

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н.Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

МИНИМАЛЬНЫЙ РАК ЭНДОМЕТРИЯ

С.Я. Максимов

Системный подход к проблеме минимального рака эндометрия, позволивший идентифицировать границы этой патологии, установить минимальные потенции к формированию регионарных и отдаленных метастазов, высокую дифференцировку, выраженную гормонозависимость и иммунологическую компенсацию, открывает реальные возможности своевременного выявления, щадящего и органосохраняющего лечения.

Разработка концепции начального рака, его клинико-морфологическая идентификация, уточнение биологических особенностей, возможностей скрининга, углубленной нозологической диагностики, возможностей и пределов щадящего и органосохраняющего лечения является одним из наиболее перспективных направлений клинической онкологии [11, 13, 25]. Для успешного решения указанных аспектов проблемы начального рака необходим системный патогенетический подход. Он предусматривает интеграцию знаний о заболеваемости и смертности (что определяет выбор приоритетных направлений национальной службы здравоохранения), эпидемиологических и патогенетических особенностей, биологических свойств опухоли, ее выявления, лечения и прогноза. Такой патогенетический подход наиболее эффективен по отношению к раку органов репродуктивной системы у женщин. Многие формы начального рака возникают на фоне дисплазии и Ca in situ, при которых не клинические, а морфологические критерии являются основой ранней диагностики. Вместе с тем, значительная часть опухолей возникает «de novo», минуя фазу дисплазии и Ca in situ [12]. Ориентация только на клинические симптомы делает технологию ранней диагностики малоуправляемой, а выявление начальных форм рака в значительной мере случайной. Поэтому, как подчеркивают эксперты ВОЗ (1986, 1968), только массовый или селективный скрининг в группах риска может по-настоящему решить проблему ранней диагностики рака. Одним из наиболее впечатляющих примеров является эволюция представлений о гистогенезе предрака и рака шейки матки. Только широкое развитие цитологического скрининга и углубленной диагностики (кольпоскопия, прицельная биопсия) позволили получить объективные сведения о гистогенезе дисплазии и преинвазивного рака, их биологическом поведении в зависимости от проявлений вирусной инфекции (HPV 6, 11, 16, 18 и 31 генотипов). Исключительное значение имеет развитие концепции микроинвазивного рака шейки матки, изучение его потенций к метастазированию и особенностей лечения [17]. В результате международных кооперированных исследований очерчены границы этой патологии, установлены возможности щадящего лечения. В сходном направлении выполнялись исследования по идентификации понятия минимального рака молочной железы: от разработки стратегии маммографического скрининга и методов уточняющей диагностики до обоснования концепции органосохраняющего лечения [13].

Вместе с тем следует признать, что концепция начального рака эндометрия (РЭ) находится еще в начале своего развития. Разноречивы морфологические критерии дифференциальной диагностики клеточной формы атипической гиперплазии от внутриэндометриального инвазивного рака, нет единого мнения о морфологических и биологических особенностях микроинвазивного рака эндометрия [29].

За последние 20 лет заболеваемость раком молочной железы и эндометрия увеличилась в России в 2 раза [2, 8, 9, 16]. Такая же ситуация отмечается в США, Швеции, Италии, Франции, Англии [18, 25 27].

В результате медицинские и социальные аспекты проблемы рака эндометрия приобрели исключительное значение, вызывая интерес многих исследователей: гинекологов, онкологов, морфологов, эндокринологов. На сегодняшний день достигнут существенный прогресс в вопросах патогенеза, диагностики и лечения рака эндометрия. В частности, аргументирована концепция о патогенетической неоднородности рака эндометрия, существовании гормонозависимого и автономного типа [1, 31].

Оценены возможности и пределы цитологического исследования эндометриальных аспиратов и смывов, гистероскопии с прицельной биопсией, трансвагинальной эхографии, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томо-

графии. Появились отдельные исследования, посвященные скринингу РЭ в группах риска [30], которые, к сожалению, еще не нашли широкого распространения в практике, но рекомендованы экспертами ВОЗ для детального изучения и оценки их возможного влияния на заболеваемость и смертность.

Нет недостатка в публикациях, посвященных различным аспектам хирургического лечения и показаниям к удалению регионарных лимфатических узлов таза [26, 32], роли дистанционного и эндовагинального облучения [6]. Благодаря исследованиям цитоплазматических рецепторов прогестерона и эстрадиола [19, 28], гормонального патоморфоза [23] и результатов адъювантного лечения прогестагенами и антиэстрогенами [4, 14, 15, 19, 24, 33], уточнены механизмы действия и условия оптимизации гормонотерапии рака эндометрия. Несмотря на значительное усовершенствование методов лечения больных раком эндометрия, показатели 5-летней выживаемости улучшаются медленно. По сводным данным FIGO, охватывающим 19 402 наблюдений из 113 ведущих гинекологических и онкологических центров мира, наблюдаемая 5-летняя выживаемость составила 69,7%. Это оставляет значительные резервы для усовершенствования методов лечения рака эндометрия. Не вызывает сомнений необходимость индивидуализации лечения с учетом всех доступных прогностических факторов. Но все же не будет преувеличением считать, что наиболее реальным направлением улучшения отдаленных результатов лечения является своевременное выявление минимального рака эндометрия. В свете изложенных фактов становится очевидным, что данные литературы о минимальном раке эндометрия отрывочны и разноречивы. Это потребовало проведения специального многопланового исследования, выполненного в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова в начале 90-х годов.

Для клинко-морфологического изучения критериев минимального РЭ рассмотрены данные, касающиеся 1256 больных гистологически верифицированным РЭ, лечившихся в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова за период с 1968 по 1989 г.

При обосновании клинического термина «минимальный рак эндометрия» исходили из того, что такое определение должно удовлетворять трем обязательным условиям: 1) минимальные размеры новообразования (диаметр не более 2 см, глубина инвазии не более 0,5 см); 2) низкие потенциалы к метастазированию в регионарные лимфатические узлы таза и яичники; 3) высокие показате-

ли 5-летней выживаемости. Эти критерии минимального рака приняты на основании всех фактических данных, полученных в настоящем исследовании. Установлены основные разновидности и обоснована классификация минимального РЭ: 1) внутриэндометриальный рак: инвазия ограничена стромой, включая наблюдения мультицентрического роста; 2) микроинвазивный рак: диаметр опухоли до 2 см, инвазия в миометрий до 0,5 см, за исключением наблюдений мультицентрического роста.

Детальный пересмотр макро- и микропрепаратов 1256 больных гистологически верифицированным раком эндометрия позволил отобрать 388 наблюдений (30,9%), соответствующих критериям минимального рака. С морфологических позиций клинический термин минимальный рак неоднороден: он включает в себя две группы наблюдений: внутриэндометриальный рак – отмечен в 11,1%, микроинвазивный рак – в 19,8%. Эти данные свидетельствуют о клиническом значении минимального рака, который встречается почти в каждом третьем наблюдении. Местнораспространенные (диффузные) формы РЭ отмечены у 727 больных (57,9%), а метастатические – у 141 (11,2%).

Для определения минимального рака в каждом наблюдении обязательно использование двух критериев: глубины инвазии и диаметра. Если ориентироваться только на один из этих критериев, то нарастает частота метастазирования, а также риск прогрессирования процесса после лечения. Несмотря на морфологические отличия внутриэндометриального и микроинвазивного рака, по основным клиническим особенностям, низким потенциалам к распространению за пределы матки, высокими и стабильными результатами лечения указанные разновидности минимального рака существенно не отличаются друг от друга. Прослеживается отчетливая тенденция концентрации минимального РЭ в более молодом возрасте. Это может иметь два объяснения: ранней, опережающей клинические проявления диагностикой и медленной прогрессией минимального рака. Обращает на себя внимание преобладание гормонозависимого патогенетического типа у больных минимальным РЭ (85%) по сравнению с местнораспространенным (74,7%) и особенно метастатическим (66,0%), ($p < 0,05$) (табл.1).

Преобладание гормонозависимых опухолей среди больных минимальным РЭ определяет его благоприятное клиническое течение. Примечательно, что минимальный рак эндометрия в 95% наблюдений локализуется в области дна матки и ее трубных углов.

Таблица 1
Сопоставление степени распространения РЭ с патогенетическим типом

Формы рака эндометрия	Патогенетические типы		Всего
	I (гормоноза-висимый)	II (автономный)	
Минимальный	330 (85,0%)	58 (15,0%)	388
Местно-распространенный	543 (74,7%)	184 (25,3%)	727
Метастатический	93 (66,0%)	48 (34,0%)	141
Всего	966 (76,9%)	290 (23,1%)	1256

Как видно из данных табл. 2, у больных минимальным РЭ отмечается статистически достоверное преобладание высокодифференцированной аденокарциномы (45,6%) по сравнению с местнораспространенным (20,1%) и особенно метастатическим раком (13,6%). Установлено преобладание частоты низкодифференцированной аденокарциномы при метастатическом раке (34,7%) по сравнению с местнораспространенным (23,4%) и особенно минимальным (лишь 5,4%). Иными словами, в подавляющем большинстве наблюдений минимального рака (94,6%) имеются дифференцированные формы рака. Одним из надежных признаков высокой функциональной зрелости РЭ является спонтанная секреция в клетках аденокарциномы. При минимальном РЭ умеренная или выраженная секреция в опухоли отмечена в 68,6% случаев, что несколько выше, чем при местнораспространенном раке (68,6%) и достоверно больше, чем при метастатическом (41,4%, $p < 0,06$).

Таким образом, установлены следующие характерные особенности больных минимальным раком эндометрия: более молодой возраст, I (гормонозависимый) патогенетический тип, локализация опухоли в верхней трети полости матки, высоко- и умереннодифференцированные аденокарциномы, высокая частота спонтанной секреции в клетках аденокарциномы. Эти факторы сочетаются и концентрируются у больных минимальным РЭ, определяя, помимо небольшой величины, её благоприятное клиническое течение.

Следующим этапом обоснования нового понятия «минимальный рак эндометрия» стало сравнительное изучение потенциалов к распространению за пределы матки при начальных и местнораспространенных формах заболевания. Изучены особенности метастазирования в регионарные лимфатические узлы таза и в яичники у 1256 больных раком эндометрия. Общая частота метастазов в подвздошных группах лимфатических узлов по отношению к 788 больным, у которых произведена расширенная гистерэктомия, составила 10,0%. Эта цифра, однако, сама по себе еще мало о чем говорит, так как в ряде клинических ситуаций потенция к лимфогенному метастазированию не реализуется, тогда как при сочетании ряда неблагоприятных прогностических факторов указанная вероятность достигает 30–40%.

При I патогенетическом типе частота лимфогенного метастазирования составила 8,9%, а при II – 13,6% ($p < 0,05$), т.е. в полтора раза чаще. Увеличение потенциалов к лимфогенному метастазированию характерно для ред-

ких форм рака эндометрия: папиллярной аденокарциномы (20,0%) и мезонефроидной светлоклеточной аденокарциномы (18,2%), в два раза чаще, чем при аденокарциноме (9,9%, $p < 0,05$). Еще более выражено влияние степени дифференцировки опухоли на лимфогенное метастазирование. Если при высокодифференцированном раке его частота составляет лишь 4,5%, то при умереннодифференцированном более чем в 2 раза выше (10,1%, $p < 0,05$), а при низкодифференцированном достигает 16,1% ($p < 0,001$).

Отмечается четко выраженная обратная зависимость частоты лимфогенного метастазирования от выраженности спонтанной секреции в железах аденокарциномы: от 16,7% при её отсутствии до 5,0% при выраженной секреции. Можно заключить, что спонтанная секреция отражает большую гормональную зависимость и меньшую злокачественность опухоли (табл. 3).

Минимальный рак эндометрия практически не метастазирует в регионарные лимфатические узлы: при внутриэндометриальном раке такие наблюдения вообще отсутствуют, а при микроинвазивном раке являются казуистическими, не превышая 1,2% (табл.4).

Как следует из данных табл.4, по отношению к общему числу 199 больных всеми формами минимального РЭ частота лимфогенного метастазирования (1%) настолько мала, что её можно пренебречь. При местнораспространенном раке, ограниченном телом матки, она равна 11,3%, а при распространении опухоли на шейку матки – 21,6% ($p < 0,05$).

По отношению к общему числу 1256 больных метастазы в яичники выявлены в 5,7% случаев. На частоту метастазирования рака эндометрия в яичники оказывают влияние те же факторы, которые определяют риск поражения регионарных лимфатических узлов. Относительный риск метастазирования в яичники при местнораспространенном РЭ в 17,3 выше, чем при минимальном, при котором указанная частота менее 1%. Следовательно, минимальный рак эндометрия не ограничивается небольшим диаметром опухоли в сочетании с поверхностной инвазией – не менее важен установленный факт его минимальных потенциалов к метастазированию в регионарные лимфатические узлы таза и яичники.

К моменту постановки диагноза минимального РЭ определялся сравнительно более молодой возраст больных (51,2 года), длительный анамнез маточных кровотечений в пре- и постменопаузе, а также повышенный эстрогенный фон (эстрадиол, карипикнотический индекс),

Таблица 2

Сопоставление различных форм рака эндометрия со степенью дифференцировки

Группы больных	Степень дифференцировки опухоли		
	G1	G2	G3
Минимальный рак (n=288)	177 (45,6%)	190 (49,0%)	21 (5,4%)
Местнораспространённый рак (n=727)	146 (20,1%)	411 (56,5%)	170 (23,4%)
Метастатический рак (n=141)	19 (13,5%)	73 (51,8%)	49 (34,7%)

Таблица 3

Относительный риск (RR) отдельных факторов, влияющих на лимфогенное метастазирование рака эндометрия

Факторы риска	Относительный риск (RR)	p <
Возраст старше 50 лет	2,2	0,05
II патогенетический вариант	1,6	0,05
Диаметр опухоли более 2 см	6,7	0,05
Инвазия более 0.5 см	4,2	0,05
Степень дифференцировки: G ₂ (по сравнению с G ₁)	2,6	0,05
G ₃ (по сравнению с G ₁)	4,9	
G ₃ (по сравнению с G ₂)	1,9	
Отсутствие секреции	2,5	0,05
Отсутствие лимфогистиоцитарной инфильтрации	2,3	0,05
Отсутствие чувствительности к прогестинам	3,4	0,05

Таблица 4

Частота метастазирования рака эндометрия в регионарные лимфатические узлы таза

Характеристика опухоли	Метастазы в лимфатические узлы
Внутриэндометриальный (n=29)	-
Микроинвазивный (n = 170)	2 (1,2%)
T1b, T1c (n=487)	55 (11,3%)
T2 (n=102)	22 (21,6%)
Всего (n=788)	79 (10%)

сочетавшийся со сниженным уровнем секреции гонадотропинов, преимущественно высокодифференцированных новообразований, с высоким содержанием рецепторов эстрадиола и прогестерона в опухолевой ткани.

При местнораспространенном раке эндометрия средний возраст был на 9 лет больше, длительность симптомов в 2 раза короче, отмечалась гипоестрогения, по данным определения эстрадиола и КПИ, гонадотропная активность (ФСГ и ЛГ) была несколько выше, увеличивалось число опухолей, относимых к умеренно- и низкодифференцированным аденокарциномам, уменьшалось число больных с высоким содержанием рецепторов прогестерона и эстрадиола.

У больных метастатическим раком эндометрия отмечался короткий анамнез заболевания. Уровень гонадотропной активности и эстрогенного фона (гипоестрогения) соответствовал возрастной норме. Отмечались преимущественно умеренно- и низкодифференцированные аденокарциномы со сниженным содержанием рецепторов прогестерона, сочетавшиеся с высоким уровнем рецепторов эстрадиола.

Опухоли, развивающиеся на фоне высокого эстрогенного уровня и метаболических нарушений (ожирение, снижение толерантности к углеводам, высокие показатели реактивной гиперинсулинемии), имеют сравнительно невысокие потенции к инвазивному росту и метастазированию. Поэтому у больных минимальным РЭ, 85% которых относится к гормонозависимому типу, отмечается медленная прогрессия опухоли. Такое «сдерживающее» влияние эндокринно-обменных нарушений все же

хронологически ограничено, в связи с чем у многих больных с I патогенетическим типом определяются местнораспространенные формы РЭ. Что же касается метастатического РЭ, то для него характерны возрастная гипоестрогения, повышение секреции гонадотропинов (ФСГ и ЛГ), нормальные показатели уровней гликемии, реактивной инсулинемии и липидного обмена, снижение содержания цитоплазматических рецепторов прогестерона при нарастании числа больных с высоким содержанием рецепторов эстрадиола.

Таким образом, особенности эндокринного статуса больных раком эндометрия могут играть двоякую и парадоксальную роль, хронологически меняющуюся от момента опухолевой трансформации до ее прогрессии (нарастание анаплазии, повышение потенций к инвазивному росту и метастазированию). На этапе канцерогенеза присущий I патогенетическому типу синдром эндокринно-метаболических нарушений играет роль факторов, увеличивающих риск возникновения гормонозависимого рака эндометрия. Но на этапе прогрессии роль синдрома эндокринно-обменных нарушений становится диаметрально противоположной, обуславливая более низкие потенции к инвазии и метастазированию гормонозависимого типа рака эндометрия по сравнению с автономным.

Это предположение подтверждается сопоставлением степени местно-регионарного распространения, с одной стороны, уровнем рецепторов эстрадиола и прогестерона в опухолевой ткани и степенью морфологической дифференцировки, с другой. Так, можно видеть, что при

Таблица 5

Группы больных	Содержание рецепторов		Степень дифференцировки опухоли		
	ER+/ER-	PR+/PR-	G1	G2	G3
Минимальный рак (n=229)	177/52	167/62	157 (68,6%)	55 (24%)	17 (7,4%)
Местнораспространённый рак (n=148)	121/27	104/44	73 (49,4%)	64 (43,2%)	11 (7,4%)
Метастатический рак (n=23)	18/5	11/12	4 (17,4%)	4 (17,4%)	15 (65,2%)

опухолях, локализованных только в пределах эндометрия или имевших инвазию до 0,5 см, преобладали новообразования с высоким содержанием рецепторов прогестерона. По мере увеличения глубины инвазии возрастало число новообразований со сниженной степенью морфологической дифференцировки и с низким содержанием цитоплазматических рецепторов прогестерона, т.е. нечувствительных к прогестинотерапии. На этом фоне определялось достоверно более значительное число новообразований с высоким уровнем цитоплазматических рецепторов эстрадиола. Из этих сопоставлений можно заключить, что способность рака эндометрия к инвазивному росту ассоциируется с гипоэстрогенией, сочетающейся с высоким содержанием рецепторов эстрадиола и сниженным уровнем рецепторов прогестерона в опухолевой ткани.

Лечение минимального рака эндометрия

Изучено влияние различных факторов, характеризующих особенности организма и опухоли, на риск летального исхода при местнораспространенных и метастатических формах заболевания. Установлены следующие статистически достоверные показатели относительного риска летального исхода в течение 5 лет наблюдения по отношению к отдельным факторам: II (автономный) патогенетический тип по сравнению с I (гормонозависимым) – 1,7, снижение степени дифференцировки опухоли: G2 по сравнению с G1 – 2,5, G3 по сравнению с G1 – 9,1, G3 по сравнению с G2 – 3,7, отсутствие секреции по сравнению с выраженной спонтанной секрецией – 3,9, отсутствие морфологических признаков чувствительности к прогестагенам (или отсутствие или низкое содержание рецепторов прогестерона и эстрадиола) – по сравнению с гормоночувствительными опухолями – 5,9, T2 по сравнению с T1 – 1,8, метастазы в регионарных лим-

фатических узлах таза по сравнению с их отсутствием – 9,9, метастазы в яичниках по сравнению с их отсутствием – 6,4. Но даже сочетание негативных прогностических признаков не имеет значения у больных минимальным РЭ (что, вообще говоря, для них не характерно), который отличается практическим отсутствием риска прогрессирования заболевания при своевременно проведенном лечении (табл.6).

Другое важное обстоятельство заключается в том, что по существу предельно возможные высокие и стабильные показатели наблюдаемой безрецидивной выживаемости не зависят от различных модификаций лечебной тактики. Они превышают 96% после простой гистерэктомии и не меняются после расширенной. Следовательно, учитывая очень низкие потенциалы к лимфогенному метастазированию минимального РЭ (около 1%), регионарная лимфаденэктомия противопоказана. Послеоперационное облучение у этих больных также бесполезно. И сочетание операции с адъювантной гормонотерапией не улучшает показатели 5-летней безрецидивной выживаемости. Известно, что адъювантное лекарственное лечение направлено на микрометастазы, находящиеся за пределами анатомической зоны опухоли. То обстоятельство, что адъювантная гормонотерапия у больных минимальным раком эндометрия оказывается бесполезной, доказывает, что у этих больных отсутствуют не только регионарные, но и отдаленные метастазы. Можно заключить, что любые дополнительные по сравнению с простой гистерэктомией модификации лечения (удаление регионарных лимфатических узлов, послеоперационное облучение и адъювантная гормонотерапия) у больных минимальным РЭ бесполезны и, следовательно, противопоказаны.

В табл.7 представлены показатели актуариальной выживаемости больных различными формами РЭ. Если при минимальном РЭ летальность от этого заболевания ничтожно мала, то при местнораспространенном раке в те-

Таблица 6
Сопоставление показателей наблюдаемой 5-летней выживаемости у больных минимальным раком эндометрия с методами лечения

Методы лечения	Здоровы 5 лет (%)
Простая гистерэктомия	96,4%
Расширенная гистерэктомия	96%
1+гормонотерапия	94,2%
2+гормонотерапия	95,9%
1+облучение	100%
2+облучение	92,3%
1+облучение+гормонотерапия	100%
2+облучение+гормонотерапия	97,1%

Таблица 7

Сопоставление актуариальной безрецидивной выживаемости больных минимальным, местнораспространенным и метастатическим раком эндометрия

Формы рака эндометрия	Число больных	Безрецидивная актуариальная выживаемость (%)				
		1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Минимальный	388	99,5	99,0	98,7	98,4	98,4
Местно-распространенный	727	96,4	91,4	88,4	87,1	86,4
Метастатический	141	88,5	73,7	66,1	60,7	55,9
Всего	1256	96,5	91,8	89,2	87,8	86,9

чение 5 лет наблюдения она составила 13,3%, а при метастазах в регионарных лимфатических узлах и/или яичниках – 41,8% (p<0,001). Пятилетняя актуариальная выживаемость у больных минимальным раком эндометрия существенно выше, чем при местнораспространенном (p<0,05). Очевидны также существенные различия 5-летней безрецидивной выживаемости между больными местнораспространенным и метастатическим РЭ (p<0,001). В связи с этим правомерна постановка вопроса: улучшают ли дополнительные лечебные воздействия результаты лечения местнораспространенного и метастатического РЭ или, как полагают некоторые авторы, для их излечения достаточна простая гистерэктомия?

В табл.8 сопоставлены показатели безрецидивной выживаемости 868 больных диффузным и метастатическим раком эндометрия.

Из этих данных следует, что индивидуализированное применение комбинированного и комплексного лечения позволяет с учетом сочетания прогностических факторов у каждой больной избрать наиболее адекватную лечебную тактику. Так, установлены достоверное преимущество расширенной гистерэктомии перед простой экстирпацией матки при II патогенетическом типе, значительных размерах опухоли, ее инвазии в миометрий более 1 см. В таких клинических ситуациях послеоперационное эндовагинальное облучение снижает риск рецидивов во влагалище в 1,6 раза. Дистанционное послеоперационное облучение не улучшает результатов лечения

местнораспространенного рака, но у больных с лимфогенными метастазами снижает относительный риск летального исхода в 4,6 раза. Адювантная гормонотерапия прогестагенами и антиэстрогенами достоверно повышает 5-летнюю выживаемость больных местнораспространенным и в особенности метастатическим РЭ. Ее эффективность повышается, если учитывается индивидуальная гормоночувствительность, а для длительного назначения прогестагенов и антиэстрогенов выбираются пациентки с сочетанием неблагоприятных прогностических признаков.

Исследование завершается анализом возможностей и пределов органосохраняющего лечения 47 больных минимальным РЭ молодого возраста с помощью гормонотерапии (табл.9).

Предельно возможно высокие и стабильные показатели 5-летней выживаемости у больных минимальным раком эндометрия, не зависящие от модификаций лечения, свидетельствуют о возможностях поиска более щадящих и органосохраняющих методов. Прежде всего, необходимо подчеркнуть, что самостоятельная гормонотерапия (у 29 больных) или ее сочетание с операцией у 18 больных (13 в связи с первичной резистентностью опухоли и 5 по поводу местного рецидива) позволили достигнуть 5-летнего излечения у всех 47 больных.

Ниже приведена ставшая классической, благодаря работам проф. Я.В.Бохмана и его учеников [2, 4], схема прогестинотерапии минимального рака эндометрия (табл. 10).

Таблица 8

Сопоставление показателей безрецидивной актуариальной выживаемости больных местнораспространенным и метастатическим раком эндометрия

Методы лечения	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Простая гистерэктомия	92,2	79,8	73,1	70,9	68,6
Расширенная гистерэктомия	94,2	89,8	85,4	82,5	81,0
1+гормонотерапия	97,1	93,2	91,2	89,2	88,2
2+гормонотерапия	98,2	96,5	95,6	93,8	92,8
1+облучение	91,3	88,3	82,2	75,3	75,3
2+облучение	93,9	82,7	78,9	77,0	75,1
1+облучение+гормонотерапия	96,0	88,8	85,8	84,9	83,6
2+облучение+гормонотерапия	95,3	88,5	84,8	82,9	81,6
Всего (n=868)	95,1	88,5	84,8	82,9	81,6

Таблица 9

Результаты гормонотерапии минимального рака тела матки

Степень дифференцировки	n	6-месячные результаты		5-летние результаты		Поздние рецидивы	Беременность	Роды
		Полный регресс	Без эффекта	Выздоровление	Рецидив			
G1	35	30	5	26	4	4	8	4
G2	12	4	8	3	1	1	1	-
Всего	47	34	13	29	5	5	9	4

Таблица 10

Схема гормональной терапии минимального рака тела матки.

1-й этап (1, 2, 3-й мес)	Высокие (насыщающие) дозы прогестагенов: МПА (Депо-Провера) 500 мг ежедневно в/м. Тамоксифен 10 мг 3 раза в день внутрь ежедневно
Полный регресс опухоли – переход ко второму этапу	При нахождении элементов опухоли в аспирате или при повторной биопсии гистерэктомия с придатками
2-й этап (4,5,6-й мес)	Продолжение гормонотерапии МПА (Провера) 500 мг внутрь через день, тамоксифен 10 мг 2 раза ежедневно
3-й этап (7,8,9-й мес)	Индукция менструальноподобного цикла эстроген-гестагенными препаратами по контрацептивной схеме
4-й этап (10,11,12 мес)	Индукция овуляции и двухфазного цикла: кломифен цитрат, менопаузальный гонадотропин

В каждом четвертом наблюдении после 3-месячного лечения отмечена первичная резистентность аденокарциномы эндометрия к прогестагенам, что обусловило необходимость операции. У остальных 34 больных лечение прогестагенами и антиэстрогенами продолжалось, причем, полное выздоровление отмечено у 24, а у 10 в дальнейшем возникли местные рецидивы (в сроки от 4 до 12 лет), что потребовало проведения операции. Лучший эффект достигнут у больных минимальной высокодифференцированной аденокарциномой. После завершения терапии прогестагенами и тамоксифеном и достижения атрофии эндометрия формировался однофазный цикл с помощью контрацептивных стероидных препаратов, а затем и двухфазный цикл, применяя методы стимуляции овуляции (кломифенцитрат, клиновидная резекция яичников). У 9 пациенток наступила беременность, завершившаяся у 4 срочными нормальными родами. Самостоятельная гормонотерапия минимального рака эндометрия с успехом применяется в МНИОИ им. П.А.Герцена. В недавно вышедшей в свет монографии обобщен опыт органосохраняющего лечения более 100 больных атипической гиперплазией и раком эндометрия [10].

Самостоятельная гормонотерапия минимального РЭ – уникальное явление в клинической онкологии, так как она доказывает принципиальную возможность нормализации малигнизированного эндометрия под влияни-

ем аналогов гормонов, контролирующих физиологические функции эндометрия. Гормонотерапия, подражающая физиологическому действию стероидных гормонов в условиях овуляторного цикла (повышение дифференцировки, секреция, отторжение), приводит к нормализации исходной ткани. Число таких наблюдений сравнительно невелико. Это не удивительно, учитывая редкость РЭ у женщин молодого возраста. Антиэстрогенный эффект прогестагенов и тамоксифена, которые устраняют проявления хронической гиперэстрогении на фоне прогестероновой недостаточности, играющих ключевую роль в патогенезе I (гормонозависимого) типа рака эндометрия, позволяют рассматривать такое лечение как патогенетическое. Самостоятельная гормонотерапия минимального рака эндометрия еще не вышла из фазы клинического исследования. Она допустима в онкологических центрах у тщательно отобранных пациенток, при обеспечении многолетнего клинико-морфологического контроля.

Таким образом, системный подход к проблеме минимального рака эндометрия, позволивший идентифицировать границы этой патологии, установить минимальные потенции к формированию регионарных и отдаленных метастазов, высокую дифференцировку, выраженную гормонозависимость и иммунологическую компенсацию, открывает реальные возможности своевременного выявления, щадящего и органосохраняющего лечения.

Литература

1. Бохман Я.В. Рак тела матки. – Кишинев, – 1972.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989.
3. Бохман Я.В., Бонте Я., Вишневецкий А.С. и др. Гормонотерапия рака эндометрия. – СПб. – 1992. – 163 с.
4. Бохман Я.В., Лившиц М.А., Винокуров В.Л. и др. Новые подходы к лечению гинекологического рака. – СПб, 1993. – 225 с.
5. Бохман Я.В., Прянишников В.А., Четик О.Ф. Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия. – Л. – 1979. – 271 с.
6. Вишевская Е.Е. Справочник по онкогинекологии. – Минск, 1990.
7. Дильман В.Н. Эндокринологическая онкология. – Л., 1983. – С. 95 -113.
8. Мерабшвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге – 2001. – СПб. – 219 с.
9. Напалков Н.П., Бохман Я.В., Семиглазов В.Ф., Вагнер Р.И. Патогенетические подходы к диагностике и лечению гормонозависимых опухолей. – Л., 1983. – С. 182-184.
10. Новикова Е.Г. и др. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. – М., 2000. – 108 с.
11. Петерсон Б.Е., Чиссов В.И., Кузьмин И.В. Группы повышенного онкологического риска // Ранняя онкологическая патология. – М., – 1985. – С. 5-26.
12. Пожарисский К.М. Современные представления о предраке // Общая онкология. – Л., 1989. – С. 193-210.
13. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы. – СПб., 1992. – 240 с.

14. Сурков К.Г., Константинова М.М., Берштейн Л.М. Индуктор интерферона неовир: новое применение в онкологии – преодоление резистентности к тамоксифену // *Вопр. онкол.* – 1996. – №6. – С. 28-32.
15. Цырлина Е.В., Бахидзе Е.В., Волкова А.Т. и др. Влияние неoadъювантной терапии неовиром на содержание рецепторов стероидных гормонов в ткани рака тела матки // *Вопр. онкол.* – 2001. – Т. 47 – №2. – С. 214-217.
16. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. Злокачественные новообразования в России накануне XXI века как медицинская и социальная проблема // *Рос. онкол. журн.* – 1998. – №3. – С. 8-20.
17. Шуваева Н.И., Вехова Л.И., Новикова Е.Г. и др. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии // *Вопр. онкол.* – 1987. – №10. – С.38-52.
18. Barber H.R.K. Cancer of the endometrium // *Modern Concepts of Gynecologic Oncology* / Eds. R. Van Nagell, H.R. Barber. – Wright, Boston, 1981.
19. Bonte J. Hormonal dependence of endometrial adenocarcinoma and its hormonal sensitivity to progestogens and antiestrogens // *Hormones and Cancer* / Eds. S. Jacobelli, R.J. B.King, H.R. Linder, M. E. Lippman. – New York: Raven Press, 1980. – P. 443-455.
20. Bonte J. Hormone dependency and hormone responsiveness of endometrial adenocarcinoma to estrogens, and antiestrogens // *Role of Medroxyprogesterone in Endocrine-Related Tumors* / Eds. II, Hrsg. Von L. Campio. – New York: Raven Press, 1983.
21. Cancer control: Strategies and priorities //Ed. Stjernsward J. – WHO. – Geneva, 1985.
22. Cancer facts and figures. – N.Y.: American cancer society, 1983.
23. Chepick O.F. Morphological aspects of the hormone-induced pathomorphosis in endometrial carcinoma // *Europ. J. Gynaecol. Oncol.* – 1993. – Vol. XIV, N 2. – P. 144-149.
24. Codegoni A.M., Landoni F., Lomonico S. et al. Interferon can induce progesterone receptors in human endometrial adenocarcinoma // *Cancer.* – 1996 – Vol. 78. – P 155-159.
25. Di Saia P.J., Creasman W.T. *Clinical Gynecologic Oncology.* – St. Louis M.O.: Mosby C.V., 1992.
26. Fuller A.G. Diagnosis and management of lymph node metastases from endometrial carcinoma // *Europ. J. Gynaec. Oncol.* – 1991. – Vol. XII, N 3-4. – P. 233-236.
27. Herbst A.L. Neoplastic diseases of the uterus // *Comprehensive gynecology* / Eds. Droegemueller W., Herbst A.L. – Louis: Mosby, – 1992. – Ch.28. – P. 800-832.
28. Kauppila A., Vihko R. Estrogen and progestin receptors as prognosis markers in endometrial cancer // *Endometrial cancer.* – Shultz ed. – 1988. – P. 104-111.
29. Kurman R.J., Norris S.J. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma // *Cancer.* – 1986. – Vol. 49. – P. 2547-2549.
30. Kuznetsov V.V., Semiglasov V.F., Maximov S.J. Selective screening of hormone dependent tumors in women's reproductive system organs // *Europ. J. Gynaec. Oncol.* – 1993. – Vol. XIV, N2. – P. 95-98.
31. Maggino T., Pirrone T. et al. The role of the endocrine factors and obesity in hormone-dependent gynecological neoplasms // *Europ. J. Gynaecol. Oncol.* – 1993. – Vol. XIV, N2. – P. 119-126.
32. Onnis A., Marchetti M., Maggino T. Endometrial cancer treatment today // *Europ. J. Gynaec. Oncol.* – 1993. – Vol. XIV, N2. – P. 160-163.
33. Vishnevski A.S., Tsyrlina E. V., Maximov S.J. et al. Criteria of endometrial carcinoma sensitivity to hormone therapy // *Europ. J. Gynaec. Oncol.* – 1993. – Vol. XIV, N2. – P. 139-143.

Поступила в редакцию 12.02.2004 г.