

О влиянии степени дифференцировки эндометриоидной аденокарциномы тела матки на результаты лечения

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

Установлено, что низко-дифференцированная эндометриоидная аденокарцинома является фактором неблагоприятного прогноза при I и II стадиях рака тела матки, о чем свидетельствуют показатели 5 и 10-летней выживаемости равные 76,1±2,3%, 66,3±3,2% и 62,1±3,1% 56,8±3,4% соответственно. При запущенных стадиях рака эффективность лечения больных не зависит от степени дифференцировки эндометриоидной аденокарциномы.

Ключевые слова: общая наблюдаемая выживаемость, рак тела матки, высоко-умеренно-и низкодифференцированная аденокарцинома

К основным факторам, способным влиять на результаты терапии больных раком тела матки (РТМ) наряду со стадией злокачественного процесса относится гистологическая структура опухоли и степень ее дифференцировки [6, 8, 12]. Неблагоприятный прогноз для проводимого лечения имеют редкие, встречающиеся в 2-10% случаев неэндометриоидные карциномы тела матки, такие как серозная папиллярная, светлоклеточная, смешанная, а также плоскоклеточный и недифференцированный раки [2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 14, 15, 16].

Пятилетняя выживаемость при серозном папиллярном раке колеблется от 27% до 43% [3]. При недифференцированном раке этот показатель не превышает 58%, а при светлоклеточной карциноме — 43%, кроме IA стадии, при которой выживаемость может достигать 90% [3, 5].

Степень дифференцировки РТМ, представленная любым гистотипом опухоли, способна оказывать влияние на эффективность лечения [6]. Об этом свидетельствует показатель 5-летней выживаемости больных I стадии рака эндометрия после оперативного лечения, который при высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциноме равен 81,9%, при умереннодифференцированной – 78,1%, при низкодифференцированной – 60,5% [1]. Подобная зависимость сохраняется и для других видов терапии I стадии РТМ [1].

Наличие в литературе единичных работ, посвященных оценке влияния степени дифференцировки эндометриоидной аденокарциномы тела матки на эффективность лечения заболевания, способствовало более детальному изучению этого вопроса [1, 3, 4].

Цель работы: оценить ретроспективно на большом клиническом материале влияние степени дифференцировки эндометриоидной аденокарциномы на показатели общей наблюдаемой 5-ти и 10-летней выживаемости больных РТМ.

Материал и методы

В исследование включены данные о 6 096 больной РТМ, имеющей эндометриоидную аденокарциному I-IV стадии, которые лечились в различных учреждениях РБ с 1989 по 1998 г. Информация о пациентках была получена из базы данных Белорусского канцер-регистра (БКР).

Возраст больных, включенных в исследование, варьировал от 19 до 94 лет и составлял в среднем $60,1 \pm 0,1$ года.

Распределение пациенток, вошедших в исследование, по стадиям и степени дифференцировки опухоли, представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных РТМ по стадиям и степени дифференцировки опухоли

Гистология	Число больных	Стадия				Всего
		1	2	3	4	
аденокарцинома высокодифференци-рованная (G1)	Абс. кол-во	1304	708	190	84	2286
	%	34,1%	33,8%	24,9%	27,0%	37,5%
аденокарцинома умереннодифферен-цированная (G2)	Абс. кол-во	1406	919	320	133	2778
	%	52,3%	51,3%	52,4%	47,4%	45,6%
аденокарцинома низкодифференци-рованная (G3)	Абс. кол-во	447	322	174	89	1032
	%	13,6%	15,0%	22,7%	25,6%	16,9%
Всего		3157	1949	684	306	6096

По данным БКР в РБ для лечения РТМ в 1989 – 1998 гг. применяли 10 различных методов: хирургический, в объеме экстирпации матки с придатками (1); операция и гормонотерапия (2); предоперационный сеанс высокодозной контактной лучевой терапии (КЛТ) и операция (3); операция и курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) (4); операция, ДЛТ и химио-гормонотерапия (5); сеанс КЛТ, операция и ДЛТ (6); химиогормонотерапия (7); КЛТ (8); ДЛТ (9); сочетанная лучевая терапия, состоящая из КЛТ и ДЛТ (10).

Для лечения I стадии РТМ основными были следующие методы: 1 (18,2%), 4 (42,5%), 5 (12,5%) и 6 (14,8%). При 2-й стадии злокачественного процесса наиболее часто использовали 1 (9,7%), 4 (45,0%), 5 (10,9%) и 6 (17,1%) методы. Для лечения больных III стадии рака применяли 4 (23,6%), 5 (31,2%), 6 (9,8%) и 10 (10,8%) методы. При IV стадии рака наиболее часто пользовались такими методами терапии, как 2 (19,2%), 4 (16,4%), 5 (32,9%), 7 (8,2%) и 9 (11,0%).

Общую наблюдаемую выживаемость в трех исследуемых группах больных РТМ рассчитывали по методу Каплан-Майера. Для сравнения групп использовали лог-ранговый метод. Проверку полученных данных осуществляли по тесту Кокса-Мантеля. Оценку доверительного интервала проводили с помощью формулы Гринвуда [11, 13].

Результаты и обсуждение

Общая наблюдаемая выживаемость у больных РТМ в течение 1 – 10 лет после лечения в зависимости от степени дифференцировки эндометриоидной аденокарциномы представлена в таблице 2.

Таблица 2

Общая наблюдаемая выживаемость больных РТМ в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Группы	Общее число больных	Общая наблюдаемая выживаемость по годам (%)									
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
1-я (G1)	2286	91,6±0,6	85,6±0,8	81,3±0,9	78,8±1,0	76,7±1,0	75,1±1,1	72,6±1,2	71,3±1,3	70,4±1,4	68,7±1,9
2-я (G2)	2778	90,0±0,6	82,9±0,8	78,2±0,9	75,1±0,9	73,2±1,0	70,9±1,0	68,9±1,1	67,0±1,2	65,4±1,4	64,2±1,7
3-я (G3)	1032	82,9±1,2	72,7±1,5	66,3±1,6	63,4±1,7	61,4±1,7	58,8±1,8	56,5±1,9	55,4±2,0	54,8±2,0	54,8±2,0
ВСЕГО	6096	89,4±0,4	82,2±0,5	77,3±0,6	74,5±0,6	72,4±0,7	70,4±0,7	68,2±0,8	66,7±0,8	65,7±0,9	64,3±1,1

Самые высокие показатели 5-ти и 10-летней общей наблюдаемой выживаемости имели больные РТМ с высокодифференцированной аденокарциномой: 76,7±1,0% и 68,7±1,9%. При умереннодифференцированном раке этот показатель был равен соответственно 73,2±1,0% и 64,2±1,7%. При низкодифференцированной аденокарциноме общая наблюдаемая выживаемость снизилась до 61,4±1,7% и 54,8±2,0% соответственно. Разница между всеми анализируемыми данными статистически достоверна ($p < 0,001$).

При I стадии РТМ общая наблюдаемая выживаемость во всех группах, кроме 3-й, достаточно высока (рис.1).

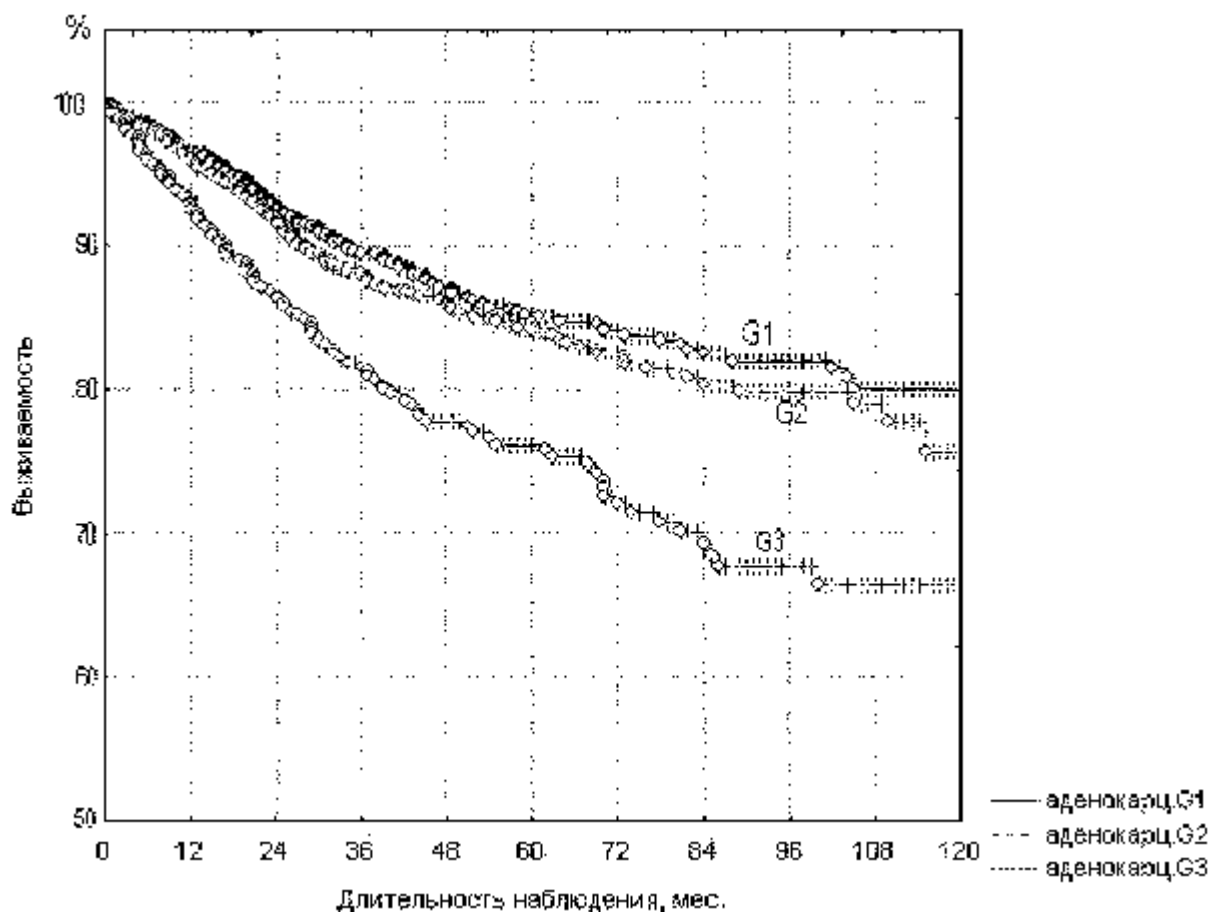


Рис. 1. Общая наблюдаемая выживаемость больных РТМ I стадии в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

Как видно на рис. 1, 5-летняя общая наблюдаемая выживаемость при высокодифференцированной опухоли составила 85,3±1,2%, при умереннодифференцированной — 84,2±1,2%, при низкодифференцированной — 76,1±2,3%. 10-летний показатель соответственно равен 79,9±1,9%, 75,6±2,9% и 66,3±3,2%. Из полученных данных становится понятно, что эффективность применяемых в РБ методов терапии РТМ I стадии можно улучшить и приблизить их к

мировым показателям выживаемости, равным 90 – 97%. Пяти летние результаты лечения высокодифференцированной и умереннодифференцированной аденокарциномы I стадии достоверно не отличаются между собой ($p>0,05$). Существенная разница имеется только между 10-летними показателями общей наблюдаемой выживаемости ($p<0,001$).

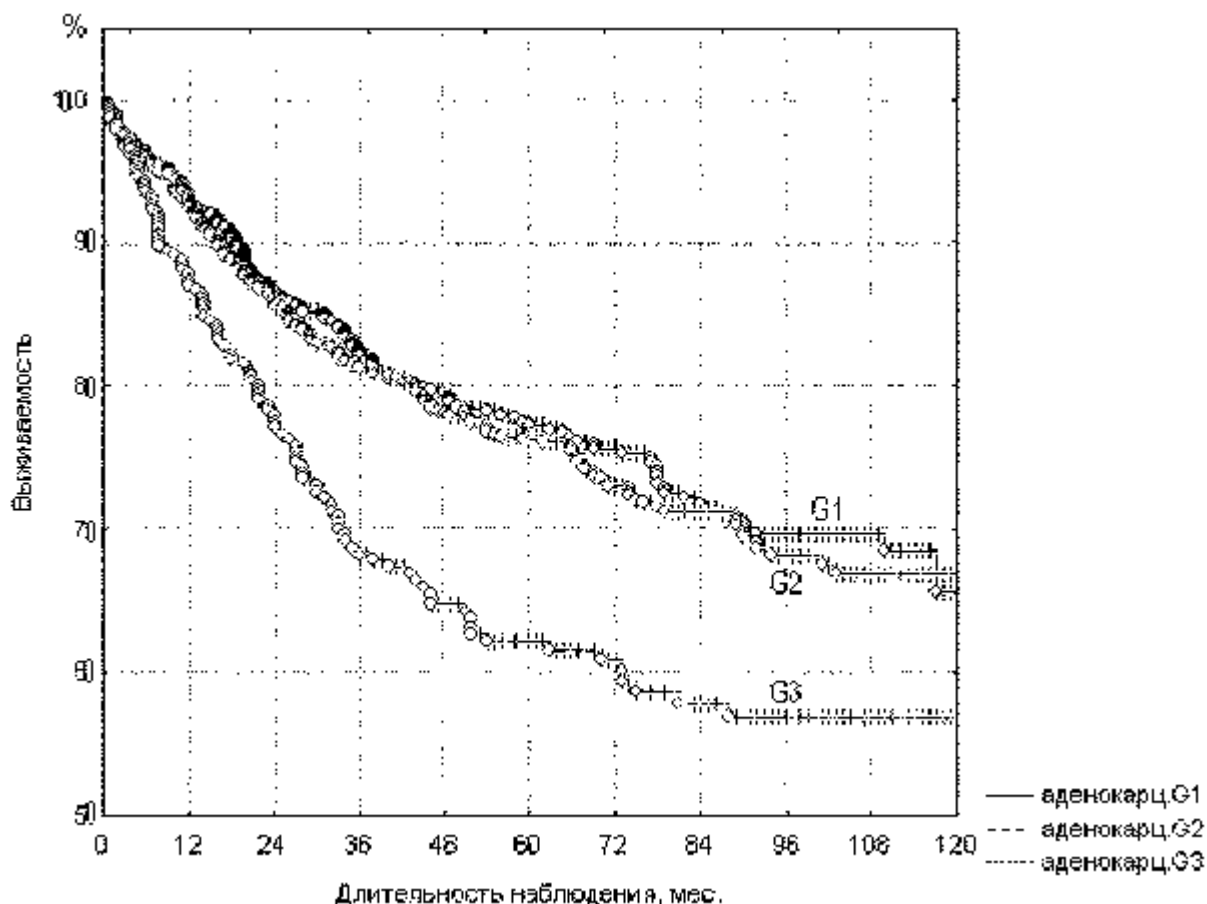


Рис. 2. Общая наблюдаемая выживаемость больных РТМ II стадии в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

При II стадии РТМ (рис. 2) показатели 5-летней общей наблюдаемой выживаемости при высоко-и умереннодифференцированных аденокарциномах (G1 и G2) не имели достоверных различий между собой ($77,1\pm 1,8\%$ и $76,2\pm 1,6\%$). При низкодифференцированной опухоли этот показатель оказался значительно ниже и составил $62,1\pm 3,1\%$. 10-летняя общая наблюдаемая выживаемость при высокодифференцированной аденокарциноме была равна $65,5\pm 3,7\%$, умереннодифференцированной — $66,9\pm 2,2\%$ и низкодифференцированной — $56,8\pm 3,4\%$. Различия в выживаемости между группами статистически достоверны ($p<0.001$).

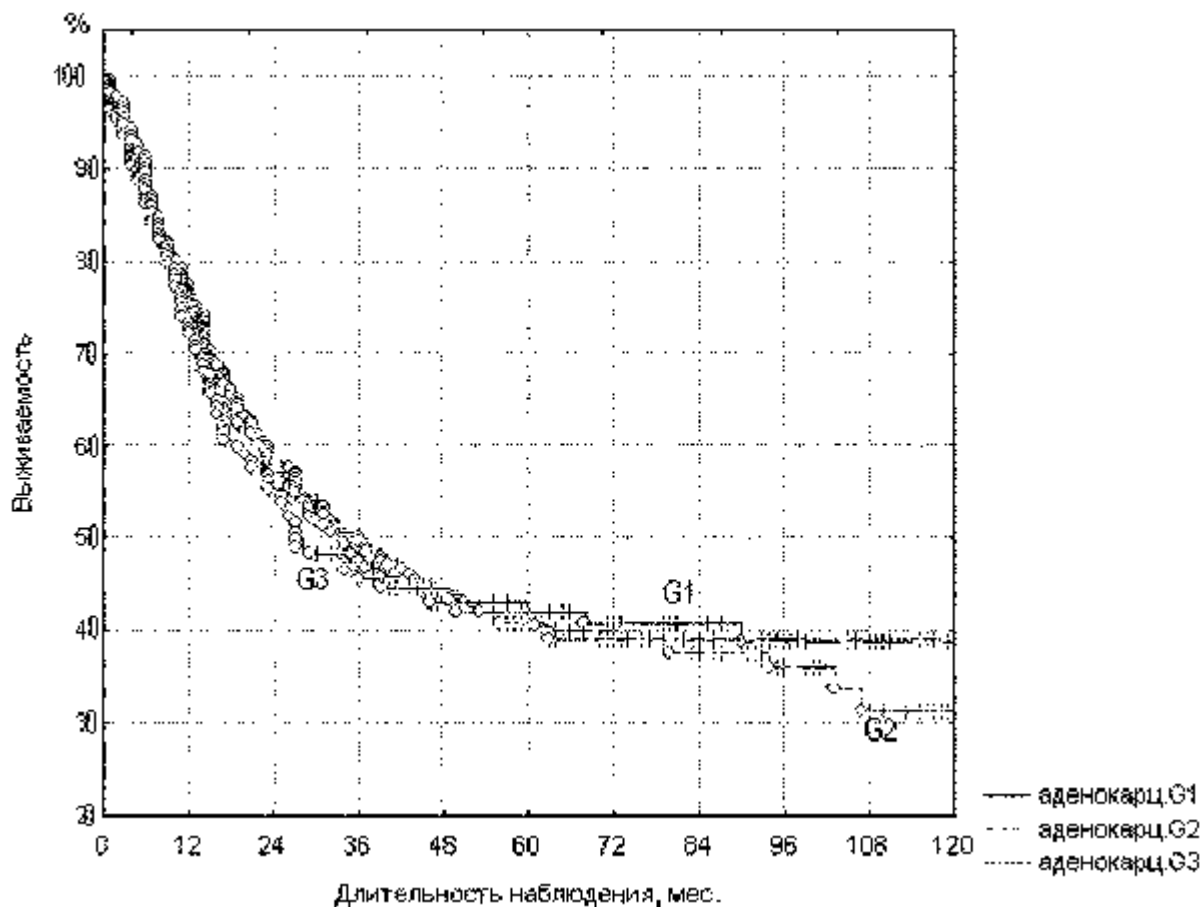


Рис. 3. Общая наблюдаемая выживаемость больных РТМ III стадии в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

На рис. 3 видно, что у больных РТМ III стадии показатели 5-летней общей наблюдаемой выживаемости были практически одинаковы при различной степени дифференцировки опухоли и соответственно составили при G1 — 42,0?4,2%, при G2 — 40,7?3,2%, при G3 — 41,9?4,4%. Показатель 10-летней общей наблюдаемой выживаемости для высокодифференцированной карциномы был равен 38,8?4,5%, умереннодифференцированной — 31,3?4,4%. Полученная разница между ними статистически недостоверна ($p=0,8910$). Ни одна больная, имеющая низкодифференцированный РТМ III стадии, 10 лет не прожила.

Показатели 5-летней общей наблюдаемой выживаемости у больных РТМ IV стадии при высокодифференцированной аденокарциноме составили 14,2?4,7%, при умереннодифференцированной — 19,0?3,8% и низкодифференцированной — 21,5?4,6%. Десять лет из этой группы не прожила ни одна больная. Различия между группами недостоверны ($p=0,8790$).

Выводы

1. Общая наблюдаемая выживаемость (5-ти и 10-летняя) больных РТМ, имеющих эндометриоидную аденокарциному, составляет при высокодиф-ференцированной опухоли 76,7?1,0% и 68,7?1,9%, при умереннодиф-ференцированной — 73,2?1,0% и 64,2?1,7% и низкодифференцированной — 61,4?1,7% и 54,8?2,0%.

2. Неблагоприятной для результатов лечения больных РТМ является низкая степень дифференцировки эндометриоидной аденокарциномы, действие которой проявляется только при I-II стадиях злокачественного процесса.

3. При III и IV стадиях РТМ результаты лечения больных не зависят от степени дифференцировки эндометриоидной аденокарциномы.

Литература

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. // Ленинград «Медицина», 1989.-С.463.
2. Краснощекова Г.И., Богатырев В.Н., Харитонов Т.В. и др. Серозный папиллярный рак эндометрия (морфологическая диагностика, ДНК-проточная цитофлюорометрия, клиника) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003.-№ 12.-С.1-7.
3. Ульрих Е.А., Нейштадт Э.Л. Редкие формы рака тела матки // Практик. онкол. – 2004. – Т.5, № 1. – С.68-76.
4. Урманчеева Л.Ф., Ульрих Е.А., Нейштадт Э.Л. и др. Серозно-папиллярный рак эндометрия (клинико-морфологические особенности) // Вопр.онкол. – 2002. – Т.48, № 6. – С.679-683.
5. Abeler V.M., Vergote I.B., Kjorstad K.E. et al. Clear cell carcinoma of the endometrium. Prognosis and metastatic pattern // Cancer. – 1996. – Vol.78. – P.1740-1747.
6. Benedet J.L., Ehlen T.G., Kovacs E. et al. Рак тела матки // Факторы прогноза в онкологии. – Минск: БелЦНМИ, 2000. – С.227-236.
7. Carcangiu M.L., Cbammers J.T. Early pathologic stage clear cell carcinoma and uterine papillary serous carcinoma of the endometrium: comparison of clinicopathologic features and survival // Int. J. Gynecol. Pathol. – 1995. – Vol.14, N 1. – P.30-38.
8. Carriero C., Nappi L., Mellini G. et al. Prognostic factors and selective use of vaginal hysterectomy in early stage endometrial carcinoma // Eur.J. Gynaecol Oncology. – 1999. – Vol.20, N 5-6. – P.408-411.
9. Halperin R., Zehavi S., Langer R. et al. Uterine papillary serous carcinoma (pure and mixed type) compared with moderately and poorly differentiated endometrioid carcinoma. A clinicopathologic study // Eur. J. Gynaecol Oncol. – 2002. – Vol. 23, N 4. – P.300-304.
10. Gallion H.H., Van Nagell J.R., Powell D.F. et al. Stage I serous papillary carcinoma of the endometrium // Cancer. – 1989. – Vol. 673. – P. 2224-2228.
11. Lee E.T. Statistical Methods for Survival Data Analysis. 2nd edition. // Wiley, New York. – 1992. – 482pp.
12. 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.
13. Parmar Mahesh K.B., Machin David, Survival Analysis. A practical approach // Wiley, New York. – 1995. – 268pp.
14. Sakuragi N., Hareyama H., Todo Y. et al. Prognostic significance of serous and clear cell adenocarcinoma in surgically staged endometrial carcinoma // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2000. – Vol. 79, N 4. – P.311-316.
15. Sood B.M., Jones J., Gupta S. et al. Patterns of failure after the multimodality treatment of uterine papillary serous carcinoma // Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys. – 2003. – Vol.57, N 1. – P.208-216.
16. Trope C., Kristensen G.B., Abeler V.M. Clear-cell and serous cancer: treatment options // Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 15, N 3. – P.433-446