кінцевого клінічного діагнозу) у пацієнток хворих на рак ендометрія з наявністю супутньої доброякісної патології тіла матки склала в середньому $5,8 \pm 4,1$ міс, у випадку наявності виключно злоякісного

новоутворення була дещо нижчою – $8,1 \pm 5,4$ міс, але статистично не відрізнялась в досліджуваній і контрольній групах, а сам показник характеризувався значною варіабельністю ($p > 0,05$)

Середній вік настання менопаузи у хворих на рак ендометрія з наявністю супутньої патології тіла матки становив $50,7 \pm 3,9$ років, і не відрізнявся істотно при порівнянні з показником пацієнток з досліджуваної групи – $50,9 \pm 3,7$ років ($p > 0,05$).

Не виявлено істотної різниці ($p > 0,05$) у частоті виявлення цукрового діабету, гіпертонічної хвороби і ожиріння як окремих нозологій серед хворих з досліджуваної і контрольної груп (ці показники становили відповідно 1,8%, 12,6%, 18,9% і 0%, 20%, 16,7%). Класична для раку ендометрія триада захворювань – цукровий діабет + гіпертонічна хвороба + ожиріння - також зустрічалась практично з однаковою частотою як в досліджуваній, так і в контрольній групі (відповідно 4,3% і 3,3%, $p > 0,05$).

УЗД геніталій були однозначними: у всіх пацієнток виявлено розширення М-еха більше 0,8 см, причому у 80% даний показник був рівний або перевищував 1,0 см. Наявність елементів злоякісного росту у матеріалі, отриманому при вишкрібанні, була абсолютним показом до проведення спеціального лікування, пріоритетним етапом якого було оперативне втручання. В залежності від морфологічного типу новоутворення, інтраопераційної оцінки глибини інвазії, а також наявності і вираженості супутньої соматичної патології, пацієнткам проведено екстирпацію матки. Виставлення кінцевого морфологічного і клінічного діагнозу, стадії захворювання проводилось після гістологічного дослідження оперативно видаленого препарату. Пацієнткам з помірно-і низько диференційованим типами раку ендометрія планувалась післяопераційна променева терапія. Високодиференційована форма (G 1) аденокарциноми ендометрія вірогідно частіше ($p < 0,05$) зустрічалась при виявленні у пацієнток супутньої доброякісної патології тіла матки. Поширення злоякісного новоутворення шляхом інфільтративного росту у переважної більшості (92,8%) пацієнток з

наявністю доброякісної патології тіла матки обмежувалось міометрієм (I клінічна стадія), з них у 57,4% процес був локалізований в ендометрії (I A клінічна стадія). Натомість в контрольній групі I-шу стадію раку ендометрію діагностовано у 70% пацієнток, а I A – лише у 12,2%. Різниця була статистично достовірною ($p < 0,05$).

Обговорення результатів дослідження.

Традиційно рак ендометрія вважають гормонально залежним новоутворенням [1, 4, 8], однак згідно сучасної патогенетичної концепції існує два варіанти цього захворювання [1, 2, 4, 8]:

I – гормональнозалежний (естрогензалежний) варіант раку, який спостерігається у 60-75% хворих. Характеризується наявністю ознак хронічної гіперестрогенії в поєднанні з порушеннями обміну жирів і вуглеводів, зустрічається переважно у молодих жінок, найчастіше перименопаузального віку, а перебіг захворювання відрізняється повільним прогресуванням [1, 2]. Рак виступає у більш зрілих гістологічних формах (ступені диференціації G1 або G2 складають 81,6%) і відрізняється меншою схильністю до лімфогенного метастазування [1]. Вказаний патогенетичний варіант раку характеризується високою чутливістю до прогестагенів і прогностично є більш сприятливим. Часто спостерігається наявність синхронних пухлин, локалізованих в молочній залозі, яєчниках, товстій кишці [1, 2, 13].

II – автономний варіант раку, який спостерігається у 25-40% хворих, в основному серед жінок старшого віку. Характеризується фіброзом строми яєчників і наявністю атрофічних змін в ендометрії, на тлі яких розвивається злоякісне новоутворення [1, 5]. Розвиток хвороби не залежить від естрогенів, а її перебіг відрізняється швидким прогресуванням. Цей варіант раку гістологічно є менш зрілим, часто супроводжується глибокою інвазією, а ризик генералізації процесу шляхом лімфогенного метастазування є відносно високим. Характерною особливістю є мала чутливість до прогестагенів [1].

Прогноз в порівнянні з естрогензалежним варіантом раку є гіршим – 5-річне виживання в середньому складає 56% [13].

Новою і на сьогоднішній день дуже актуальною клінічною проблемою є наявність у хворих з первинно діагностованою аденокарциномою ендометрія супутньої доброякісної патології тіла матки, яка має місце більше як у половини (55,2%) пацієнток. Не дивлячись на те, що найчастіше зустрічається міома (як самостійне захворювання або в поєднанні з іншими доброякісними патологічними процесами, локалізованими в межах тіла матки), статистично верифіковані відмінності у морфологічній постаті раку вказаної локалізації торкалися випадків супутньої наявності аденоміозу і гіперпластичних процесів в ендометрії.

На підставі проведеного аналізу не виявлено суттєвої різниці в клінічній картині раку ендометрія при наявності супутньої доброякісної патології тіла матки в порівнянні з контрольною групою. Найчастішим симптомом у пацієнток репродуктивного віку було порушення менструального циклу по типу гіперполіменорреї або меноррагії, у хворих в постменопаузі – наявність метрорагії. У пацієнток з супутньою доброякісною патологією тіла матки (зокрема міомою) дещо частіше спостерігались дискомфорт і больові відчуття в гіпогастрії, але в порівнянні з контрольною групою різниця не була статистично істотною.

Не спостерігалась також різниці в середньому віці настання менопаузи, частоті виявлення цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, ожиріння у хворих на рак ендометрія при наявності супутньої доброякісної патології тіла матки в порівнянні з пацієнтками контрольної групи.

Середня тривалість анамнезу у пацієнток в досліджуваній групі була дещо коротшою в порівнянні з контрольною групою, але різниця не була статистично достовірною. На думку Menczer і співав. [9], рак ендометрія є повільно прогресуючим захворюванням. При проведенні аналізу 5-річного виживання хворих на рак тіла матки згадані автори не виявили відмінностей в показниках при чотирьохмісячному відтермінуванні в лікуванні [9]. Тому,

на нашу думку, виразна різниця в розподілі клінічних стадій і глибини інвазії в першу чергу є наслідком патогенетичних особливостей (імовірно, виникнення гормонально залежного варіанту) новоутворення, і в меншій мірі відмінностей в терміні встановлення кінцевого діагнозу. Підтвердженням цього є переважання високодиференційованих форм раку ендометрія у пацієнток з наявністю таких супутніх гормонально залежних захворювань, як аденоміоз чи гіперплазія ендометрія, які характеризуються хронічними порушеннями ендокринного гомеостазу.

Висновки.

Супутня доброякісна патологія тіла матки зустрічається більш ніж у половини пацієнток з первинно виявленою аденокарциномою ендометрія.

Основними клінічними і морфологічними особливостями злоякісного новоутворення в даній ситуації є:

а) рак ендометрія розвивається в дещо молодшому віці (середній вік пацієнток $56,1 \pm 8,5$ років);

б) при наявності супутніх аденоміозу або атипової гіперплазії ендометрія переважно має місце високодиференційований тип аденокарциноми;

в) поширеність злоякісного процесу частіше обмежується ендометрієм.

Література.

1. Бохман Я.В.: Руководство по онкогинекологии. Ленинград: Изд. Медицина, 1989.
2. Бохман Я.В.: Рак тіла матки. Кишинев: Изд. Штиинца, 1972.
3. Рак в Україні, 2000-2002 захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер реєстру України. Київ, 2003.
4. Hayata T., Kawashima Y.: Clinicopathologic study of eight cases of uterine body cancers associated with endometriosis interna (uterine adenomyosis). Am. J. Obstet. 1987-156-3-663-6.
5. Menczer J., Krissi H., Chetrit A., Gaynor J.
6. The effect of diagnosis and treatment delay on prognostic factors and survival in endometrial carcinoma. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995-173-3 774-8.
7. Minal K.R., Barwick K.W.: Endometrial adenocarcinoma involving adenomyosis is characterized by frequent preceding estrogen therapy, low histologic grades, and excellent prognosis.
Gynecol. Oncol. 1993-49-2-197-201.
8. George L.Mutter, M.D. The Endometrial Collaborative Group. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? //Gynecologic Oncol.– 2000.-Vol.76.–P.287-290.
9. Grady D., Gebretsandik T., Kerlikowske K. et al. Estrogens and endometrial carcinoma // Obstet. and Gynecol.–1995.–Vol.85.–P.304-313.
10. Habiba M. Progestogens and the endometrium.-Hormone replacement therapy, and the endometrium (ed. By F.AL-Azzawi, M.Wahab), New York-London: The Parthenon Publishing Group, 2001.-P.71-90.
11. Luukkainen T. Development of the levonorgestrel-releasing intrauterine system // Gynekol. Forum, 1998.-Vol.3.-№3.-P.6-8.
12. Lobo R.A. “Progestagens” Menopause: Biology and Pathobiology, 2000.-P.429-444.

13. Mutter G.L. Histopathology of Genetically Defined Endometrial Precancers // Int. J. Gynecol. Pathol.-Vol.19-№4.-2000.-P.302-308.
14. Oettel M., Schillinger E.-Estrogens and antiestrogens I.-Berlin: Springer, 1999, P.407.
15. Yen J. B. Reproductive Endocrinology 4th ed.-London: Parthenon Publishing Group, 1999.-P.839.
16. Wren B.G.- Progestogens, progesterone: their clinical application and problems / Menopause at the Millenium,-2000.-P.298-302.