

# У ФОКУСІ УВАГИ ОНКОЛОГІВ

## РАК ЕНДОМЕТРІЯ

Ярослав Шпарик, Микола Томич

Рак епітеліального шару тіла матки (ендометрія, РЕ) — займає четверте місце за частотою серед злоякісних пухлин жіночого населення України, причому захворюваність постійно зростає — від 5.717 випадків у 1992 р. (20,6 на 100.000 жіночого населення) до 6.080 у 1997 р. (22,4, відповідно), тобто майже на 10% за 5 років<sup>1</sup>. З іншого боку, хоча захворюваність на РЕ вища, ніж на інші поширені форми гінекологічних раків (зокрема, раку шийки матки і яєчників), смертність нижча. Основна причина цього — відносно значна частка первинних хворих з ранніми стадіями процесу. На Заході 85—90% захворювань виявляють у I стадії, в Україні — приблизно 80% у I—II стадіях. У розвинених країнах 5 років і довше після встановлення діагнозу живе 85% хворих, в Україні протягом першого року помирає 15% пацієнток<sup>2</sup>.

### Епідеміологія та етіологія

Більшість випадків РЕ припадає на жінок у менопаузі, хоча 25% трапляється в пременопаузальному віці, причому 5% у віці до 40 років. Медіана віку пацієнток — приблизно 60 років. Захворюваність на РЕ значно вища в країнах Заходу, ніж Сходу. Жительки міст хворіють частіше, ніж мешканки сіл.

Рак може розвиватися в нормальному, атрофічному або гіперпластичному ендометрії. На загал, розрізняють два механізми розвитку РЕ. Приблизно три чверті випадків пов'язані з дією екзо- або ендогенних естрогенів. Процес у таких випадках дебютує як гіперплазія ендометрія і згодом перетворюється в рак, але здебільшого високодиференційований з добрим прогнозом. У решті чверті випадків РЕ розвивається спонтанно. Він не пов'язаний із гіперплазією, навпаки, часто виникає на тлі атрофічного або незміненого ендометрія. Такі пухлини є менш диференційованими і їх прогноз суттєво гірший.

Фактори ризику розвитку РЕ відносно добре досліджені. Вже згадувалася роль естрогенів, яка була особливо актуальною при широкому запровадженні в практику контрацептивів на основі естрогенів. З'ясовано, що вони можуть у 4—15 разів підвищити ризик розвитку РЕ. Але для сучасних контрацептивів, у яких, поперше, суттєво знижено дозу естрогенів, а по-друге, додано прогестини, цей ризик уже неактуальний. Пізня менопауза, кровотечі в менопаузі є несприятливими факторами щодо можливості розвитку РЕ.

Спосіб харчування (зокрема, високий вміст тваринних жирів) і ожиріння також підвищують ризик. Наприклад, при перевищенні ідеальної ваги тіла на 15 кг ризик підвищується втричі, а на 25 кг — у 10 разів. Жінки, які не народжували,

<sup>1</sup> За такий же час абсолютна онкологічна захворюваність змінилася незначно — 161.961 та 159.223 випадків (312,7 і 314,4 на 100.000 населення, відповідно). Кількість раків яєчників та шийки матки, згідно з офіційними статистичними даними, протягом останніх років не зростає.

<sup>2</sup> Тобто протягом першого року після встановлення діагнозу в Україні помирає стільки ж пацієнток, як у США протягом п'яти років.

хворіють удвічі частіше. Серед інших факторів — цукровий діабет, артеріальна гіпертензія. Якщо проста гіперплазія ендометрія рідко перетворюється в рак, то третина випадків складної атипової гіперплазії при відсутності лікування прогресує в аденокарциному.

Протягом останніх років багато уваги приділяють ролі антиестрогенів (зокрема, тамоксифену) в розвитку РЕ, але пухлини такого ґенезу займають лише дуже незначну частку серед загальної кількості цих процесів<sup>3</sup>.

### Клініка

Скринінг РЕ серед жінок без симптомів практичного значення не має. У менопаузі приблизно 90% хворих на РЕ скаржаться на аномальні виділення з піхви, у 80% з яких є кровотечі. На загал, РЕ виявляють у 15% жінок у менопаузі, у яких є кровотечі. У пізніх стадіях основні скарги пов'язані з поширенням пухлини за межі матки і її тиском на сусідні органи та структури.

Діагностика РЕ в пременопаузі є складнішою, ніж після припинення менструацій. Лікар повинен бути настороженим щодо діагнозу РЕ у випадках тривалих значних кровотеч під час менструацій або між ними.

При підозрі на РЕ для уточнення діагнозу спочатку проводять амбулаторні процедури: біопсію ендометрія (проводиться спеціальними інструментами, які мають діаметр не більше 5 мм) або аспірацію з обов'язковим забором матеріалу з цервікального каналу. Нерідко ці заходи дають можливість з'ясувати діагноз і уникнути застосування методів, які вже потребують загальної анестезії. Якщо ж інформація щодо діагнозу недостатня або маткові кровотечі тривають, то стандартним методом з'ясування природи патології є розкриття шийки матки і систематичне вишкрібання її порожнини. Перед розкриттям шийки необхідно вишкребти ендocerвікс. Матеріал з ендocerвікса і ендометрія обов'язково передають на патологічне дослідження окремо.

Перед початком лікування проводять, крім того, рутинні процедури — рентген-обстеження органів грудної клітки, УЗД черевної порожнини, сигмоїдоскопію, цистоскопію. Але, на думку багатьох клініцистів, три останніх з названих методів дають значний відсоток хибних результатів і рідко змінюють подальший план лікування, через що рекомендують проводити їх лише при наявності відповідних скарг. Дорогі методи обстеження (комп'ютерна томографія, ядерний магнітний резонанс) недоцільні з економічної точки зору.

### Стадіювання

Сучасна система стадіювання РЕ (FIGO<sup>4</sup>, 1988) є хірургічною, тобто всі вказані характеристики пухлини повинні підтверджуватися мікроскопічно (табл. 1). Стадіювання за системою TNM<sup>5</sup> (5-е видання, запроваджене в 1997 р.) повністю узгоджене з названою класифікацією FIGO. У тих випадках, коли оперативне втручання не проводиться, стадіювання здійснюється за клінічною класифікацією FIGO (1971 р.) (табл. 2), але слід обов'язково зазначити, яку саме систему використано.

Гістологічно більшість випадків РЕ (75—80%) є ендометріоїдними аденокарциномами, причому в 30—50% спостерігається домішка плоскоклітинних елементів: аденоакантома (кращий прогноз) або залозисто-плоскоклітинна карцинома (гірший

<sup>3</sup> Див.: Антиестрогени в онкології: сьогодні і завтра. Медицина світу 1998; 4 (1):42—48.

<sup>4</sup> FIGO — Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique (Міжнародна Федерація гінекологів та акушерів).

<sup>5</sup> Див.: Онкологія. За редакцією Б.Т. Білінського, Ю.М. Стернюка та Я.В. Шпарика. Львів: Медицина світу, 1998. 275 с.

Таблиця 1.  
Хірургічне стадіювання PE (FIGO, 1988 р.)

Стадія	Градація	Характеристики
IA	G1, 2, 3	Пухлина обмежена ендометрієм
IB	G1, 2, 3	Інвазія менше, ніж половини товщини міометрія
IC	G1, 2, 3	Інвазія більше, ніж половини товщини міометрія
IIA	G1, 2, 3	Захоплюються лише ендocerвікальні залози
IIB	G1, 2, 3	Інвазія строми шийки матки
IIIA	G1, 2, 3	Пухлина уражує серозний шар або придатки, або отримано позитивний результат цитологічного дослідження очеревини
IIIB	G1, 2, 3	Метастази в піхву
IIIC	G1, 2, 3	Метастази в тазові або парааортальні лімфатичні вузли
IVA	G1, 2, 3	Пухлина уражує слизовий шар сечового міхура і/або товстої кишки
IVB		Віддалені метастази, включно з ураженням внутрішньочеревних і/або пахвинних лімфатичних вузлів

прогноз). Серозна папілярна карцинома (<10% випадків PE) має дуже агресивний перебіг. Світлоклітинна карцинома (4–5%) також характеризується гіршим прогнозом, що пов'язано з відносно раннім внутрішньочеревним поширенням процесу. Рідше трапляються муцинозні (1%), плоскоклітинні (<1%), змішані (10%) та недиференційовані форми PE.

Таблиця 2.  
Клінічне стадіювання PE (FIGO, 1971 р.)

I	Рак обмежений тілом матки
IA	Довжина порожнини матки 8 см або менша
IB	Довжина порожнини понад 8 см
II	Рак захоплює тіло і шийку матки
III	Рак поширюється поза межі матки, але не виходить за межі малого таза
IV	Рак поширюється поза межі малого таза, або уражує сечовий міхур, або пряму кишку

За морфологічною градацією первинні хворі з РЕ розподіляються приблизно так: по 40% G1 (висока диференціація) та G2, а решта 20% — G3 (низька диференціація).

Слід зауважити, що висновки про клітинний тип та градацію пухлини змінюються після оперативного втручання в 30—50% порівняно з результатами вишкрібання. Стадія процесу та його гістологічні особливості є важливими прогностичними факторами щодо тривалого виживання (табл. 3). Певне прогностичне значення має інвазія просвіту судин, яка трапляється приблизно в 15% випадків. Метастази в тазові та парааортальні лімфатичні вузли виявляють у таких пацієнток приблизно в 30% і 20%, відповідно. Колись прогностичним фактором вважався і розмір матки, але з'ясувалося, що цей показник не має самостійного значення, а залежить від морфологічного типу пухлини, глибини ураження міометрія.

Таблиця 3.  
П'ятирічне виживання при РЕ залежно від прогностичних факторів  
(дані FIGO, 1988 р.)

Стадія	Виживання
I	72%
II	56%
III	32%
IV	11%
<b>Інвазія міометрія</b>	
<1/3	82%
1/3—1/2	78%
>1/2	67%
<b>Градація</b>	
G1	80%
G2	73%
G3	58%

## РАДИКАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ РЕ

### Хірургічне втручання

Операція можлива приблизно в 90% хворих на РЕ. Основну увагу з точки зору протипоказів та ризику ускладнень слід звернути на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет, які часто трапляються у хворих на РЕ. Адекватним обсягом оперативного втручання при РЕ є повна гістеректомія з двобічною сальпінго-оваріекто-

місю з черевного доступу (TAH/BSO). Яєчники і труби видаляються одним блоком з маткою. Ще перед цим слід узяти на цитологічне дослідження рідину з черевної порожнини, у якій приблизно в 15% хворих виявляють злоякісні клітини. Частіше це трапляється при відносно вищій градації пухлини і глибшому ураженні міометрія. Крім того, під час оперативного втручання обов'язково проводиться біопсія будь-яких підозрілих на позаматкове ураження утворів.

Основні дискусії з проблеми хірургічного лікування PE стосуються доцільності й обсягу втручання на регіонарних лімфатичних вузлах. Зрозуміло, що всі підозрілі на ураження вузли необхідно видалити для морфологічного дослідження. Крім того, рекомендується вибірково біопсія лімфатичних вузлів з таких ділянок:

- ◆ дистальної частини загальної здухвинної артерії;
- ◆ зовнішньої здухвинної артерії та вени;
- ◆ вздовж затульного нерва.

Показами до біопсії тазових і парааортальних лімфатичних вузлів є:

- ◆ ураження більше, ніж половини товщини міометрія;
- ◆ наявність пухлини (незалежно від її диференціації) у ділянці перешийка, шийки матки, придатків, а також інших позаматкових структур;
- ◆ клітинний тип пухлини — серозний, світлоклітинний, недиференційований<sup>6</sup>;
- ◆ візуально або пальпаторно збільшені лімфатичні вузли.

Біопсію не проводять у тих випадках, коли пухлина обмежена лише ендометрієм (незалежно від її диференціації), бо лише в <1% таких хворих виявляють ураження в регіонарних вузлах. При ураженні пухлиною лише внутрішньої половини товщини міометрія (G1 та G2) ризик регіонарного метастазування складає приблизно 5%. Цю проблему дуже детально вивчали клініцисти з відомої групи онкогінекологів GOG<sup>7</sup>. За їх даними, 45—50% уражених парааортальних лімфатичних вузлів були клінічно збільшеними, а в 98% випадків метастази в ці вузли траплялися у хворих з іншими ознаками поширеного процесу (позитивні тазові вузли, внутрішньочеревні та яєчникові метастази, інвазія зовнішньої половини товщини міометрія). Приблизно в кожній десятій первинної хворой з PE виявляють метастази в тазові лімфатичні вузли (стадія IIIС). Ця частка зростає до кожної четвертої пацієнтки при проростанні в зовнішню половину міометрія, до кожної третьої при захопленні в процес яєчників і до кожної другої при наявності інших позаматкових метастазів. Слід зазначити, що оперативні втручання адекватного обсягу при PE майже у 20% випадків супроводжуються хірургічними ускладненнями, причому 5% з них серйозні (пошкодження кровоносних судин, сечоводу, кишок).

Протягом останніх років набувають поширення лапароскопічні втручання при I стадії PE. Проводиться гістеректомія з піхвового доступу і за допомогою лапароскопа, а також лапароскопічна лімфаденектомія. Необхідне уважне обстеження черевної порожнини, забір на дослідження змивів з неї, а при підозрі на більший обсяг ураження, ніж при I стадії, треба провести лапаротомію. Лапароскопічні втручання не слід проводити у хворих зі значним підвищенням маси тіла і при наявності зрощень у черевній порожнині. Хоча такі втручання мають багато переваг (зокрема, менша травматичність, коротші терміни перебування в стаціонарі), їх доцільність і переваги порівняно зі стандартною лапаротомією ще чекають на під-

<sup>6</sup> Для оцінки морфологічної структури пухлини проводять експрес-діагностику.

<sup>7</sup> GOG (Gynecologic Oncology Group) — одна з найавторитетніших дослідницьких груп у галузі онкогінекології. Серед її організаторів і першим головою був відомий американський клініцист українського походження професор Мирослав Грецишин.

твердження, чим і займається нині GOG у двох великих рандомізованих дослідженнях.

### Ад'ювантна променева терапія

**До- чи післяопераційне опромінення?** Історично променева терапія (ПТ) спочатку застосовувалася перед оперативним втручанням. Нині більшість онкологічних клінік проводять післяопераційну ПТ. П'ятирічне виживання при обох методах відрізняється несуттєво. Наприклад, у хворих з I стадією з G3 воно складає 64% і 73% при до- і післяопераційному опроміненні, відповідно. Перевагами післяопераційної ПТ є можливість точнішого визначення стадії і прогностичних факторів процесу, а отже, показів та обсягу додаткового лікування. Частині хворих зі сприятливим прогнозом не проводиться непотрібна ПТ. Слід враховувати і можливість патоморфозу пухлини після ПТ, що є основою неадекватного гістологічного висновку.

**Дистанційне чи місцеве опромінення?** У більшості випадків основу ад'ювантного лікування складає ПТ методом дистанційної терапії на ділянку таза. Одночасне тазове та піхвове опромінення проводиться значній частині хворих. Вважають, що при такому підході можна поліпшити місцеві результати лікування у хворих з поширенням процесу на шийку матки, хоча ця ідея остаточно ще не підтверджена. Дотепер отримані результати свідчать, що локальний контроль однаково успішно досягається як при дистанційній ПТ, так і при місцевому опроміненні окремо, а перевага комбінації обох методів поки що не з'ясована.

**I стадія.** Більшість клініцистів рекомендує проводити дистанційну ад'ювантну ПТ на ділянку таза при глибокому ураженні міометрія, при G2 або G3 або при інвазії просвіту судин (табл. 4). Основною метою лікування є вплив на тазові лімфатичні вузли. Стандартною дозою є 45–50 Гр звичайними фракціями. Опро-

Таблиця 4.

Покази до ад'ювантного опромінення таза при PE

Градація	Обсяг ураження товщини міометрія		
	Внутрішня третина	Середня третина	Зовнішня третина
G1	—	—	+
G2	—	+	+
G3	+	+	+
Інвазія просвіту судин (незалежно від G)	+	+	+

мінення з піхвового доступу вважають за можливе проводити у хворих з низьким ризиком регіонарного метастазування. Його недоліками є ризик місцевих ускладнень з боку прямої кишки і піхви.

При серозній папілярній карциномі, про агресивний характер якої вже йшлося, є високий ризик поширення на верхню частину черевної порожнини, таз і піхву. Тому рекомендують ПТ на всю ділянку живота в дозі 30 Гр, а на таз додатково до загальної дози 50 Гр. Таке лікування дає можливість досягнути показників 5-річного виживання на рівні 50%.

**II стадія.** Ця група хворих доволі гетерогенна за ступенем ураження міометрія, шийки матки та градацією пухлини. У більшості хворих проводять ад'ювантну ПТ на таз у дозі 45—50 Гр та додатково внутрішнє опромінення поверхні піхви до 80—90 Гр.

**III стадія.** Тактика опромінення залежить від особливостей поширення процесу. Наприклад, хворі з ізольованими метастазами в яєчники мають відносно сприятливий прогноз (5-річне виживання 60—80%) після радикального оперативного втручання і ПТ на ділянку таза та внутрішньопіхвового опромінення (дози, як при II стадії). При наявності метастазів у парааортальні лімфатичні вузли показники 5-річного виживання складають приблизно 30%, причому численні ураження в черевній порожнині є несприятливим прогностичним фактором. При поширеному процесі деякі клініцисти рекомендують опромінення всієї черевної порожнини, хоча прогноз при цьому такий же несприятливий, як при ПТ лише на ділянку таза. GOG проводить дослідження з порівняння ефективності ПТ і хіміотерапії в такій групі хворих.

### **Радикальна ПТ**

Лише ПТ застосовується в тих випадках, коли ризик оперативного втручання надто високий — 10—15%, тобто такий же, як частота місцевих рецидивів у матці після лише опромінення. Результати ПТ при РЕ дещо гірші порівняно з ефективністю лікування, яке включає оперативне втручання. ПТ складається з комбінації різних методик — дистанційного та внутрішньоматкового. При лише внутрішньопорожнинному опроміненні кількість ускладнень від лікування складає приблизно 5% і підвищується при комбінації з дистанційною ПТ до 10—15%.

### **Ад'ювантна системна терапія**

Дотепер не отримано підтвердження ефективності системної ендокринної чи хіміотерапії після радикальних оперативних втручань з приводу РЕ. Теоретично додаткова гормонотерапія прогестинами могла б поліпшити результати лікування в тих випадках, коли в клітинах пухлини реєстрували високі показники прогестеронових рецепторів. Але принаймні три великих рандомізованих дослідження не з'ясували ролі жодного з прогестинів у якості ад'ювантного лікування.

Те ж стосується і ад'ювантної хіміотерапії — поки що невідомі її ефективні режими. Певні надії пов'язані з комбінаціями відомих (доксорубіцин, цисплатин) та нових (паклітаксел) цитостатиків.

### **Паліативне лікування РЕ**

Рецидиви після гістеректомії приблизно в 50% хворих містяться в ділянці таза, у другій половині — за його межами. При місцевих рецидивах проводиться паліативна ПТ, якщо на попередньому етапі було лише оперативне втручання. Опромінення може давати добрий симптоматичний ефект при ураженні лімфатичних вузлів, мозку, кісток. Місцеві рецидиви після ПТ трапляються відносно рідко і характеризуються поганим прогнозом. Пропонована в таких випадках евісцерація має скоріше експериментальне, ніж практичне значення.

Паліативна гормонотерапія проводиться кількома групами препаратів. Історично вперше відносна ефективність виявлена в прогестинів (на початку 60-х рр.). Застосовуються медроксипрогестерон (Провера, Фарлутал; Депо-провера — прогестин тривалої дії), мегестрол (Меґейс), оксипрогестерону капронат. Ефективність лікування (зменшення обсягу процесу на 50% і більше) у різних дослідженнях становила 15—35%. Відзначають, що позитивний результат гормонотерапії ймовірніший при

наявності в пухлині позитивних рецепторів прогестерону і/або естрогенів, а також при відносно вищій диференціації процесу (ці фактори взаємопов'язані — чим вища ґрадація, тим нижчий рівень гормональних рецепторів). Для розвитку клінічного ефекту при терапії прогестинами необхідно принаймні 7—12 тижнів.

Приблизно таку саму ефективність має відомий антиестрогеновий засіб тамоксифен, причому рекомендована доза дещо вища, ніж при раку груді, — 40 мг/добу. Деякі клініцисти з'ясували відносну ефективність аналогів гонадотропін-релізінг-фактора, наприклад, ґозереліну (Золадекс), зокрема у випадках прогресування на тлі лікування прогестинами.

Названа раніше GOG протягом 20 останніх років провела кілька рандомізованих досліджень щодо ролі паліативної хіміотерапії при РЕ. З'ясовано, що ефективність доксорубіцину, його комбінацій з циклофосфамідом (Ендоксан) або цисплатином, а також з прогестинами складає 25—45%, причому найвища вона в комбінації доксорубіцину з цисплатином. Проте медіана виживання при всіх цих режимах хіміотерапії приблизно однакова — 7—10 міс. Останнім часом активно досліджується роль нового цитостатика паклітакселу, ефективність якого, за даними GOG, складає приблизно 35%. Названа клінічна група розпочала дослідження комбінації паклітакселу з доксорубіцином.

### Спостереження за хворими

Більшість (приблизно 75%) рецидивів після радикального лікування трапляються протягом перших трьох років після оперативного втручання. Тому рекомендують огляд онкогінеколога принаймні кожних пів-року протягом перших трьох років, а згодом раз на рік. Рецидиви процесу в 60% хворих супроводжуються певними симптомами, а в решті 40% вони є безсимптомними. Серед симптомів рецидиву найчастіше болі в животі чи тазі, схуднення, загальна слабкість, піхвові кровотечі. Рецидиви, які перебігають безсимптомно, у половини пацієнток виявляються при фізикальному огляді, а ще в половини — за допомогою лише діагностичних тестів. Важливість цитологічного дослідження за Папаніколау щодо виявлення рецидиву РЕ сумнівна. Рентгенобстеження грудної клітки може виявити поширення процесу на легені, але це вже не впливає на прогност. Тому цей метод не виправданий щодо хворих, які не мають відповідних скарг.

### Висновки

Результати лікування РЕ в розвинутих країнах відносно задовільні. Сучасні клінічні дослідження спрямовані на уточнення показів до додаткового лікування і його методик (зокрема, нез'ясована роль ад'ювантної гормонотерапії), а також на проблеми, пов'язані з якістю життя хворих після лікування.

При підготовці статті використано такі матеріали:

- ◆ Barakat RR. Contemporary issues in the management of endometrial cancer. *CA Cancer J Clin* 1998; 48(5):299—314.
- ◆ Barakat RR, Greven K, Muss HB. Endometrial cancer (розділ у посібнику "Cancer Management: A Multidisciplinary Approach". Second Edition. Editors R Pazdur, LR Coia, WJ Hoskins, LD Wagman. Huntington, NY: PRR, 1998. 859 p.). P.178—194.
- ◆ Cohen CJ, Thomas GM. Endometrial cancer (розділ у посібнику "Cancer Medicine". Fourth Edition. Editors JF Holland, RC Bast, DL Morton, E Frei III, DW Kufe, RR Weichselbaum. Baltimore et al.: Williams @ Wilkins, 1997. 3386 p.). P.2263—2280.
- ◆ Thigpen JT. Chemotherapy of gynecologic cancer (розділ у посібнику "The Chemotherapy Source Book". Editor MC Perry. Baltimore et al.: Williams @ Wilkins, 1996. 1518 p.). P.1253—1288.