



Медицински университет
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна
Катедра „Акушерство и гинекология“

Доц. д-р Елис Хюдаим Исмаил, д.м.

**ИНВАЗИЯ В ЛИМФНИТЕ И КРЪВОНОСНИТЕ
СЪДОВЕ ПРИ ЕНДОМЕТРИАЛЕН ЕНДОМЕТРОИДЕН
КАРЦИНОМ – I СТАДИЙ ПО FIGO**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд за придобиване на
научна степен „Доктор на науките“

Научна специалност „Акушерство и гинекология“

Шифър 03.01.45

Рецензенти:

Проф. д-р Славчо Томов, д.м.н.

Проф. д-р Асен Николов, д.м.

Проф. д-р Емил Ковачев, д.м.н.

Варна, 2019 г.

Дисертационният труд съдържа 165 страници, включващи 20 фигури и 33 таблици. Карта за проучване. Цитирани са 211 литературни източника, от които 3 на български автори, 3 интернет източника и 199 – на чуждестранни автори.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на катедрен съвет на Катедрата по „Акушерство и гинекология“ при МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна на 18.06.2019 год.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 10.10.2019 г. от 12,00 ч. в III аудитория, етаж 4 на Медицински университет – Варна на открито заседание на научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел и са публикувани на електронната страница на МУ – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	5
I. Въведение	7
II. Цел	16
III. Задачи.....	17
IV. Материал и методи	18
IV.1. Клиничен контингент	18
IV.2. Използвани методи	20
V. Резултати и обсъждане	22
V.1. Обща преживяемост на изследвания контингент	22
V.2. Определяне на ролята на лимфната дисекция върху общата преживяемост	27
5.2.1. Лимфна дисекция	27
V.3. Роля на следоперативната лъчетерапия върху общата преживяемост на пациентите	35
V.4. Свободна от заболяване преживяемост на изследвания контингент до възникване на рецидив	40
V.5. Преживяемостта на пациентите с рецидиви след приложена терапия	45
V.6. Роля на неблагоприятните хистопатологични фактори върху свободната от рецидив преживяемост	47
5.6.1. Лимфо-васкуларна инвазия	48
5.6.2. Миометрална инвазия	50
5.6.3. Грейдинг	53
5.6.4. Коксрегесионен анализ	56
VI. Изводи	59
VII. Препоръки за практиката	61

VIII. Приноси	62
IX. Научни публикации и участия във връзка с дисертационния труд	63

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ЕК	– ендометриален карцином
МИ	– миометрална инвазия
КТ	– компютърен томограф
ЯМР	– ядрено-магнитен резонанс
ЛД	– лимфна дисекция
ЛМ	– лимфни метастази
МИ	– миометрална инвазия
ЛТ	– лъчетерапия
ХТ	– химиотерапия
NAT	– no additional threatment
VBT	– vaginal brachytherapy
EBRT	– external beam radiotherapy
EIN	– ендометриална интраепителна неоплазия
LVSI	– лимфо-васкуларна инвазия
PTEN	– Phosphatase and tensin homolog протеин
ТАН	– тотална абдоминална хистеректомия
BSO	– двустранна салпингектомия
FIGO	– Международна федерация по акушерство и гинекология

ВЪВЕДЕНИЕ

Ендометриалният карцином е 14-ят най-разпространен карцином в света. По данни на СЗО през 2012 год. световно са диагностицирани 320 000 нови случая (1). В САЩ ракът на ендометриума е най-разпространената локализация в гинекологичната практика, през 2015 год. има 54 870 новодиагностицирани случая на ендометриален карцином (2). Тази висока честота на разпространение е очевидна и в много други страни. Съществуват няколко рискови фактора за тази болест, някои от тях са затлъстяване и напреднала възраст. Тъй като светът е изправен пред епидемия от затлъстяване и застаряващо население, броят на случаите се очаква да се повиши. Следователно важноста на определянето на подходящо лечение за жените с рак на матката е от първостепенно значение за оптимизиране на онкологичните резултати, ограничаване на разходите и подобряване на качеството на живот.

Хирургичното стадиране като част от лечебната парадигма за ендометриалния карцином беше първо подкрепено от открития на големи проспективни хирургично-патологични изследвания на пациенти с ендометриален рак в клиничен стадий I и II, провеждани от Гинекологичната онкологична група (GOG) (7). Извънматочното разпространение на болестта, включващо тазови и парааортални лимфни метастази, е относително често в това проучване. Рискът от метастази в лимфните възли се свързва с крайната диференциация на тумора и дълбочината на миометрална инвазия, както е установено от Международната федерация по гинекология и акушерство (FIGO). Проучването на GOG беше първото, което определи честотата на тазовите и парааортални лимфни метастази. Пациенти с тумор с различна степен на диференциация, но ограничен в ендометриума, или тези с тумори с висока степен на диференциация, които навлизат в по-малко от външната 1/3 на миометриума, имат най-ниската честота на тазови лимфни метастази (0 – 3%); пациенти с инвазия във външната трета на миометриума имат най-висок процент на лимфни метастази (11 – 34%) (7). За оценка на резултатите от проучването на GOG се използва настоящата система по FIGO за стадиране на ендометриален карцином (8).

Endometrial cancer FIGO stage:

TX: primary tumor cannot be assessed

T0: no evidence of primary tumor

Tis: carcinoma in situ (preinvasive carcinoma)

T1 (I): tumor confined to corpus uteri

T1a (IA): tumor limited to endometrium or invades less than 1/2 of the myometrium

T1b (IB): tumor invades 1/2 or more of the myometrium

T2 (II): tumor invades stromal connective tissue of the cervix but does not extend beyond uterus

T3a (IIIA): tumor involves serosa or adnexa (direct extension or metastasis)

T3b (IIIB): vaginal involvement (direct extension or metastasis) or parametrial involvement

T4 (IVA): tumor invades bladder mucosa or bowel mucosa (bullous edema is not sufficient to classify a tumor as T4)

През 1988 г. FIGO заменя неточно клинично стадираща система с по-точно хирургично стадираща система, която бе преработена през 2009 година (горепосочената). Системата за стадиране на FIGO продължава да подразделя стадий I на заболяването въз основа на дълбочината на миометрална инвазия, а заболяване, засягащо лимфните възли, се стадира като стадий IIIС по FIGO. Въпреки това през 2016 г. все още няма хирургически стандарт на грижи за жени с рак на ендометриума.

Ракът на маточното тяло е на пето място в световен мащаб сред най-разпространените злокачествени заболявания при жените. През 2008 год. по целия свят са открити 287 100 нови случая на рак на ендометриума (9). В развитите страни ракът на матката е на четвърто място и е сред най-често срещаните се злокачествени заболявания при женския пол. В САЩ през 2010 год. са диагностицирани 43 470 нови случая на ендометриален карцином (ЕК) и са регистрирани 7950 смъртни случая от заболяването (10). Едно от големите опасения за това заболяване е, че честотата му е относително стабилна през последната декада, а смъртността от него се е удвоила – 2900 случая

през 1987 година (11). *Вероятно причината за тази статистика е многофакторна, но преоценката на скрининга, диагностиката, стадирането и лечението са задължителните процеси, които ръководят цялостното управление на тази неоплазма.* Тези преоценки са още по-важни, когато се има предвид, че алгоритмите за стадиране и лечение на ЕК са изключително променливи и обикновено се основават на институционална и индивидуална лекарска философия или и двете.

По данни от НРР, публикувани през 2017-та година, честотата на рак на матката за 2014-та година е 8.2%, а за рак на маточната шийка 7.4%. Ендометриалният карцином (ЕК) не влиза в класацията сред първите десет най-чести причини за смъртност. В данните на НРР ракът на матката като причина за смъртност при жените се появява във възрастовия интервал 45-59 години с честота 10.1%, остава в същата честота при групата 60-74 години и намалява до 5.5% при жените след 75 години.

За 2014 година има 1225 новодиагностицирани случая на ЕК в България, или 33/100 000 жени. Честотата на заболяването стремглаво нараства след интервала 40 – 44 (25 случая за 2014 година), в интервала 45 – 49 (75 случая), 50 – 54 (111 случая), 55 – 59 (178 случая) и достига своя пик във възрастовия интервал 60 – 64 години (219 случая), 65 – 69 (206 случая) и намалява след 70 – 74 години (150 случая), 75 – 79 (119). Което показва неоспоримия рисков фактор – възрастта на пациента.

През 2015-та година ракът на матката е на второ място по честота (8.3%) след рака на млечната жлеза при жените в България и е в 3.7% като причина за смъртност при жените. Новодиагностицираните случаи през 2015-та година са с два повече в сравнение с 2014-та година – 1227 (3).

Приблизително 5% от всички ендометриални карциноми (ЕК) се свързват с наследственост.

Lynch syndrome (известен като синдром на наследствения неполипозен колоректален карцином) в повечето случаи се свързва с унаследяване (12). Въпреки че големи епидемиологични проучвания разследват рисковите фактори за възникване на тип 1 ЕК (13, 14, 15,

16, 17, 18), малко се знае за тип 2 (неендометроиден) ЕК (19). *Най-важният и добре познат рисков фактор за тип 1 ЕК е затлъстяването (BMI > 30 се асоциира с 3- до 4-кратно увеличаване на риска от ендометриален карцином) и дълготрайният хиперестрогенизъм (ановулация, естрогенна терапия без прилагане на прогестерон, поликистозните яйчници, лечение с Tamoxifen)* (11, 12, 13, 14). Други фактори, водещи до повишен риск от ЕК, са хипертония и захарен диабет. Увеличават се доказателствата, показващи, че хиперинсулинемията и инсулиновата резистентност са включени в карциногенезата. Промените в липидния и въглехидратния метаболизъм се свързват с възникването на ЕК, като доказателство за това са преобладаващият обезитет, хиперестрогенемия, хипергликемия, хиперинсулинемия и хипертония, при пациенти с рак на матката. Тази връзка подкрепя теорията, че ЕК представлява част от метаболитен синдром (18). Относно тип 2 ЕК, основната възраст на засегнати пациенти е по-голяма в сравнение с тип 1 ЕК (20). Наскоро изследователите разкриха, че високият прием на фолати (особено от витаминови добавки) се свързва с повишен риск от неендометроиден ендометриален карцином (19). Нужни са обаче бъдещи проучвания, за да изяснят възможните етиологични фактори за този тип карцином.

Ендометриалният карцином се разделя на тип 1 и тип 2 в съответствие с хистологичната му характеристика. В 80 до 90% туморите са за сметка на тип 1 и са с ендометриална хистологична характеристика (аденосквамозна, муцинозна или вилогландуларна). Тип 2 ЕК представлява от 10% до 20% от всички случаи и има папиларно серозна или светлоклетъчна характеристика (21). Тази разлика в хистологичната находка се отразява и върху различните им клинични характеристики. Почти 80% от тип 1 ЕК се диагностицират, когато туморът е ограничен в матката, но този процент се редуцира до 50% и 37%, когато анализите се отнасят съответно до светлоклетъчен или серозен (тип 2) ЕК (22, 23, 24).

Следователно преживяемостта също силно е повлияна от хистологичния субтип. 5-годишната свободна от прогресия преживяемост и общата преживяемост са около 80% и повече от 85%, съответно, когато всички типове ЕК са включени (21, 22). Те намаляват респективно от 46 до 36% и от 55 до 45%, когато е само за тип 2 ЕК (23, 24).

Класификацията на тип 1 и тип 2 ЕК също разпознава различни молекулни аномалии, в резултат на различни патогенетични пътища. Инактивацията на PTEN тумор супресорния ген е най-честият генетичен дефект при ендометриалния ЕК и се среща в до 83% от случаите (25). Загубата на PTEN активацията е обикновено най-ранното събитие в ендометриалната карциногенеза и предполагаемо дава пролиферативна възможност на наличната богата на естроген среда (26). От друга страна, прогестеронът насърчава инволуцията на PTEN (Phosphatase and tensin homolog протеин) – мутиралите клетки (27). Друго възможно ранно събитие при тип 1 ЕК канцерогенезата е инактивацията на механизма за възстановяване на несъответствия, което води до възникването на приблизително 15 – 20% спорадични случаи на ЕК и е най-големият наследствен фактор при ЕК (12, 28, 29). Друг генетичен механизъм, участващ при тип 1 ЕК, включва KRAS мутациите, beta 1 – catenin гена и CTNNB-Cadherin-Associated Protein (30, 31, 32, 33). Обратно, p53 мутацията е най-честата генетична аномалия при тип 2 ЕК (34). Този тип неоплазма обикновено се характеризира с хромозомна нестабилност и обширно генетично разстройство (35). Друга молекулна промяна при тип 2 ЕК е, че често възникват и инактивации на CDKN2A (cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A) и прекомерна експресия на ErbB (семейство от протеини, включващо четири рецептор tyrosine kinases- ErbB1,2,3,4) (36, 37). Генетичните аномалии, асоцииращи се с тип 2 ЕК, са отговорни за неговото агресивно клинично поведение.

Честотата на ендометриалния карцином в настоящето се увеличава и е на 5-то място сред най-разпространените ракови заболявания при жените с приблизително 150 000 нови случая годишно и 42 000 смъртни случая годишно в световен мащаб.

Ендометриалните карциноми са разделени на две големи групи – тип 1 и тип 2. Тип 1 ЕК възникват при млади, често пременопаузални жени, асоциират се с монокомпонентна естрогенна стимулация и съвместно съществуваща или предишна ендометриална хиперплазия. Хистологично този тип рак е с висока диференциация и начален стадий. Прототипът тип 2 е серозен карцином. Тези ракови изменения възникват при възрастни, постменопаузални жени и не се асоциират с естрогенна стимулация. Обикновено те възникват на основата на атро-

фичен ендометриум и преканцерозното състояние е известно като ЕИК (ендометриален интраепителен карцином). Тип 2 ЕК също са показвали различни молекулни изменения. Тип 1 (ендометроидни ЕК) показват микросателитна нестабилност, както и мутации на PTEN, k-RAS и beta-catenin гените. Загубата на нормална PTEN експресия може да бъде открита чрез липсата на имунитет в неопластичните жлези. Тип 2 (неендометроидни ЕК) показват промени в p53 гена.

Най-широко използваната и одобрена от WHO (Световната здравна организация) класификация за ендометриален карцином е базирана на хистологичния тип и структура на клетките. Тази класификация използва термина папиларен за описание на серозния карцином. Папиларна структура на нарастване се вижда при серозния карцином, но също така се наблюдава и при други карциноми с по-добра прогноза и терминът папиларен може да породи смесени мисли в клинициста. Друго затруднение е класификацията на малигнения мезодермален смесен тумор (МММТ) под чадъра на смесените епителни и неепителни тумори. Молекулната генеза и резултати от проучвания сочат, че двете компоненти – епителна и саркоматозна се разглеждат като с епителен произход (в случаите на сарком – чрез метаплазия) и отговорът на пациентите към лечението е както при нискодиференцираните карциноми.

Ендометриалният карцином може да бъде със смесена структура, но вторичната компонента, ако е по-малко от 10% при ендометроидния тип, не се променя класификацията, макар че все повече се признава, че наличието на серозен, светлоклетъчен, small cell или недиференциран карцином може да повлияе прогнозата дори когато присъства в скромни проценти. Добра практика за патолога е да споменава присъствието на тези компоненти в доклада с посочване на техните относителни дялове.

През 2009 година FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) актуализира класификациите за стадиране на рака на вулвата, на маточната шийка и на маточното тяло, като най-големи промени са направени в стадирането на ендометриалния карцином.

Двете основни промени са: инвазия на тумора в ендоцервикалните жлези, което в новата класификация се отнася към стадий I, а по ста-

рата бе стадий IIa. Втората важна промяна е изключването на положителния за туморни клетки перитонеален смив като фактор, повлияващ стадирането на заболяването. Препоръчително е да се отчита перитонеалният смив, но той не влияе на стадирането.

Други промени са: формирането на два подстадия на стадий I; премахнат е подстадий IIa и в стадий II се включват само туморите със засягане на цервикалната строма; стадий IIIc е разделен на два подстадия IIIc1 и IIIc2 в зависимост от липсата или наличието на метастатични тазови и/или парааортални лимфни възли.

Стадиране на ендометриалния карцином

FIGO, 2009

Stage I Tumor is confined to the uterine corpus but does not involve the uterine serosa

IA No or < 50% myometrial invasion

IB Myometrial invasion \geq 50%

Stage II Tumor invades cervical stroma but does not extend beyond the uterus (endocervical glandular involvement only should be considered as stage I and no longer stage II)

Stage III Tumor involves the uterine serosa, adnexae, vagina, or retroperitoneal lymph nodes

IIIA Involvement of the uterine serosa, and/or the adnexae

IIIB Vaginal involvement

IIIC Involvement of the retroperitoneal lymph nodes

IIIC1 Positive pelvic nodes

IIIC2 Positive para-aortic lymph nodes with or without positive pelvic lymph nodes

Stage IV Tumor involves the rectal or bladder mucosa and/or distant organs

IVA Involvement of the mucosa of the rectum or bladder

IVB Intra-abdominal or extra-abdominal metastasis (including inguinal lymph nodes)

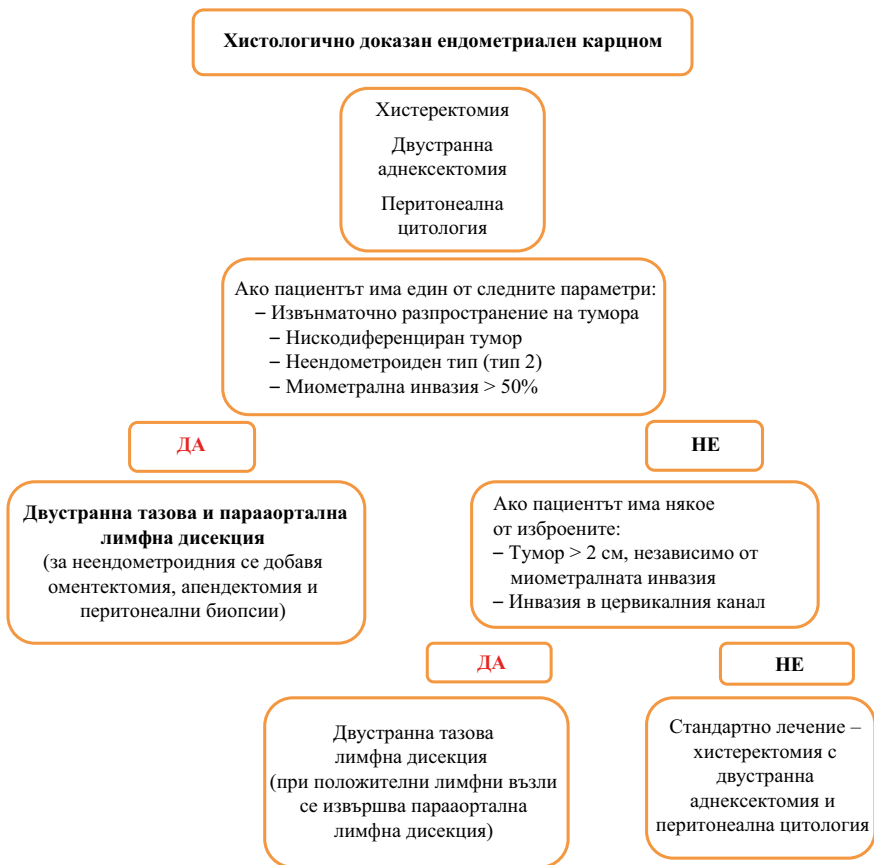
(38)

Хирургията с тазова и парааортална лимфна дисекция продължава да се счита за най-подходящия начин за документиране разпространението на болестта при диагностициране на ендометриалния карцином. Обаче за подобряване разбирането на важноста на хирургичното стадиране моделите на лимфогенно разпространение при ендометриален карцином трябва да бъдат изяснени. Проучването GOG – 33 показва, че пациентите без или само с повърхностна миометрална инвазия имат ниска вероятност от лимфно метастазиране (39). Лимфната дисекция при тези пациенти следователно е изключително малко вероятно да доведе до някакви ползи, по-скоро води до висок риск от хирургични усложнения.

Настоящи проучвания показват, че пациенти в стадий I и II на ендометриален карцином и с повърхностна миометрална инвазия имат 0% вероятност от лимфно метастазиране, когато туморът е с диаметър до 2 см (40).

Текущият протокол за хирургично лечение на ендометриален карцином на клиника Мауо включва перитонеална цитология, хистеректомия с двустранна аднексектомия. Индикациите за лимфна дисекция се базират на типа на ЕК, диференциация на тумора, миометрална инвазия и екстраутеринно разпространение (Фигура 1).

При пациенти с неендометроиден ЕК (тип 2) се извършва и оментектомия, апендектомия и перитонеални биопсии. Хирургично стадиране не е нужно за пациентите, нямащи инвазия в цервикалния канал, без инвазия на тумора в миометриума (независимо от размера) или такива, при които туморът < 2 см. Тази интраоперативна селекция на пациентите може да избегне извършването на ненужни хирургични процедури при пациенти с нисък риск (41). Извършването на лимфна дисекция при всички пациенти е показало нисък процент на такива с положителни за метастази лимфни възли (само при 9%) (42). Обратно, селекцията на рисковите пациенти и извършването на системна лимфна дисекция (тазова и парааортална) е показала 22% от случаите с метастази, по този начин се спестяват ненужни хирургични процедури при 27% от всички случаи.



Фигура 1. *Протокол на клиника Мейо за хирургично лечение на ЕК*

Цялостно, 67% от пациентите с лимфогенно разпространение имат парааортални метастази, като 16% имат изолирани лимфни метастази в парааорталната област. Освен това 60% от пациентите с парааортални лимфни метастази над долна мезентериална артерия имат негативни хомолатерални парааортални лимфни възли под долна мезентериална артерия (43). Тази находка показва, че в случаите, когато има индикации за извършване на парааортална лимфна дисекция при лечение на ЕК, тя трябва да бъде до нивото на реналните съдове.

II. ЦЕЛ

На базата на литературния обзор и направените изводи се постави следната цел:

Да се установи прогностичното значение на туморната инвазия в лимфните и кръвоносните съдове при пациенти с ендометриален ендометриоден карцином I стадий по FIGO.

За постигане на целта се поставиха следните задачи:

III. ЗАДАЧИ

1. Да се определи общата преживяемост на пациентите от изследвания контингент.
2. Да се определи ролята на лимфната дисекция по отношение на общата преживяемост на пациентите.
3. Да се определи честотата на лимфни метастази при пациенти с извършена лимфна дисекция.
4. Да се определи прогностичното значение на следоперативната лъчетерапия по отношение на общата преживяемост.
5. Да се представи свободната от заболяване преживяемост на пациентите.
6. Да се определи локализацията на рецидивите.
7. Да се определи преживяемостта на пациентите с рецидиви след приложена терапия.
8. Да се установят следните хистологични параметри при оперираните пациенти в изследвания контингент: лимфно-вазкуларна инвазия, дълбочина на миометрална инвазия над 1/2, G3 – диференциация на тумора.
9. Да се определи прогностичното значение на неблагоприятните хистологични параметри: МИ над 1/2, G3.
10. Да се определи прогностичното значение на туморната инвазия в лимфните и кръвоносните съдове.

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

IV.1. Клиничен контингент

Проведено е ретроспективно клинично проучване за периода 2009 год. – 2014 год., включващо 159 пациенти с рак на ендометриума, лекувани и проследени в клиника „Гинекология“ на МБАЛ „Св. Анна – Варна“ АД и Онкологичен диспансер – Варна.

За период от 6 години (01.01.2009 г. – 31.12.2014 г.) в клиника „Гинекология“ на МБАЛ „Света Анна – Варна“ АД са оперирани 159 пациенти с ендометроиден ендометриален карцином в първи стадий (данни по епикризи на пациентите). Диагнозата на пациентите е поставена чрез предхождащо пробно абразиво или е случайна находка след извършена хистеректомия по повод пролапс на матката.

На всички тези 159 пациенти бе направена ревизия на постоперативните препарати от двама експертни патолози (работещи съвместно).

Вследствие направената ревизия на препаратите диагнозата ендометроиден ендометриален карцином в първи стадий по FIGO се потвърди при 117 пациентки.

Останалите 42/159 (26,42%) пациентки бяха с различна от първоначалната диагноза.

При 7/159 (4,40%) от пациентките ревизията на постоперативните препарати показва аденомиоза, при 13/159 (8,18%) пациентки постревизионният резултат е липса на карцином (секреторен ендометриум или ендометроидна интраепителна неоплазия без инвазия), при 1/159 (0,67%) пациентка има жлезиста хиперплазия на ендометриума, при 3/159 (1,87%) пациентки диагнозата е карциносарком, 15/159 (9,43%) пациентки са с диагноза серозен карцином, 1/159 (0,67%) пациентка е с атипична хиперплазия, 1/159 (0,67%) пациентка – с аденосквамозен карцином и 1/159 (0,67%) пациентка – с плоскоклетъчен карцином на маточната шийка. Поради липса на нужните за включване в проучването критерии (първи стадий ендометроиден ендометриален карцином) тези 42/159 (26,42%) пациентки отпаднаха (Табл. 1).

Таблица 1. Разпределение на отпадналите от проучването пациенти

Хистологичен резултат	Брой пациенти	%
Аденомиоза	7	4,40%
Липсва карцином	13	8,18%
Хиперплазия	1	0,67%
Карциносарком	3	1,87%
Серозен карцином	15	9,43%
Атипична хиперплазия	1	0,67%
Аденосквамозен	1	0,67%
Плоскоклетъчен карцином на МШ	1	0,67%
ОБЩО	42/159	26,42%

Пациентите за период от 6 години (01.01.2009 – 31.12.2014 год.), отговарящи на критериите на клиничното проучване, са 117. Всички те бяха анализирани във връзка с целта и поставените задачи на дисертационния труд.

Използваха се данни от личните досиета на пациентите, които се водят на диспансерен отчет в МДОЗС „Д-р Марко Марков“ – гр. Варна. От 117 пациентки в първи стадий на ендометроиден ендометриален карцином 27 са починали и до месец март 2019 година 90 пациентки са живи.

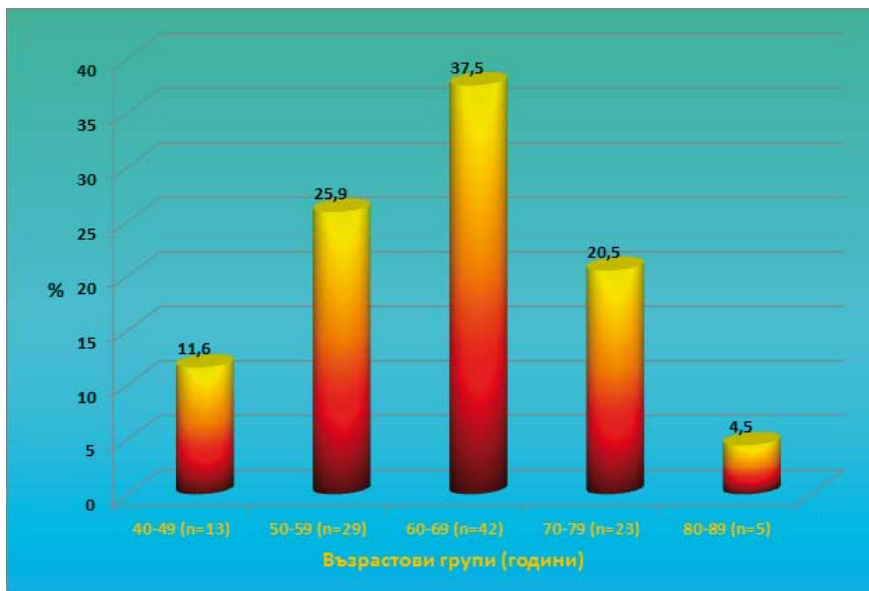
За 5 от оперираните пациентки с диагноза първи стадий ендометроиден ендометриален карцином не се намериха данни в системата на онкодиспансер „Д-р Марко Марков“ гр. Варна, при което се изключиха от проучването.

Общият брой останали пациентки след направената ревизия на постоперативните препарати и справката за проследяването им от онкодиспансера е 112.

В извадката се включиха 112 проследени за обща и свободна от рецидив преживяемост пациентки с ендометроиден ендометриален карцином I стадий по FIGO, имащи средна възраст $62,69 \pm 10,24$ години, в диапазона 41 – 86 години.

Най-младата пациентка с диагноза ендометриден ендометриален карцином е на 41 години, съответно най-възрастната е на 86 години.

Възрастовата група с най-голям относителен дял (37,5%) е 60 – 69 години, следвана от 50 – 59 години с 25,9%, а с най-малък (4,5%) – 80-89 години (фиг. 2).



Фиг. 2. Разпределение на участниците в проучването по възрастови групи

IV.2. Използвани методи

4.2.1. Хирургичен метод:

А) лимфни дисекции:

- тазова;
- парааортална;

Б) семпла хистеректомия.

4.2.2. Хистологично изследване и ревизия на оперативните препарати.

4.2.3. Лъчетерапия.

4.2.4. Статистически методи.

4.2.5. Стадиране.

4.2.6. Проследяване.

4.2.7. Обработка на данни.

V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

V.1. Обща преживяемост на изследвания контингент

От 112 пациентки с ендометриоиден ендометриален карцином 85 (75,89%) са живи и 27 (24,11%) са починали (фиг. 3) и (табл. 2).



Фиг. 3. Разпределение на пациентите по обща преживяемост

Причината за летален изход при 15/112 (13,4%) пациентки не е онкологичното заболяване (Табл. 5).

Таблица 2. Разпределение на пациентите по причина за екзитус

Летален изход	27 (100%)
Онкологично заболяване	12 (10,7%)
Друга причина	15 (89,3%)

При 12 от пациентките причината за летален изход е онкологичното заболяване.

Рецидив са имали 7/12 (58,33%), а останалите 5/12 (41,67%) имат прогресия на болестта, довела до летален изход. Една от 12 пациентки (8,33%) е с влагалищен рецидив, който е хистологично доказан, 1/12 (8,33%) пациентки е с тазов рецидив и 5/12 (41,67%) са с далечни метастази – черен дроб и бял дроб. При 1 (8,33%) пациентка от починалите е имало чернодробни метастази, при 1 (8,33%) пациентка – метастаза на бял дроб и 2 (16,67%) от пациентките са имали метастази на бял дроб и черен дроб (табл. 3).

Таблица 3. Разпределение на починалите пациенти в зависимост от появата на рецидив

Прогресия на заболяването	Брой пациенти	(%)
С прогресия	5	41,67%
С рецидив/далечна метастаза	7	8,33%
ОБЩО	12	100%

Пациентката с влагалищен рецидив е заболяла на 16 юни 2010 година, оперирана е юли месец на 2010 година. Не е провеждала следоперативна лъчетерапия. През месец юни 2013 година се доказва чрез биопсия – аденопапиларен карцином на влагалище от ендометриален произход. Назначена е лъчетерапия, юли 2013 година пациентката е без данни за рецидив на заболяването. През януари месец 2015 година отново е с данни за рецидив на влагалище, направена биопсия и е хистологично доказан умеренодиференциран папиларен аденокарцином. Започната е химиотерапия и по-късно проведена хормонотерапия. Месец април 2015 година пациентката е с КТ данни за прогресия на заболяването (влагалищен рецидив – доказан хистологично: нискодиференциран аденокарцином на влагалище) и е назначена палиативна лъчетерапия IMRI по повод локален рецидив в доза ООД 40 Gy и ДОД 2Gy, един месец по-късно е направена брахитерапия с ООД 7 Gy и ДОД 7 Gy. Свободната от заболяване преживяемост на пациентката е 23 месеца. Преживяемостта след лечение на първия локален рецидив е 60 месеца.

Пациентката с рецидив в малък таз е заболяла февруари 2011 година, провела е следоперативна лъчетерапия и юни 2012 година има КТ данни за рецидив в малък таз. Свободната от заболяване преживяемост е 17 месеца. Проведено е хирургично лечение и преживяемостта след лечение е 10 месеца.

Една от пациентките е имала метастаза в черен дроб. Пациентката е заболяла месец юли 2014 година, а чернодробната метастаза е регистрирана чрез PET/CT май месец 2016 година. Свободната от заболяване преживяемост при пациентката е 23 месеца. Месец юни 2016 година е назначена химиотерапия по повод чернодробната метастаза и преживяемостта след лечение на рецидива е само 1 месец.

Две от починалите пациентките са имали метастази в бял дроб. Едната е заболяла юни месец 2011 година, провела е следоперативна лъчетерапия и декември 2013 година е регистрирана белодробната метастаза. Свободната от заболяване преживяемост е 29 месеца. Почива 1 месец след регистриране на далечната метастаза, няма проведена терапия за далечната метастаза. Втората пациентка е заболяла февруари месец 2011 година, провела е следоперативна лъчетерапия и декември 2012 година е регистрирана далечна метастаза на бял дроб. Свободната от заболяване преживяемост е 21 месеца. Три месеца покъсно – екзитус леталис, няма проведена терапия.

Две от починалите пациентки са имали далечни метастази на повече от един орган. Едната е заболяла месец юни 2011 година, провела е следоперативна лъчетерапия и през септември 2011 година е имала прогресия на болестта – метастази в черен дроб, при което е назначена химиотерапия. През април 2013 година на PET скенер е регистрирана далечна метастаза (бял дроб) и отново провежда 6 курса химиотерапия. Свободната от заболяване преживяемост е 3 месеца. Преживяемостта след лечение на първата прогресия на заболяването е 22 месеца. Втората пациентка с повече от една далечни метастази е заболяла февруари 2009 година. Провела е следоперативна лъчетерапия. Февруари 2010 година е с КТ данни за метастази на бял дроб, назначена е химиотерапия (проведени 2 курса с епирубицин и цисплатина), която не е довършена поради токсичност, и е започнала хормонотерапия. Месец декември 2010 година е с КТ данни за метастази на черен дроб. Преживяемостта, свободна от за-

боляване, е 12 месеца, а преживяемостта след лечение за рецидива е 18 месеца.

Общата преживяемост на пациентките е 89,3%, свободната от заболяване преживяемост е 93,75%. Честотата на рецидиви в клиничната група е 6,25%, а леталитетът е 10,70%.

Средното време на проследяване е $75,19 \pm 28,94$ месеца в интервала от 1 до 122 месеца, а средната обща преживяемост е $111,83 \pm 2.92$ месеца при 95% CI от 106,11 до 117,56 месеца.

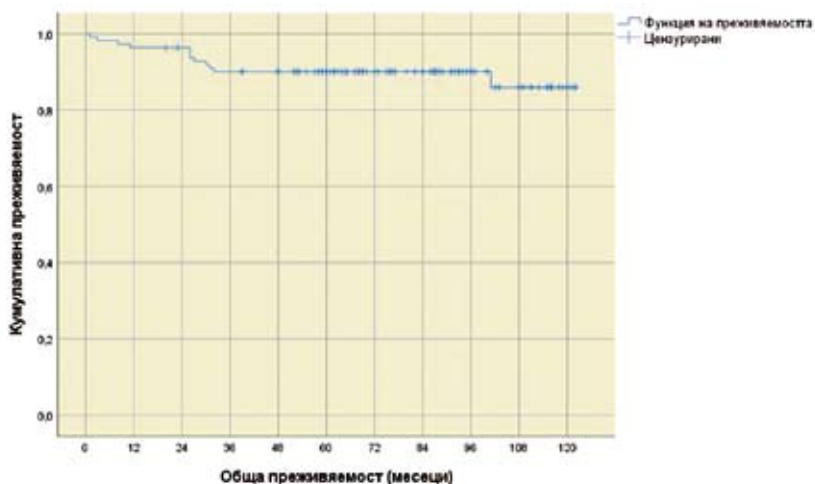
Таблица 4 представлява таблица на общата преживяемост, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

- ***От 112 (89,3%) проследени за обща преживяемост пациентки 12 (10,7%) са екзитуирали от изследваното заболяване, а 100 са отпаднали от проследяването по други причини;***
- ***Най-голям леталитет се наблюдава между втората и третата година – 7 случая, или 58,3% от общия брой на екзитираните за времето на проследяването 12 пациентки;***
- ***Второ място по леталитет заема първата година, когато са се случили 4 (33,3%) от екзитусите;***
- ***Минималната регистрирана обща преживяемост е била един месец, а максималната – малко на 10 години;***
- ***Едногодишната преживяемост е 96,4%, 3-годишната – 90,1%, 5-годишната – 90,1%, а десетгодишната – 86,0%.***

На фиг. 4 е показана кривата на кумулативната вероятност за средна преживяемост. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените цензурирани случаи, включващи пациентки, които са отпаднали по различни причини – починали от друго заболяване, изгубени от наблюдение или останали живи в края на периода на проследяване. От фигурата се вижда, че най-стръмният участък на графиката е между втората и третата година от проследяването. След това спад на кумулативната средна преживяемост има едва след осмата година, като на десетата година все още е над 0,8.

Таблица 4. Обща преживяемост на пациентките с карцином на ендометриума по Kaplan-Meier

Време (месеци)	Кумулативна преживяемост	Стандартна грешка	Брой събития	Кумулативен брой събития	Брой оставащи случаи
0	1,000		0	0	112
12	0,964	0,018	4	4	108
24	0,964	0,018	0	4	106
36	0,901	0,028	7	11	99
48	0,901	0,028	0	11	95
60	0,901	0,028	0	11	80
72	0,901	0,028	0	11	60
84	0,901	0,028	0	11	47
96	0,901	0,028	0	11	26
108	0,860	0,048	1	12	18
120	0,860	0,048	0	12	3
122	0,860	0,048	0	12	0



Фиг. 4. Обща преживяемост на пациентките с карцином на ендометриума

Обсъждане

Общата преживяемост на пациентките е 89,3%, а свободната от заболяване преживяемост е 93,75% и корелира с цитираната в литературата. Процентът на обща преживяемост при ЕЕК I стадий е висок и в различни проучвания варира между 79 – 90%. При изследваните пациенти най-голяма смъртност има между втората и третата година след оперативното лечение – 7 случая от 12 (58,3%). Второ място заема първата година, когато са настъпили 4 от 12 от екзитусите (33,3%). Минимално регистрираната обща преживяемост е 1 месец, а максималната – малко над 10 години. Едногодишната преживяемост е 96,4%, 3-годишната – 90,1%, 5-годишната – 90,1%, а десетгодишната – 86,0%. Разгледаните пациенти са проследени за голям период (някои 10 години) и е установена 86% – 10-годишна преживяемост, като тя намалява осезаемо в първите две години и има трайна постоянна тенденция до 8-та година, след която намалява с по-бавни темпове до 10-тата година от лечението.

Данните от направеното проучване потвърждават, че ендометриалният карцином е локализация с добра прогноза относно преживяемостта на пациентите.

V.2. Определяне на ролята на лимфната дисекция върху общата преживяемост

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху изследвания вид преживяемост (лимфна дисекция и следоперативна лъчетерапия).

За целта отново бе приложен методът на Kaplan-Meier, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow and Tarone-Ware.

5.2.1. Лимфна дисекция

Лимфна дисекция е извършена при 57 (50,89%) пациентки от 112.

При 54 (94,74%) от пациентките с извършена лимфна дисекция няма лимфни метастази (табл. 5). Само при 3 (5,26%) има положи-

телни за метастази лимфни възли. От 85 живи пациентки лимфна дисекция е направена на 44 (51,76%) и от 12 починали пациентки 10 (83,3%) са имали лимфна дисекция, а 2 (16,7%) пациентки са без ЛД.

Таблица 5. Разпределение на пациентите по направена лимфна дисекция

Лимфна дисекция	Брой пациенти	%
ДА	57	50,89%
НЕ	55	49,11%

При 5 (71,43%) пациентки от 7 с рецидив е направена лимфна дисекция. Една (33,33%) от жените с лимфни метастази е имала рецидив. От 7 жени с рецидив при една е имало лимфни метастази (14,3%). И трите жени с лимфни метастази са починали, което е 25% от 12 починали пациентки (табл. 6).

Таблица 6. Разпределение на пациентите по наличие на лимфни метастази

Лимфни метастази	Брой пациенти	%
ДА	3	5,26%
НЕ	109	97,32%

От честотния анализ на броя на лимфните метастази при пациентки с извършена лимфна дисекция става ясно, че с по-голям процент (3,5%) са имащите над 3, следвани от тези с 1 до 3 (1,8%). Най-много (94,7%) са пациентките без лимфни метастази (табл. 7).

Таблица 7. Честотно разпределение на лимфни метастази при пациентки с извършена лимфна дисекция

Честота на лимфни метастази	N	%	Sp
Липсват	54	94,7	3,0
1 – 3	1	1,8	1,7
Над 3	2	3,5	2,4
Общо	57	100,0	

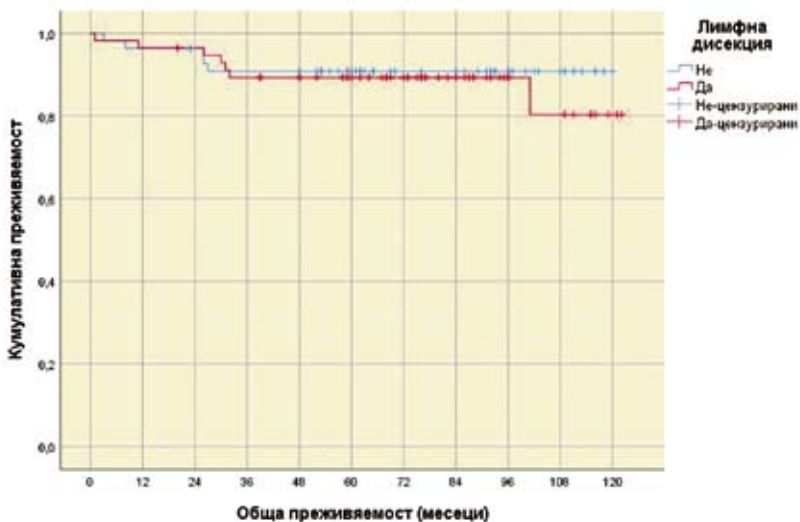
Проведеният анализ на преживяемостта по Каплан-Майер показва по-малка средна преживяемост (с около 1 месец) на имащите лимфна дисекция спрямо тази на нямащите, но тестовете Log Rank, Breslow и Tarone-Ware я класифицираха като статистически нищожна (табл. 8).

Това личи и от показаното на фиг. 5.

Таблица 8. Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя лимфна дисекция

Лимфна дисекция	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)	Стандартна грешка
Не	55	5	110,63 ^a	4,01
Да	57	7	109,46 ^a	4,43

* – еднаквите букви указват липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).



Фиг. 5. Обща преживяемост според показателя лимфна дисекция

Обсъждане

В изследвания клиничен контингент лимфна дисекция е извършена при 57 пациенти и само при 3 (5,3%) има тазови лимфни метастази. Проведеният анализ на преживяемостта на пациентите по Каплан-Майер показва по-малка средна преживяемост (с около 1 месец) на имащите лимфна дисекция спрямо тази на нямащите (110,63 средна преживяемост в месеци за пациенти без ЛД и 109,46 месеца за пациенти с ЛД).

Подкрепата за извършване на лимфна дисекция се основава на факта, че е нужно да се знае точната локализация на метастазите, за да се определи полето на адювантната терапия и да се сведе до минимум рискът от рецидив. Един прост пример за това може да бъде разширеното поле лъчетерапия за положителни парааортални лимфни възли.

Предвид последните доказателства, които ясно описват лошата корелация между предоперативните ендометриални биопсии и интраоперативната/следоперативна оценка на матката, става ясно, че са нужни по-точни методи за оценка. От друга страна, пълната лимфаденектомия позволява точна оценка на разпространение на заболяването – дори ако крайната патологична оценка се връща с междинно или високорискови характеристики. Тази информация дефинира разпространението на заболяването, позволявайки на специалиста да препоръча адювантна терапия и свеждане до минимум риска от прекомерно или недостатъчно лечение. Изчерпателното стадиране на пациентите променя следоперативните препоръки, водещи до намаляване използването на екстракорпорална лъчетерапия (151).

Предоперативното туморно стадиране с интраоперативна оценка на дълбочината на миометралната инвазия и хистологичен подтип често се използва, за да се реши дали е необходима лимфна дисекция по време на хистеректомията (интраоперативно). Хирурзите основават този подход на данните от различни доклади, описващи честотата на лимфни метастази и/или терапевтичните ползи от лимфаденектомията. Това обаче не е точен метод на оценка на риска от лимфни метастази, тъй като почти всички от тези доклади се основават върху крайната патологична оценка на степента на диференциация и дълбочината на миометрална инвазия. Съобщава се, че предоперативният

грейдинг на тумора, основан на проба от ендометриума, взета чрез различни методи (кюретаж, хистероскопия и др.), не корелира коректно с крайния патологичен грейдинг. В крайната патологична оценка на препарата след хистеректомия по-нисък грейдинг по FIGO се диагностицира при приблизително 25% от пациентите, които първоначално са определени предоперативно като грейдинг 1. По-голямата част от тях се диференцират като умерени, но приблизително 3% се образуват в нискодиференцирани или се диагностицират като серозен или светлоклетъчен карцином (неендометроиден тип). Последните два хистотипа са агресивни тумори, които притежават висок риск от рецидив и са свързани с по-лоша прогноза. Освен това, рискът от субстадиране по FIGO по време на интрооперативната оценка съществува при 35% за лезии с грейдинг 2 (147, 148).

Това показва, че интраоперативната оценка на миометралната инвазия също е неточен предсказател на действителната дълбочина на навлизане. Съобщено е, че гефрирът (интраоперативното експресно хистопатологично изследване) с липса на миометрална инвазия в 72% от случаите е неточен и в 26% от случаите се демонстрира миометрална инвазия, обаче < 50% от пациентите всъщност имат дълбока инвазия, цервикална инвазия и/или извънматочно разпространение. Рискът от неправилна оценка на дълбочината на миометрална инвазия варира в диапазона от 25% (при лезии с грейдинг 2) до 54% (при тумори с грейдинг 3). Повечето от тези грешки са свързани с подценяването на степента на инвазия (147, 148). По този начин комбинацията от предоперативно стадиране и интраоперативната оценка на миометралната инвазия има ниска предиктивна стойност за крайната патологична оценка на препарата след хистеректомия и не могат да бъдат точни критерии за извършване на лимфна дисекция. Такива неточности водят до клинично значим риск от 20 – 28% за надстадиране при стадий I ендометриален карцином (149, 150).

В Италия са проведени две проспективни проучвания с цел да се определи дали има или не терапевтична полза от тазовата лимфаденектомия при пациенти с ендометриален карцином (77, 156). В тези проучвания изследователите на 31 центъра рандомизират 537 пациенти със системна тазова лимфаденектомия или такива без лимфаденектомия, на базата на гефрирен анализ на дълбочината на миометрална

инвазия. Пациенти без инвазия или с високодиференциран тумор, демонстриращ <50% инвазия, не са рандомизирани. Постоперативно е приложена адювантна терапия по преценка на оператора, като основната мярка за изхода е общата преживяемост. При пациентите с лимфна дисекция средният брой отстранени възли е 26. Въпреки че няма разлика в общата или свободна от заболяване преживяемост между двете групи, трябва да бъде отбелязано, че 3,2% от пациентите в рамките без лимфна дисекция действително са имали положителни възли, като на хирурга е било разрешено да отстранява само възли палпаторно, по-големи от 1 см. Двадесет и пет процента от пациентите в групата без лимфаденектомия получават следоперативна лъчетерапия, в сравнение с 16% от пациентите в групата с лимфаденектомия. Освен това няма пациенти с отстранени парааортални лимфни възли. Без използване на стандартизирано постоперативно лечение е невъзможно да се подкрепят авторитетни заключения, че няма полза за системната тазова лимфна дисекция при рак на ендометриума.

Тези, които се противопоставят на лимфаденектомията, изтъкват необходимостта да се прилага ефективна системна терапия на всички пациенти с високорисково заболяване, независимо от локализацията, с цел намаляване на смъртните случаи от далечни туморни метастази.

Няколко ретроспективни проучвания предложиха възможна терапевтична полза от лимфаденектомията. Данни от наблюдението, епидемиологията и крайните резултати на Националния институт по ракови заболявания в САЩ показват увеличаване на преживяемостта при средно- и високорискови пациенти с рак на ендометриума след по-разширена лимфаденектомия, с 5-годишна свободна от заболяване преживяемост – 75.3%, 81.5%, 84.1%, 85.3% и 86.8%, когато са отстранени съответно 1, 2 – 5, 6 – 10, 11 – 20 и > 20 лимфни възли. Проучването установява, че няма полза за преживяемостта, отстраняването на лимфни възли при нискорискови пациенти (дефинирани като всички степени на диференциация за стадий Ia и висока до умерена диференциация за стадий Ib).

Ролята на лимфната дисекция относно преживяемостта на пациентите с ЕК е бил винаги дискутабилен въпрос.

Резултатите от ретроспективно проучване на 42,184 жени с рак на ендометриума, които са подложени на първична хирургия, са свързани с подобрени нива на обща преживяемост при по-разширена лимфна дисекция (113, 143). Като допълнение обаче е значителният ефект на лимфаденектомията върху сърдечно-специфичната смъртност. Това необичайно откритие няма очевидно биологично обяснение, което предполага една непряка връзка между лимфаденектомията и сърдечно-свързаната смъртност.

Обосновка на авторите срещу извършване на лимфна дисекция са усложненията, свързани с нея.

Много хирурзи не приемат пълното хирургично стадиране с лимфна дисекция въпреки забележителния риск от лимфогенно засягане в очевиден клиничен стадий I на заболяването. Причините за това не са ясни, но вероятно са свързани със способността на хирурга да извършва лимфна дисекция и загрижеността за усложненията, включително удължаването на оперативното време и развитието на лимфедем. Изчислено е, че лимфни дисекции се извършват само при 30% от пациентите с ендометриален карцином. Много от авторите препоръчват наличните нови техники, които са с по-нисък риск от усложнения, като прилагане на сентинелна лимфна дисекция при всички пациенти с рак на ендометриума (6).

Рискът от метастази на лимфните възли в стадий I ЕК се увеличава с увеличаване дълбочината на миометрална инвазия и намаляване със степента на диференциация на тумора. Американско проспективно патологохирургично проучването установява, че няма полза за преживяемостта, отстраняването на лимфни възли при нискорискови пациенти (дефинирани като всички степени на диференциация за стадий Ia и висока до умерена диференциация за стадий Ib).

В края на 2008 г. и началото на 2009 г. бяха публикувани две големи проспективни проучвания за лимфаденектомия при рак на ендометриума. Нито едно от изследванията не показва увеличаване на преживяемостта при извършване на лимфна дисекция. Първото проучване е рандомизирано и включва 514 пациенти с предоперативен I стадий по FIGO, 264 от пациентите са били със системна тазова лимфна дисекция, а 250 пациенти са били без лимфна дисекция (77). Няма сигнификантна разлика между групите при 5-годишна обща и свободна

от заболяване преживяемост (съответно 81% спрямо 81.7% и 85.9% спрямо 90%). Постоперативни усложнения са наблюдавани по-често при пациенти, подложени на лимфна дисекция, отколкото при тези, които не са (81 срещу 34 пациенти, съответно $p = 0,001$).

През 2009 г. са докладвани данните от траяла ASTEC, проведен в Обединеното кралство (72). В това проучване 1408 жени с предоперативен стадий I по FIGO са разпределени на случаен принцип за стандартна хирургия (тотална хистеректомия + двустранна салпингоофоректомия, перитонеален смив и палпаторна оценка на парааорталните лимфни възли) ($n = 704$) или стандартна хирургия плюс тазова лимфаденектомия ($n = 704$). Отново няма разлика между двете групи в 5-годишната обща и свободна от заболяване преживяемост (79% спрямо 73% и 81% спрямо 80% при стандартната хирургия срещу групата с лимфна дисекция). Липсата на полза за преживяемостта от извършването на лимфна дисекция е персистирала след като пациентите са били разпределени на следните групи: нискорискови с ранен стадий на заболяването, високорискови с ранен стадий или напреднал стадий на заболяването и анализът е показал, че липсва полза за преживяемостта от отстраняването на лимфните възли дори при пациенти с положителни такива. Освен това пациентите в групата с лимфна дисекция са показали тенденция към влошаване резултатите по отношение на преживяемостта. При извършване на лимфна дисекция средната продължителност на операцията е била 50% по-дълга и повечето пациенти са имали долна срединна лапаротомия, а не по Пфаненщийл. Макар че рискът от постоперативни усложнения е нисък и в двете групи, повечето пациенти в групата с лимфна дисекция развиват специфични усложнения: илеус (18 срещу 8 пациенти в групата без), дълбока венозна тромбоза (6 срещу 1), лимфоцеле (10 срещу 2) и голяма дехисценция на оперативната рана (10 срещу 2 пациенти съответно). Отбелязано е, че рискът от дълбока венозна тромбоза и хирургични усложнения е статистически значително по-висок при пациентите, претърпели тазова лимфна дисекция (77, 156).

Клиника Mayo в ретроспективно проучване демонстрира значително по-високи разходи и усложнения при жени, претърпели тазова и парааортална лимфна дисекция като част от хирургичното стадиране при рак на ендометриума (163).

Подобно на горните резултати и в настоящото проучване се установява по-ниска преживяемост на пациентите с извършена лимфна дисекция спрямо тези без лимфна дисекция. От получените резултати се вижда, че при 57 пациентки с извършена лимфна дисекция преживяемостта е по-ниска спрямо тези без ЛД. Лимфни метастази има само при 3 пациентки и те са починали.

Това показва, че лимфната дисекция е излишна процедура при пациентите с I стадий ЕЕК, която не удължава преживяемостта и се асоциира с повече усложнения.

V.3. Роля на следоперативната лъчетерапия върху общата преживяемост на пациентите

Освен хирургично лечение при част от пациентите е проведена адювантна лъчетерапия в областта на малък таз и горна 1/3 на влагалище в доза ООД 5000 сГу и ДОД 200 сГу. В изследвания клиничен контингент на 55 (49,11%) пациентки е проведена следоперативна лъчетерапия и на 57 (50,89%) пациентки не е приложена адювантна ЛТ (табл. 9).

Таблица 9. Честотно разпределение на пациентите по проведена следоперативна терапия

Следоперативна ЛТ	Брой пациенти	%
ДА	55	49,11%
НЕ	57	50,89%

При 8 (66,67%) /12 от пациентките с летален изход е проведена следоперативна лъчетерапия, а при 4/12 (33,33%) не е проведена следоперативна лъчетерапия (табл. 10). От 12 пациентки с екзитус 5 (41,7%) са с проведена следоперативна лъчетерапия и имат прогресия на заболяването. Седем пациентки не са провели следоперативна лъчетерапия и две от тях имат рецидив на болестта. От пациентките с рецидив на заболяването 5 са провели лъчетерапия (71,43%) и 2 (28,57%) не са провели следоперативна лъчетерапия (табл. 11).

Таблица 10. Разпределение на починалите пациенти, провели следоперативна лъчетерапия

Провели СЛТ	Брой пациенти (%)
ДА	8 (66,67%)
НЕ	4 (33,33%)
ОБЩО	12 (100%)

Таблица 11. Честота на рецидиви при пациенти с проведена СЛТ

Пациентки с рецидив	Следоперативна ЛТ
5 (71,43%)	ДА
2 (28,57%)	НЕ

До март 2019 година броят на живите пациентки е 85/112 (75,89%).

От тези 85 жени с рак на ендометриума 39 (45,88%) са провели следоперативна лъчетерапия и 46 (54,12%) не са провели такава.

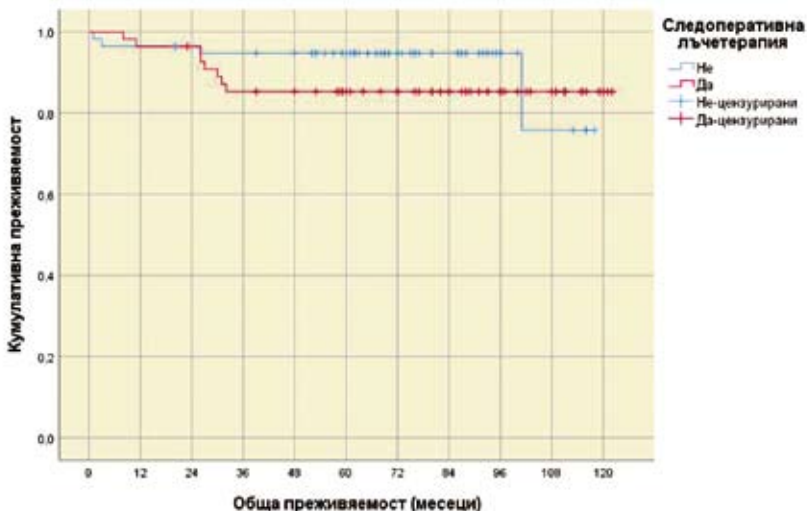
Проведеният анализ на преживяемостта по Каплан-Майер показва по-малка средна преживяемост (с около 1,5 месеца) на имащите следоперативна лъчетерапия спрямо тази на нямащите, но тестовите Log Rank, Breslow и Tarone-Ware я класифицираха като статистически нищожна (табл. 12).

Това става ясно и от показаното на фиг. 6.

Таблица 12. Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя следоперативна лъчетерапия

Следоперативна лъчетерапия	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)	Стандартна грешка
Не	57	4	109,07 ^a	4,25
Да	55	8	107,53 ^a	4,74

* – еднаквите букви указват липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).



Фиг. 6. Обща преживяемост според показателя следоперативна лъчетерапия

Обсъждане

Освен хирургично лечение при 55/112 пациентки е проведена следоперативна лъчетерапия. От пациентките с летален изход СЛТ е проведена при 8 (66,67%) /12, а при 4/12 (33,33%) не е проведена СЛТ.

Проведеният анализ на преживяемостта по Каплан-Майер показва по-малка средна преживяемост (с около 1,5 месеца) при пациентите, имащи следоперативна лъчетерапия (средна преживяемост в месеци 107,53), спрямо пациентите без проведена СЛТ (109,07 месеца).

Липсата на протективна стойност на СЛТ спрямо преживяемостта на пациентите в I стадий на ЕЕК се подкрепя от редица проучвания.

Рандомизирано проучване при 645 нискорискови пациенти сравнява две групи след хирургично лечение без лимфна дисекция: като едната група са само наблюдавани, а другата група пациенти са получили постоперативна брахитерапия (169). Между двете групи пациенти няма значителна разлика в честотата на вагинални рецидиви, съответно 1,2% след брахитерапия в сравнение с 3,1% в групата само с

постоперативно проследяване, общият риск от локален рецидив е бил 2.6%, 1.4% за далечни метастази и 5-годишната обща преживяемост е 96%. Има общо съгласие, че адювантната лъчетерапия (включително брахитерапия) не е показана при тези нискорискови пациенти.

В Норвежкото проучване, включващо 540 жени с карцином на ендометриума в клиничен стадий I (след хистеректомия и следоперативна вагинална брахитерапия 60Gy), пациентите са разпределени на случаен принцип за допълнителна перкутанна лъчетерапия (40 Gy с по 2 Gy фракции) или наблюдение (170). Въпреки че допълнителната лъчетерапия е намалила вагиналната и тазовата честота на рецидиви (2% на 5 години спрямо 7% в контролната група), повече далечни метастази са открити в групата с допълнителна перкутанна лъчетерапия (10% спрямо 5%) и преживяемостта не е променена (89% спрямо 91% за 5 години). Подгрупата с нискодиференцирани тумори (G3) и с дълбока > 50% миометрална инвазия показва по-добър локален контрол и преживяемостта след перкутанна лъчетерапия е 18% срещу 27% смъртност от заболяването, но резултатите не достигат статистическа значимост, тъй като има твърде малко пациенти.

В проучването ASTEC са рандомизирани пациенти от 85 центъра в две групи: такива с лимфна дисекция срещу такива без лимфна дисекция и с последваща рандомизация в зависимост от следоперативна лъчетерапия за тези с междинно- и високорисково заболяване. Не е установена разлика между двете групи пациенти по отношение на общата и свободна от заболяване преживяемост.

Едно по-старо проучване на GOG # 99 подчертава ползата от прилагане на тазова ЛТ. То включва 392 пациенти, оценени като стадий Ib, Ic или IIa (FIGO 1988) ендометриален карцином с различен грейдинг, които са рандомизирани след тотална абдоминална хистеректомия с двустранна аднексектомия и лимфаденектомия за получаване на тазова лъчетерапия (50.4 Gy в 1,8 Gy фракции) или само наблюдение (174). Групата с висок междинен риск (HIR) е определена въз основа на прогностични фактори от предишни изследвания на GOG: възраст, хистологичен грейдинг, миометрална инвазия и наличие на лимфоваскуларна инвазия. В HIR групата (33% от изследваната популация) – 2-годишната честота на рецидиви в рамото без лъчелечение е 27%, в сравнение с 6% за LIR групата (нискорискови) (67% от пациентите).

Лъчетерапията е довела до сходно намаляване на риска за подгрупите NIR и LIR (58% и 54%), но в абсолютни стойности разликите са били по-високи при пациентите с NIR, като намалението на 4-годишния кумулативен рецидив е 27% (за групата без ЛТ) и 13% (за групата с ЛТ). Има леко до незначително подобряване на преживяемостта: 4-годишна обща преживяемост 86% за групата без ЛТ и 92% за групата с ЛТ.

Липсата на протективна роля на СЛТ за преживяемостта на пациентите се потвърждава и в проучването PORTEC-1. В него 715 пациенти с ендометриален карцином в стадий I, след тотална абдоминална хистеректомия двустранно с аднексите се рандомизират в две групи – да получат перкутанна лъчетерапия (46 Gy в 2 Gy фракции) или без допълнителна терапия (171). Няма значителна разлика в 10-годишната обща преживяемост на пациентите в двете групи – 68% за групата с постоперативна лъчетерапия спрямо 73% за групата без лъчетерапия ($p = 0.14$). Честотата на смъртност е съответно 10% и 8% ($p = 0.47$).

В сборните проучвания ASTEC и EN5 905 пациенти с I стадий ендометриален карцином с рискови характеристики (дълбока инвазия или висока степен на диференциация на тумора) са разпределени на случаен принцип в EBRT (external beam radiotherapy) или NAT (no additional threatment – без допълнителна терапия) (181). Не е установена разлика в общата преживяемост (84% 5-годишна преживяемост и в двете групи).

Тези резултати са поразително подобни на получените в проучването PORTEC без лимфаденектомия. Въпреки това 4-годишната честота на тежките усложнения при GOG-99 е била 13% за пациентите, които са получили ЛТ, в сравнение с 5-годишната честота от 3% в проучването PORTEC, което подчертава повишения риск от токсичност при комбиниране на разширена хирургия с тазова лъчетерапия. Освен това GOG # 99 показва, че факторите на NIR са свързани с повишен риск от рецидив, независимо от лимфаденектомията. GOG # 99 и други проучвания са показали, че лимфо-вакуларната инвазия е тясно свързана с риска от засягане на лимфните възли, възникване на далечни метастази и лош изход от болестта (175, 176, 177, 178, 179, 180).

Освен че не повишава преживяемостта на пациентите, СЛТ няма и протективна роля относно далечните метастази. Новите усилия са към намирането на нов, по-успешен лечебен алгоритъм, който да увеличи преживяемостта при пациентите.

В тази посока работят три големи проучвания на NSGO / EORTC и Iliade, които използват различна комбинация от химиотерапевтици преди или след ЛТ. Обобщеният анализ показва значително – 7%, увеличение на преживяемостта без прогресия с добавяне на химиотерапията (69% срещу 78%, $p = 0.009$) и тенденция към подобряване на общата преживяемост (75% срещу 82%, $p = 0.07$) (199). Поради докладвана повишена токсичност набирането на пациенти е прекратено.

Заклучението е, че адювантната лъчетерапия за пациенти с ЕК трябва да бъде повече адаптирана в зависимост от индивидуалните рискови фактори, което спестява на много пациенти с нисък риск токсичността на адювантното лечение.

V.4. Свободна от заболяване преживяемост на изследвания контингент до възникване на рецидив

От 112 пациентки 7 са имали рецидив на заболяването. Всички те са починали в момента на провеждане на проучването. На табл. 13 и табл. 14 е представено разпределението на рецидивите и тяхната локализация.

Таблица 13. Разпределение на пациентите с рецидив

Брой пациенти	Вид на рецидива	%
1	Влагалищен рецидив	14,3%
1	Тазов рецидив	14,3%
5	Далечни метастази	71,4%
7	ОБЩО	100%

Таблица 14. Локализация на рецидивите

Брой пациенти	Вид на рецидива	%
1	Бял дроб и черен дроб	14,3%
1	Черен дроб и бял дроб	14,3%
2	Бял дроб	28,6%
1	Малък таз	14,3%
1	Влагалище	14,3%
1	Черен дроб	14,3%
7	Общо	100%

Резултатите от честотния анализ на локализацията на рецидивите показват, че с най-голям процент (4,5%) са далечните метастази (черен дроб, бял дроб), следвани от локалните рецидиви (влагалищен и тазов рецидив) с по 0,9% (табл. 19).

Таблица 15. Честотно разпределение на локализацията на рецидивите

Локализация на рецидивите	N	%	Sp
Влагалищен	1	0,9	0,9
Тазов	1	0,9	0,9
Тазови лимфни метастази	0	0,0	0,0
Парааортални лимфни метастази	0	0,0	0,0
Далечни метастази /черен дроб, бял дроб, кости, мозък и перитонеум/	5	4,5	2,0
Липсват	105	93,8	2,3
Общо	112	100,0	

В изследваната извадка 7 (6,25%) от 112 пациентки са с рецидив и 105 пациентки (93,75%) са без рецидив.

Средното време на проследяване е $73,93 \pm 30,29$ месеца в интервала от 1 до 122 месеца, а средната преживяемост до рецидив е $115,26 \pm 2,47$ месеца при 95% CI от 110,42 до 120,10 месеца.

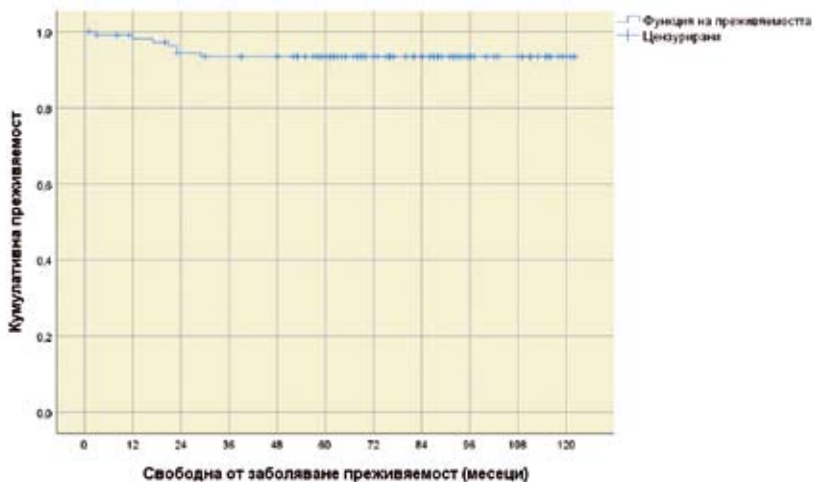
Таблица 16 представя свободната от рецидив преживяемост, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

- *От 112 проследени за свободна от рецидив преживяемост пациенти 7 (6,25%) са получили рецидиви от изследваното заболяване, а 105 са отпаднали от проследяването по други причини;*
- *Най-голяма честота на рецидиви се наблюдава между 12-24-ти месец – 4 случая, или 57,1% от общия брой на рецидивите за времето на проследяването 7 пациентки;*
- *Минималната регистрирана свободна от рецидив преживяемост е 3 месеца, а максималната – 122 месеца;*
- *6-месечната преживяемост е 99,1%, едногодишната – 98,2%, двугодишната – 94,4%, 3-, 5- и 10-годишната – 93,5%.*

Таблица 16. Свободна от заболяване преживяемост до възникване на рецидив

Време (месеци)	Кумулативна преживяемост	Стандарт-на грешка	Брой случаи	Кумулативен брой случаи	Брой оставащи случаи
0	1,000		0	0	112
3	0,991	0,009	1	1	110
6	0,991	0,009	0	1	109
9	0,991	0,009	0	1	108
12	0,982	0,013	1	2	106
24	0,944	0,022	4	6	100
36	0,935	0,024	1	7	98
48	0,935	0,024	0	7	94
60	0,935	0,024	0	7	79
72	0,935	0,024	0	7	59
84	0,935	0,024	0	7	46
96	0,935	0,024	0	7	25
108	0,935	0,024	0	7	18
120	0,935	0,024	0	7	3
122	0,935	0,024	0	7	0

На фиг. 7 е показана кривата на кумулативната преживяемост до възникване на рецидив. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените цензурирани случаи, включващи пациентки, които са отпаднали по различни причини – рецидивирали от друго заболяване или починали, изгубени от наблюдение или останали без рецидив в края на периода на проследяване. От фигурата се вижда, че най-стръмният спад на преживяемостта е между първата и втората година, а след 30-ия месец остава на постоянно ниво – малко над 0,9.



Фиг. 7. Свободна от заболяване преживяемост до възникване на рецидив

Обсъждане

Установяването на заболяване, ограничено в матката, е благоприятен прогностичен фактор. Приблизително 1 на всеки 3 жени, които умират от ЕК, се считат с ранно локално разпространено заболяване по време на първичното лечение (68). Повечето неуспехи на лечението и намалената преживяемост вероятно са резултат от неспособността да се разпознае окултното извънматочно разпространение. ЕК има 4 пътища за разпространение, които могат да бъдат представени самостоятелно или в комбинация: (1) по съседство (главно във влагалище); (2) лимфатични; (3) хематогенни и (4) перитонеално.

По съседство (влагалище) – ниската диференциация на карцинома (G3) и лимфо-васкуларната инвазия са доказани предиктори за вагинален рецидив в стадий I на ЕК (69).

Хематогенен път – дълбочината на миометриална инвазия (> 50% за всички стадии на ЕК и > 66% за стадий I) е най-силният предиктор на хематогенната дисеминация (22).

Лимфогенен път – лимфогенно разпространение е по-вероятно да възникне при цервикална стромна инвазия и позитивни лимфни възли (22).

Перитониален път

Предикторите за перитонеален рецидив са:

- 1) стадий IV по FIGO или
- 2) Стадий II-III с два или повече от следните рискови фактори: цервикална инвазия, положителна перитонеална цитология, положителни лимфни възли и неендометриден хистологичен вариант.

Рискови фактори за възникване на локален рецидив са нискодиференциран тумор, възраст над 60 години и повече от 50% инвазия в миометриума. Пациентите с два от тези три основни рискови фактора имат най-голямата абсолютна полза от перкутанната лъчетерапия. 10-годишната свободна от локален рецидив честота при „висок – междинен риск“ е 4,6% в групата с лъчетерапия и 23,1% в контролната група (172). Въпреки подобрения локален контрол, общата преживяемост в двете групи е сходна.

В проведеното проучване 7 пациентки са получили рецидив на заболяването, всички те са починали. При 5 от тях има далечни метастази, а при две – тазов и влагалищен рецидив.

Най-голяма честота на рецидиви се наблюдава между 12-ти – 24-ти месец – 4 случая или 57,1% от общия брой на рецидивите за времето на проследяването 7 пациентки.

Честотата на рецидиви в изследвания контингент е 6,25%, което е съпоставимо с тази в една неселектирана популация от 915 пациенти (без история на други злокачествени заболявания), които са получили лечение на ЕК в Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, за период от 13 години, където честотата на рецидив е била съответно 6,4% чрез тези четири пътища за разпространение (22).

V.5. Преживяемостта на пациентите с рецидиви след приложена терапия.

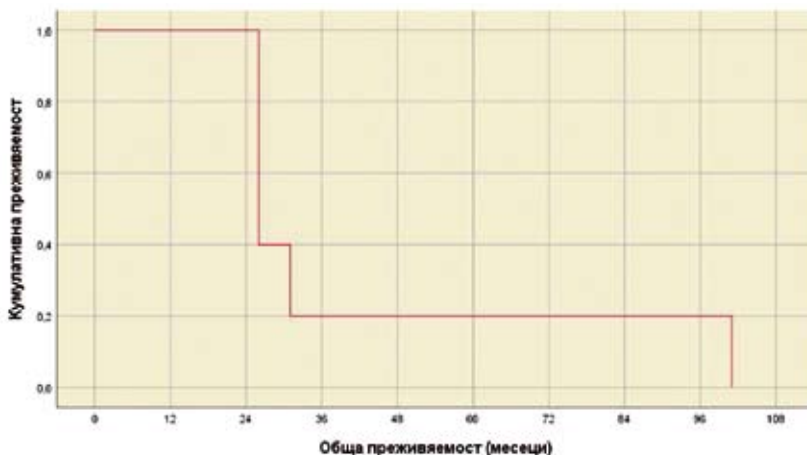
Таблица 17 представлява таблица на общата преживяемост на пациентките с рецидиви след приложена терапия, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

- *От 5 проследени за обща преживяемост пациентки с рецидиви след приложена терапия 5 (100%) са екзитирали от карцином на ендометриума;*
- *Най-голям леталитет се наблюдава на 26-ия месец – 3 случая или 60% от общия брой на екзитиралите за времето на проследяването 5 пациентки;*
- *Минималната регистрирана обща преживяемост е била 26 месеца, а максималната – около 8,5 години;*
- *Едногодишната преживяемост е 100%, 2-годишната – 100%, 3-годишната – 40%, 5-годишната – 20%, а десетгодишната – 0%.*

Таблица 17. Обща преживяемост на пациентките с рецидиви след приложена терапия (по Kaplan-Meier)

Време (месеци)	Кумулативна преживяемост	Стандартна грешка	Брой събития	Кумулативен брой събития	Брой оставащи случаи
0	1,000		0	0	5
26	0,400	0,219	3	3	2
31	0,200	0,179	1	4	1
101	0,000	0,000	1	5	0

На фиг. 8 е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост. От фигурата се вижда, че най-стръмният участък на графиката е между втората и третата година от проследяването. След това спад на кумулативната преживяемост има едва след осмата година, до 0, т.е. всички пациентки от разглежданата група са починали от изследваното заболяване.



Фиг. 8. *Обща преживяемост на пациентките с карцином на ендометриума с рецидиви след приложена терапия*

Обсъждане

В изследваната извадка 7 (6,25%) от 112 пациентки са с рецидив и 105 пациентки (93,75%) са без рецидив.

Минималната регистрирана свободна от рецидив преживяемост е 3 месеца, а максималната – 122 месеца. Лоши са онкологичните данни относно преживяемостта на пациентките с проявен рецидив – преживяемостта им в първите 2 години е 100% и през 3-та година стръмно спада на 40%, а 5-годишна преживяемост е 20%.

При анализа на онкологичните резултати се установява, че честотата на поява на рецидиви е най-висока в първите две години на заболяването (4/7 случая 57,1%). Затова усилията трябва да бъдат насочени към активно наблюдение на пациентите в този период.

Средната преживяемост на пациентките след приложена терапия за рецидива е приблизително 13 месеца.

По-голяма преживяемост след лечение за рецидива имат двете пациентки с тазов и влагалищен рецидив съответно 10 и 60 месеца. При три от пациентките преживяемостта след доказване на далечните метастази е от 1 – 3 месеца и леталният изход е настъпил преди започ-

ване на лечение за тях. При останалите две пациентки с комбинирана чернодробна и белодробна метастаза е 18 и 22 месеца.

Горепосочените онкологични резултати показват, че липсва своевременна диагностика на далечните метастази, няма успешен метод за тяхното лечение, което определя лошата прогноза за тези пациенти. Най-висока е честотата на далечните метастази при 5 пациентки (бял дроб и черен дроб), а при два от случаите са в малък таз и влагалище. Това показва, че с приложеното лечение е постигнат добър локален контрол на болестта, но няма превенция на далечните метастази.

Ето защо усилията трябва да бъдат насочени към своевременната им диагностика и системна терапия, с цел подобряване преживяемостта на пациентите с далечни метастази.

В норвежко проучване, въпреки че допълнителната лъчетерапия е намалила вагиналната и тазовата честота на рецидивы (2% на 5 години спрямо 7% в контролната група), повече далечни метастази са открити при пациентите с допълнителна перкутанна лъчетерапия (10% спрямо 5%) и преживяемостта не е променена (89% – вагинална брахитерапия спрямо 91% – перкутанна ЛТ за 5 години)

V.6. Роля на неблагоприятните хистопатологични фактори върху свободната от рецидив преживяемост

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху преживяемостта, свободна от рецидив. За целта отново бе приложен методът на Kaplan-Meier, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow and Tarone-Ware. Бяха тествани показатели: лимфо-васкуларна инвазия, МИ над 1/2 и G3.

Резултатите от честотния анализ на хистологични параметри при оперираните пациентки в изследвания контингент показват, че (таблица 18):

- Лимфо-васкуларна инвазия се наблюдава при 12,5% от тях;
- Имащите дълбочина на миометрална инвазия $> 1/2$ са 31,3%;

- Пациентките с G3 са 12, или 10,7%.

Таблица 18. Честотно разпределение на хистологичните параметри при оперираните пациенти в изследвания контингент

Показател	N	%	Sp
Лимфно-васкуларна инвазия			
Не	98	87,5	3,1
Да	14	12,5	3,1
Дълбочина на миометрална инвазия			
< 1/2	77	68,8	4,4
> 1/2	35	31,3	4,4
Грейдинг			
G1+G2	100	89,3	2,9
G3	12	10,7	2,9

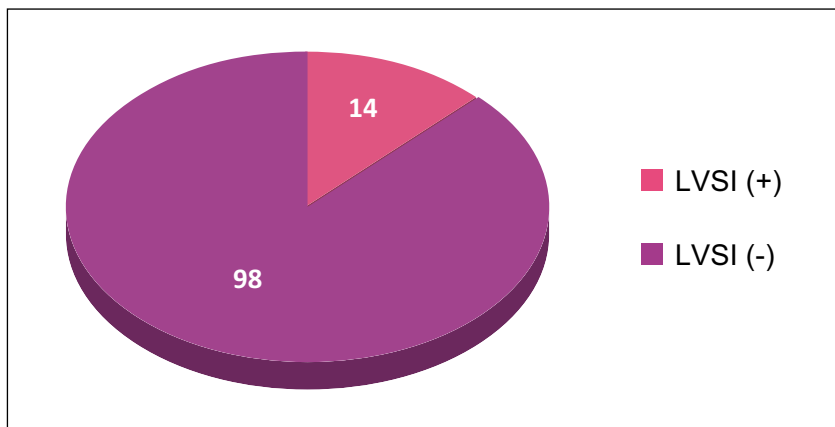
5.6.1. Лимфо-васкуларна инвазия

В настоящето все повече се популяризира оценката на LVSI като прогностичен белег за възникване на рецидив, при рак на ендометриума. В клиничната извадка се направи оценка на инвазията в лимфните и кръвоносните съдове в постоперативните препарати.

От 112 пациентки с ендометроиден ендометриален карцином в първи стадий 14 (12,50%) пациентки са положителни за LVSI и 98 (87,5%) са без LVSI (табл. 19 и фиг. 9).

Таблица 19. Разпределение на пациентите в зависимост от наличието на LVSI

LVSI	Брой пациенти (%)
LVSI (+)	14 (12,50%)
LVSI (-)	98 (87,5%)



Фиг. 9. Честотно разпределение на LVSI

В изследваната клинична група 14 (12,5%)/112 пациенти са с положителна LVSI.

От тях 10 (71,42%) са живи и 4 (28,57%) са починали. От 7-те пациентки с рецидив 2 (28,57%) са с положителна LVSI (табл. 20).

Таблица 20. Разпределение на пациентите с рецидив в зависимост от LVSI

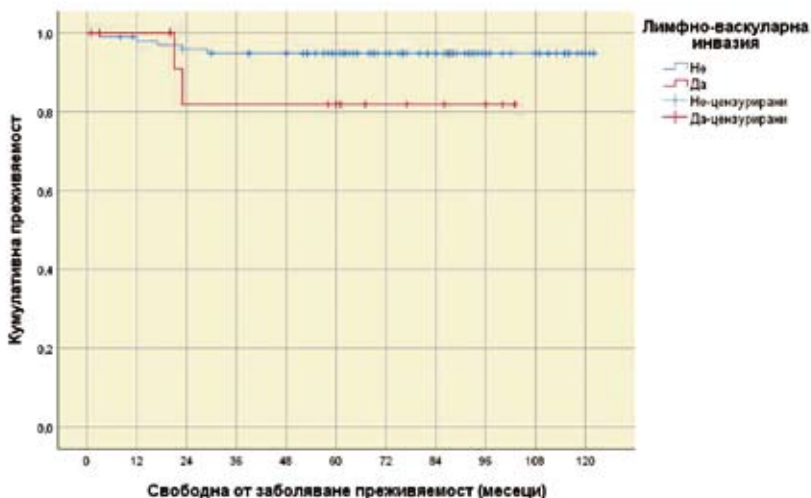
LVSI	Брой пациенти с рецидив
LVSI +	2 (28,57%)
LVSI -	5 (71,43%)

Проведеният анализ на преживяемостта по Каплан-Майер показва около 28 месеца по-малка средна преживяемост до рецидив при пациентките с лимфо-васкуларна инвазия, но тестовете Log Rank, Breslow и Tarone-Ware оцениха разликата като несигнификантна, по всяка вероятност заради малкия брой рецидиви (табл. 21). Това се потвърждава и от фиг. 10.

Таблица 21. Сравнителен анализ на преживяемостта до рецидив според показателя лимфно-вакуларна инвазия

Лимфно-вакуларна инвазия	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)	Стандартна грешка
Не	98	5	116,53 ^a	2,39
Да	14	2	88,27 ^a	9,42

* – еднаквите букви указват липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).



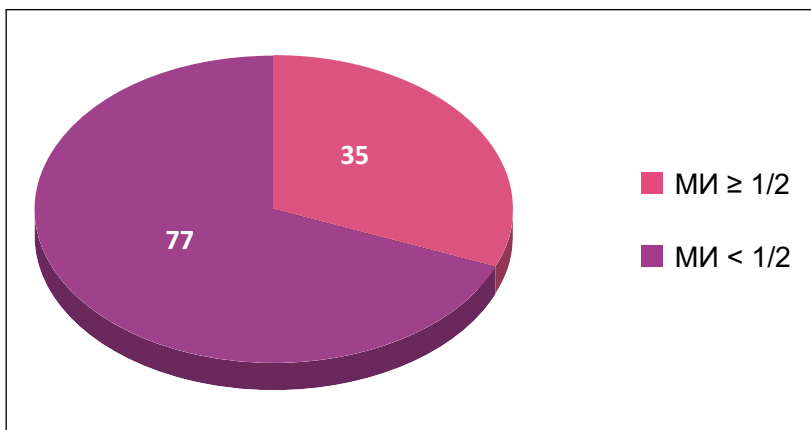
Фиг. 10. Преживяемост до рецидив според показателя лимфно-вакуларна инвазия

5.6.2. Миометрална инвазия

При направената ревизия на постоперативните препарати бе оценена инвазията в миометриума, която бе разделена на туморна инвазия в миометриума под 1/2 и равна или над 1/2. След анализ на данните се установи, че от 112 пациентки 35 (31,25%) имат инвазия, равна или по-голяма от 1/2, а 77 (68,75%) пациентки са с миометрална инвазия, по-малка от 1/2 (табл. 22 и фиг. 11).

Таблица 22. Разпределение на пациентите в зависимост от дълбочината на миометрална инвазия

Миометрална инвазия	Брой пациенти (%)
МИ $\geq 1/2$	35 (31,25%)
МИ $< 1/2$	77 (68,75%)



Фиг. 11. Честотно разпределение на пациентите според дълбочина на миометрална инвазия

Стадий Ia по FIGO е, когато инвазията в миометриума е по-малка от $1/2$, а стадий Ib, когато туморната инфилтрация е равна или по-голяма от $1/2$ на миометриума.

При 35 (31,25%) от 112 пациентки стадият по FIGO е Ib, а при 77 (68,75%) от пациентките туморът е в стадий Ia.

Процентът на живи пациентки с миометрална инвазия, по-голяма от $1/2$, е 23,53% (20/85), а с инвазия, по-малка от $1/2$, е 76,47% (65/85), а от починалите пациентки 9/12 (75%) са били с инвазия, по-голяма от $1/2$, и 3 с миометрална инвазия, по-малка от $1/2$ (25%).

При 9 (75%)/12 починали пациенти стадият на заболяването е Ib, а при 3 (25%)/12 починали е Ia (табл. 23).

Таблица 23. Зависимост на дълбочината на МИ и преживяемост на пациентите

Миометрална инвазия	ЖИВИ	ПОЧИНАЛИ
МИ \geq 1/2	20/85 (23,53%)	9/12 (75%)
МИ < 1/2	65/85 (76,47%)	3/12 (25%)

В клиничната група има 7 пациентки с рецидив, от тях 4 (57,14%) са с инвазия, по-голяма от 1/2, и 3/7 (42,86%) с инвазия, по-малка от 1/2 (табл. 24).

Таблица 24. Разпределение на пациентите по дълбочина на МИ и рецидив

Миометрална инвазия	Брой пациенти с рецидив
МИ \geq 1/2	4 (57,14%)
МИ < 1/2	3 (42,86%)

От 7-те пациентки с рецидив 4 (57,14%) са били в стадий Ib и 3 (42,86%) от 7 пациентки в Ia.

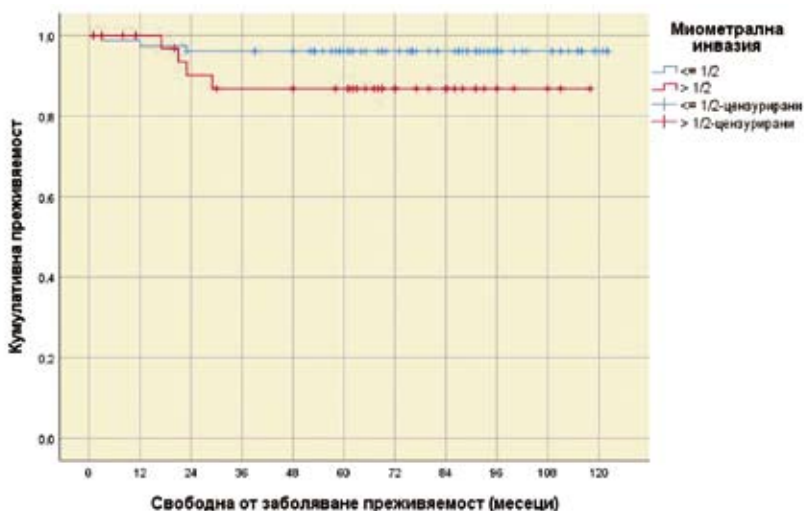
Дълбочината на миометрална инвазия е показател, свързващ се с наличието на метастази в лимфните възли и с преживяемостта на пациентите.

Проведеният анализ на преживяемостта по Каплан-Майер показва около 12 месеца по-малка средна преживяемост до рецидив при пациентките с миометрална инвазия $>$ 1/2, но тестовете Log Rank, Breslow и Tarone-Ware оцениха разликата като статистически незначима, по всяка вероятност заради малкия брой рецидиви (табл. 25). Това се вижда и на фиг. 12.

Таблица 25. Сравнителен анализ на преживяемостта до рецидив според показателя миоетрална инвазия

Миоетрална инвазия	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)	Стандартна грешка
≤ 1/2	77	3	117,74 ^a	2,42
> 1/2	35	4	105,36 ^a	5,89

* – еднаквите букви указват липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).



Фиг. 12. Преживяемост до рецидив според показателя миоетрална инвазия

5.6.3. Грейдинг

След направена ревизия на постоперативните препарати при 12/112 (10,71%) пациентки се установи ниска диференциация на тумора (G3), останалите 100 (89, 29%) пациентки са с висока до умерена диференциация на тумора (фиг. 13).



Фиг. 13. Честотно разпределение тумора по грейдинг

От пациентките с G3 диференциация на тумора 7/12 (58,33%) са починали (табл. 26). При 3/7 (42,86%) от пациентките с ниска диференциация на тумора има рецидив.

Таблица 26. Зависимост между диференциация на тумора и преживяемост

Диференциация на тумора	ЖИВИ	ПОЧИНАЛИ
G3	5 (41,67%)	7 (58,33%)

От 85 живи пациентки само 5 (5,88%) са с ниска диференциация на тумора. От 12 починали пациентки 7 (58,33%) са с G3 тумор. От общо 7 пациентки с рецидив при 3 (42,86%) грейдингът на тумора е G3 (табл. 27).

Таблица 27. Зависимост грейдинг на тумора и рецидив

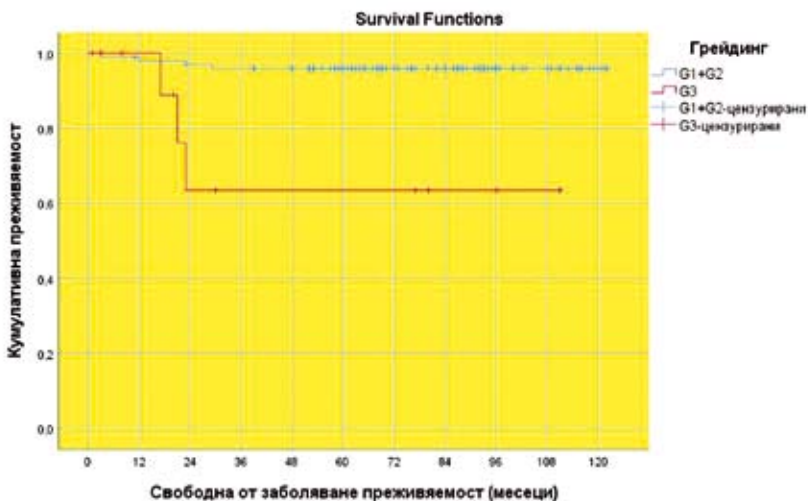
Грейдинг на тумора	Брой пациенти с рецидив
G3	3 (42,86%)
G1 – G2	4 (57,14%)

Проведеният анализ на преживяемостта по Каплан-Майер показва с около 40 месеца по-малка средна преживяемост до рецидив при пациентките с грейдинг G3 спрямо тези с G1 и G2, като тестовете Log Rank, Breslow и Tarone-Ware оцениха разликата като статистически достоверна (табл. 28). Това става ясно и от фиг. 14.

Таблица 28. Сравнителен анализ на преживяемостта до рецидив според показателя грейдинг

Грейдинг	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)	Стандартна грешка
G1 + G2	100	4	117,75 ^a	2,09
G3	12	3	77,95 ^b	15,30

* – еднаквите букви указват липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).



Фиг. 14. Преживяемост до рецидив според показателя грейдинг

5.6.4. Коксрегресионен анализ

За да се оцени количествено въздействие на единствения установен сигнификантен фактор грейдинг, влияещ върху възникването на рецидив, бе проведен коксрегресионен анализ, резултатите от който са показани на табл. 33. На таблицата се вижда, че рискът за възникване на рецидив при имащите G3 спрямо тези с G1 и G2 е около 10 пъти по-висок.

Таблица 29. Отношение на рисковете и 95% ДИ на грейдинга за възникване на рецидив

Фактори	Сравнение	Индивидуално			
		HR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница	
Грейдинг	G3 / (G1 + G2)	9,928	2,197	44,867	0,003

Обсъждане

Хистопатологичните параметри при пациентката с тазов рецидив са тумор в стадий 1b, МИ > 1/2, G3, без LVSI, със следоперативна лъчетерапия. Пациентката с влагалищен рецидив е в стадий 1a, с умеренодиференциран тумор, без LVSI, МИ < 1/2, не е провела СЛТ.

Пациентката с метастаза в черен дроб е в стадий 1a, МИ < 1/2, умеренодиференциран тумор, без LVSI, без следоперативна лъчетерапия.

Две от пациентките са с далечни метастази в бял дроб – едната е в стадий 1b, с МИ > 1/2 с умерена диференциация на тумора, без LVSI, с проведена следоперативна лъчетерапия, а другата е в стадий 1b, МИ > 1/2, G3, с LVSI, с проведена СЛТ.

Две от пациентките са с две далечни локализации в черен дроб и бял дроб: едната е със стадий 1b, G3, с LVSI, без следоперативна ЛТ, а другата пациентка е в стадий 1a, с умерена диференциация на тумора, без LVSI, с проведена СЛТ.

При пациентката с влагалищен рецидив има направена лимфна дисекция, няма лимфни метастази, без лимфна дисекция са: пациентката с далечна метастаза в бял дроб, тази с чернодробна метастаза и двете пациентки с далечни метастази в бял и черен дроб.

Пациентката с тазов рецидив има лимфна дисекция и има метастази в лимфните възли, както и другата пациентка с метастаза в бял дроб е била с метастатични лимфни възли.

От таблицата и анализа на резултатите се вижда, че дори при тази благоприятна хистология тип 1 ендометриален карцином се срещат неблагоприятните хистологични параметри. Дълбоката миометрална инвазия се среща при 1/3 от пациентите в групата, LVSI имат 12,5% от пациентите, а ниска диференциация имат 10,7%. След направен анализ на преживяемостта по Каплан-Майер се установи, че пациентите с $> 1/2$ МИ имат с 12 месеца по-малка средна преживяемост до рецидив.

Дълбоката МИ е показател, свързващ се с висок риск от лимфогенно метастазиране. Проучването на GOG (Morrow и съв.) потвърждава, че туморните рецидиви се срещат два пъти повече при пациенти с дълбока МИ, само 1% от случаите без миометрална инвазия са имали рецидив и 7,7% от пациентите с дълбока МИ са имали рецидив.

Инвазията в миометриума е един от важните предиктори за изхода от заболяването при ранните стадии на ЕК.

Неоспорим фактор, влияещ на преживяемостта на пациентите, е туморната диференциация. Ниската диференциация на тумора при ЕЕК води до 69% 5-годишна преживяемост, докато за G2 и G1 преживяемостта е съответно 85% и 93%. С намаляване на диференциацията на тумора се понижава и преживяемостта на пациентите.

В клиничната група G3 се среща при 12 от случаите на ЕЕК. От тези 12 пациенти 3 са имали рецидив на заболяването и 7 са починали (повече от половината). Проведеният анализ на преживяемостта по Каплан-Майер показва с около 40 месеца по-малка средна преживяемост до рецидив при пациентите с G3 спрямо тези с G1 и G2.

Литературните данни сочат, че лимфо-васкуларна инвазия се открива в 5 – 10% от пациентите с ранен стадий на ендометриален ЕК.

GOG #99 показва, че положителната LVSI може да бъде тясно свързана с риска от засягане на лимфните възли, както и появата на далечни метастази и неблагоприятен изход от болестта.

Анализът на комбинирана кохорта от 926 пациенти (PORTEC 1-2) намира налична LVSI при 14% от пациентите.

В изследваната клинична група положителна LVSI има при 12,5% от пациентите. Направеният анализ на преживяемостта по Каплан-Майер при тези пациенти показва с около 28 месеца по-малка средна преживяемост до рецидив при жените с LVSI.

Тези резултати корелират с цитираните в литературата.

Редица автори съобщават и потвърждават подобреното прогностично въздействие от добавянето на LVSI като прогностичен фактор в системите за класифициране на риска и това доведе до интегриране на LVSI в последната класификация на ESGO-ESMO-ESTRO като рисков фактор.

Пациентите с гореспоменатите неблагоприятни хистологични параметри попадат в групата с високорисков ендометроиден ендометриален карцином и при тях трябва да бъде индивидуализиран диагностичният и лечебният подход, тъй като те имат висок риск от лимфогенно и хематогенно метастазиране.

VI. ИЗВОДИ

1. Общата и свободна от рецидив преживяемост при I стадий ЕЕК е съответно 89,3% и 93,75%. Този хистологичен вид има благоприятна прогноза.
2. Честотата на рецидиви (локални и далечни) на изследвания контингент е 6,25%.
3. Далечните рецидиви в паренхимни органи (черен дроб, бял дроб) са 71% от рецидивите на заболяването.
4. Над 50% от случаите с рецидиви възникват в първите 2 години и това трябва да повиши бдителността при проследяване на пациентите в първите 24 месеца след лечението.
5. Щателно стадиране с прецизна образна диагностика (КТ с контраст, ЯМР или PET/CT) на корем и бял дроб преди оперативното лечение е от съществено значение, особено за случаите с неблагоприятни хистологични данни (G3, LVSI).
6. Ревизирането на хистологичните препарати (второ мнение) от опитен патолог на материала от диагностичното пробно абразно ще доведе до селекция на пациенти за по-точно стадиране и лечебна тактика.
7. Лечението на рецидивите (локални и далечни) е неуспешно, независимо от използваните терапевтични средства (ЛТ, ХТ, хормонотерапия) и усилията трябва да се насочат към превенция на тяхната поява.
8. Лимфната дисекция при I стадий ЕЕК няма стадираща роля, освен при увеличени палпаторно (клинично) и чрез образна диагностика методи. Лимфната дисекция (тазова и/или парааортална) не увеличава общата и свободна от заболяване преживяемост.
9. Лимфните метастази имат лошо прогностично значение, независимо от приложената ЛТ. Уместно е прилагането в тези случаи на химиолъчетерапия.
10. Пациентките с LVSI имат 28 месеца по-малка средна преживяемост до рецидив в сравнение с останалите пациенти.

11. Случаите с МИ, равна и по-голяма от 1/2 от миометриума, имат с 12 месеца по-малка средна преживяемост до рецидив.
12. Факторът висок грейдинг (G3) на тумора оказва силно негативно влияние върху средната преживяемост до рецидив. Пациентите с този хистологичен параметър преживяват с 40 месеца по-малко (10 пъти по-малко) в сравнение с останалите.
13. Следоперативната ЛТ (TGT) в изследвания контингент няма протективен ефект по отношение на обща и свободна от рецидив преживяемост. При пациенти с повишен риск (МИ > 1/2 – ІВ стадий, G3, LVSI, ЛМ) трябва да се съчетава с брахитерапия и/или химиотерапия.
14. LVSI и G3 са независими фактори, които намаляват както общата, така и свободната от рецидиви преживяемост, докато дълбоката миометрална инвазия самостоятелно не оказва влияние върху тези показатели.

VII. ПРЕПОРЪКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПОСТАВЕНА ДИАГНОЗА „ЕНДОМЕТРИАЛЕН КАРЦИНОМ“

1. Ревизия на хистологичните препарати от кюретажния материал с акценти: карцином, сарком, смесен тумор, хиперплазия, EIN; хистологичен тип (ендометроиден, различни компоненти; неендометроиден-серозен, светлоклетъчен, аденосквамозен), G3, LVSI.
2. Всички случаи с изключение на чист ендометроиден карцином, G1-2 без LVSI, подлежат на експертна образна диагностика на корем и бял дроб (за предпочитане PET/CT)
3. При липса на далечни или лимфни метастази от образната диагностика обемът хирургично лечение е тотална хистеректомия с аднексите и експлорация на коремната кухина и палпиране на ретроперитонеалните ЛВ (тазови и парааортални). Лимфна дисекция се препоръчва само при увеличени ЛВ.
4. Следоперативно при наличие на ЛМ, LVSI, G3 се препоръчва химиолъчетерапия и брахитерапия. При наличие на МИ > 1/2 се препоръчва TGT и брахитерапия, а при отсъствие на горепосочените неблагоприятни фактори – наблюдение или само вагинална брахитерапия.

VIII. ПРИНОСИ

Приноси (научно-практически)

1. Създаден е входен документ за изграждане на база данни за жени с ендометриален карцином I стадий по FIGO.
2. Направено е ретроспективно клиничко-епидемиологично проучване, обхващащо 112 пациенти с ендометроиден ендометриален карцином – I стадий, диагностицирани, лекувани и проследени в клиника „Гинекология“ на МБАЛ „Св. Анна – Варна“ АД и Онкологичен диспансер гр. Варна за периода 2009 – 2014 год. **(за първи път в България).**
3. Представено е честотното разпределение на демографските и клинични характеристики на включените в извадката пациенти.
4. Анализирани са особеностите на общата преживяемост на изследвания контингент.
5. Установени са факторите, влияещи върху общата преживяемост.
6. Направена е ранжирана количествена оценка на рисковите фактори за общата преживяемост **(за първи път в България).**
7. Анализирани са особеностите на свободната от заболяване преживяемост.
8. Установена е локализацията на възникналите рецидиви **(за първи път в България).**
10. Анализирани са особеностите на преживяемостта след настъпване на рецидив **(за първи път в България).**
11. Извършено е честотно разпределение на неблагоприятните хистологични параметри при пациенти в I стадий ЕЕК **(за първи път в България).**
12. Изследвани са неблагоприятните хистологични фактори за влияние върху преживяемостта, свободна от рецидив **(за първи път в България).**
13. Дадени са препоръки за поведение при поставена първична диагноза „ендометриален карцином“.

IX. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Елис Исмаил.** Запазване на фертилитета при ранен ендометриален аденокарцином. сп. „Акушерство и гинекология“ бр. 6/2018 год. стр. 28–32.
2. **Елис Исмаил.** Ендометриален карцином и хистероскопия. сп. „Акушерство и гинекология“ бр. 6/2018 стр. 33–35.
3. **Елис Исмаил.** Ендометроидна интраепителна неоплазия и ендометриален интраепителен карцином на матката. сп. „Акушерство и гинекология“, бр. 5/2018, стр. 35–39.
4. **Елис Исмаил,** Явор Корновски, Емил Ковачев. Възможности и ограничения на лапароскопията при рак на матката. сп. „Акушерство и гинекология“, бр. 1/2018 стр. 44–47.
5. **Елис Исмаил.** Ендометриален карцином тип 1 и тип 2 – имунохистохимични маркери. сп. „Акушерство и гинекология“, бр. 6/2018.
6. **Исмаил Е.,** Я. Корновски, Ст. Славчев. Лимфна дисекция при ендометроиден ендометриален карцином. сп. Акушерство и гинекология бр. 7 /2012 стр. 8–11.
7. **Исмаил Е.,** Я. Корновски. Адювантна терапия при ендометриален карцином (I–II стадий). Рискови групи за възникване на рецидиви. сп. „Онкология“ 44 (3)2016; стр. 43.
8. **Исмаил Е.,** Я. Корновски, Ст. Иванов. Ролята на положителната перитонеална цитология при хирургията на рака на ендометриума – сп. „Акушерство и гинекология“, бр. 4/2015 стр. 65–67.
9. **Исмаил Е.,** Я. Корновски, Ст. Иванов. Хирургично лечение при неендометроиден карцином на ендометриума. Част 1/2015, стр. 39–42.
10. Y. Kornovski and E. Ismail. Predictor factors for lymphatic spread in endometrial cancer type I. Surgery, Anesthesia & Trichology 2012, Vol 2, Issue 5, page 112.

11. Y. Kornovski and **E. Ismail**. Predictive factors for positive peritoneal cytology in endometrial cancer patients. *Surgery, Anesthesia & Trichology* 2012, Vol 2, Issue 5, page 111.
12. Корновски Я., **Е. Исмаил**, Ст. Иванов, Ст. Костов. Влагалищни рецидиви от ендометриален карцином. сп. „Онкология“ бр. 3/2015, стр. 52.

Благодарности

Клиничното проучване бе проведено в Клиника „Гинекология“ на МБАЛ „Св. Анна – Варна“ и СБАЛОЗ „Д-р Марко Марков“ – Варна.

Искам да изкажа безкрайната си благодарност на двамата патолози: доц. д-р Весела Иванова, д.м. и д-р Димитър Методиев (Катедра „Обща и клинична патология“ – МУ София), които безрезервно отделиха от ценното си време и направиха ревизия на следоперативните препарати.

Особено признателна съм за съдействието на д-р Красимир Цолов (Отделение „Клинична патология“ на МБАЛ „Св. Анна – Варна“) и проф. д-р Георги Кобаков (СБАЛОЗ „Д-р Марко Марков“ – Варна).

Специални благодарности на моя ментор проф. д-р Явор Корновски, д.м.н. (Началник клиника „Гинекология“, МБАЛ „Св. Анна – Варна“) без чиято безкористна подкрепа не бих осъществила това проучване.