

*На правах рукописи*

ПАПУНИДИ  
МАРИНА ДМИТРИЕВНА

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА  
ФАЛЛОПИЕВОЙ ТРУБЫ**

14.01.12 – онкология

14.03.02 – патологическая анатомия

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Санкт-Петербург**

**2016**

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук  
Доктор медицинских наук, профессор

**Елена Александровна Ульрих**  
**Дмитрий Евгеньевич Мацко**

**Официальные оппоненты:**

- Доктор медицинских наук, профессор **Сергей Эдуардович Красильников**, профессор кафедры онкологии НГМУ, заведующий онкогинекологическим отделением Новосибирского областного клинического онкологического диспансера

- Доктор медицинских наук, профессор **Игорь Моисеевич Кветной**, руководитель отдела патоморфологии ФГБНУ «Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им.Д.О.Отта»

**Ведущее научное учреждение:**

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России

Защита диссертации состоится «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2016 г. в 14 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
Доктор медицинских наук

**Елена Вилльевна Бахидзе**

## Актуальность темы

С момента первого гистологического описания карциномы маточной трубы, представленного Orthmann в 1888 г, данная опухоль продолжает оставаться самой редкой нозологической формой в онкогинекологии, с частотой встречаемости от 0,3% до 1,9% всех гинекологических опухолей. В США, в среднем, ежегодно регистрируется 3,6 случаев злокачественных новообразований маточных труб на 1 миллион женщин. Рак маточной трубы в 150 раз реже встречается по сравнению с карциномой яичника (IARC, 2012, Prat J., 2014).

Новый взгляд на рак маточной трубы, рак яичника и рак брюшины относится к середине 2000-х годов, когда среди пациентов с BRCA мутациями, подвергшихся профилактической аднексэктомии, была обнаружена интраэпителиальная карцинома не в яичнике, а в маточной трубе, в фимбриальном отделе. Далее было установлено, что интраэпителиальные карциномы маточных труб высокой степени злокачественности также могут встречаться и в спорадических серозных карциномах яичников высокой степени злокачественности, и в редких случаях первичных карцином маточных труб или брюшины без явного участия яичников [Kurman RJ, 2010]. Относительная доля происхождения серозных карцином высокой степени злокачественности (из яичников или из маточных труб) неизвестна. Однако, даже в случаях, связанных с BRCA мутациями, очевидность трубного происхождения серозных карцином высокой степени злокачественности остается недостаточной и мультицентричное происхождение этих опухолей (т.е. происхождение за счет мезотелиальной инвагинации поверхности яичника, или инклюзии кист с последующей мюллеровой неометаплазией, либо имплантация эпителия тубарного типа в яичник [эндосальпингиоз], или происхождение из тазовой брюшины [так называемая вторичная Мюллерова система]) не может быть исключена. Несмотря на продолжающуюся дискуссию в отношении происхождения рака яичника, рака маточной трубы и рака брюшины, эти опухоли, в соответствие с международными классификациями, трактуют, как самостоятельные нозологические единицы, имеющие ряд сходств и различий (Prat J., 2014, TNM Classification of Malignant Tumours, 2009, WHO classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4<sup>th</sup> Edition, 2014).

Малое число наблюдений затрудняет выяснение этиологических и прогностических факторов, присущих раку маточной трубы. Диагностика данной опухоли затруднена из-за малой выраженности клинической картины, и заболевание крайне редко устанавливается на предоперационном этапе.

Морфологически злокачественные эпителиальные опухоли маточных труб могут быть представлены карциномами всех клеточных типов. Частота этих вариантов по литературным данным варьирует в больших пределах, так выявляемость серозного рака колеблется от 17% до 85%, эндометриоидного - от 6,5% до 42,5%, недифференцированного – от 5% до 11%. Выявляемость в зависимости от степени дифференцировки опухоли также неоднозначна:

низкодифференцированные опухоли встречаются по различным данным от 25,1% до 72%, а высокодифференцированные от 2% до 36,6%.

Показатели выживаемости в большинстве исследований характеризуют рак маточной трубы, как опухоль с неблагоприятным прогнозом: 5-летняя выживаемость колеблется от 22% до 48%. В ряде публикаций продемонстрирована корреляция между клинической стадией, степенью злокачественности опухоли, возрастом, сопутствующей патологией пациенток и исходом заболевания, в других – аналогичная тенденция не подтверждена.

Несомненна роль пролиферативной активности опухоли. Имеются надежные доказательства, что высокая пролиферативная активность, выявляемая при иммуногистохимическом исследовании с использованием Ki-67 в карциномах молочной железы, легкого, пищевода, почек и в некоторых неходжкинских лимфомах, позволяет прогнозировать течение опухолевого процесса и избирать своевременное адъювантное лечение. Гиперэкспрессия онкогена HER2 хорошо документирована в часто встречаемых опухолях человека. Так, HER2 позитивный статус ассоциирован с высокой степенью злокачественности опухоли молочной железы и с плохим прогнозом заболевания, что влияет на выбор тактики лечения этих пациенток. Учитывая противоречивые данные клинико-морфологических особенностей рака фаллопиевой трубы, ее агрессивное течение необходим поиск определения дополнительных диагностических критериев, включая иммуногистохимические маркеры, что позволит улучшить диагностику, лечение и прогноз данной редкой опухоли.

**Цель исследования** - выявление клинических и морфологических особенностей рака маточной трубы для оптимизации диагностики, лечения и прогнозирования заболевания.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить клинические особенности больных раком фаллопиевой трубы.
2. Проанализировать ошибки диагностики рака маточной трубы на предоперационном этапе и наметить пути улучшения диагностики.
3. Изучить иммуногистохимические особенности рака маточной трубы: пролиферативную активность рака фаллопиевой трубы по результатам экспрессии антигена Ki-67, гормональную активность опухоли (ER, PR) и экспрессию HER2/neu.
4. Определить прогноз заболевания.

#### **Научная новизна исследования**

1. Проведено иммуногистохимическое исследование опухолей маточной трубы, позволившее уточнить рецепторный статус опухоли.
2. Исследована пролиферативная активность рака фаллопиевой трубы,

обнаружившая высокой индекс ki-67.

3. Установлен неблагоприятный прогноз рака фаллопиевой трубы, который не коррелировал с возрастом больных, стадией заболевания, степенью дифференцировки, рецепторным статусом и индексом пролиферации опухоли.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты, основанные на анализе клинико-морфологических характеристик рака маточной трубы позволяют сделать ряд научно-практических рекомендаций для практического здравоохранения, а также повысить объективность критериев иммуногистохимической диагностики мезонефроидного рака женских половых органов.

Использование в теоретической и практической онкологии, полученных нами данных, позволит повысить квалификацию практических врачей в данной области, с целью улучшения диагностики и отдаленных результатов лечения этой категории больных.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Рак маточной трубы имеет ряд существенных клинических, морфологических и иммуногистохимических особенностей.

2. Прогноз заболевания неблагоприятен, несмотря на большую долю выявленных на ранних стадиях (66%) опухолей. Комплексное лечение, включающее платиносодержащую химиотерапию, улучшает прогноз заболевания

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности полученных результатов проведенных исследований определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок исследований, а также использованием современных методов исследования. Методы статистической обработки полученных результатов адекватны поставленным задачам. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа значительного объема выборок обследованных пациентов и результатов выполненных разноплановых исследований.

Достоверность работы подтверждается публикацией ее результатов в рецензируемых научных изданиях. По материалам диссертационного исследования опубликовано 5 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных изданиях ВАК РФ.

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на: III съезде амбулаторных хирургов/Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии (Санкт-Петербург, 2009), Европейском конгрессе онкогинекологов (ESGO) [Milan, 2011].

### **Личный вклад автора в исследование**

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы. Автором самостоятельно написан обзор литературы, собран клинический материал, подобраны гистологические препараты в патолого-анатомическом архиве НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, анализ результатов морфологического и иммуногистохимического исследований. Подготовка базы данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов выполнены лично автором.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения полученных результатов), выводов и практических рекомендаций. Указатель литературы включает 176 источников, в том числе 21 отечественных и 153 иностранных. Текст содержит 17 таблиц и 36 рисунков.

### **Содержание работы**

#### **Материалы и методы исследования**

Материалом исследования послужили данные 70 больных раком фаллопиевой трубы, получавших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере за период с 1970 по 2010 гг.

Оценка результатов на госпитальном уровне проводилась на основании данных историй болезни больных раком маточной трубы, получавших лечение в отделении онкогинекологии и данных архива патоморфологии НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова и Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере.

Непосредственным материалом исследования были истории болезни, амбулаторные карты, протоколы операций, данные телефонного опроса пациентов и/или их родственников, микропрепараты патоморфологического и иммуногистохимического исследований, а также сведения, полученные из протоколов завершенных клинических исследований.

Больные распределялись в группы в зависимости от локализации процесса и стадии заболевания. Стадирование заболевания осуществлялось согласно классификации рака женских половых органов Международной Федерации Акушеров и Гинекологов [FIGO, 2009] и классификации злокачественных опухолей TNM [2010].

Изучение морфологической характеристики опухолей проводилось на основании гистологических заключений с использованием гистологической классификации злокачественных опухолей гинекологического тракта, предложенной Всемирной организацией здравоохранения в 2003 году [Tavassoli F., 2003]. По гистологическим препаратам исследовалась степень злокачественности опухоли, глубина инвазии, наличие метастазов.

Иммуногистохимически определялся рецепторный статус опухоли

(рецепторы эстрогенов и прогестерона), индекс пролиферации (по уровню Ki-67) и сверхэкспрессия онкобелка HER2.

В исследовании анализировались результаты проведенного лечения (хирургического, химиотерапевтического, комбинированного, симптоматического). Выявлялись осложнения, рецидивы, возникшие при использовании того или иного метода терапии.

Отдаленные результаты лечения уточнялись на основании данных, полученных при изучении первичной медицинской документации, телефонного опроса.

Все материалы при обработке архивного материала заносились в специально подготовленные анкеты с последующим переносом в компьютерную базу данных и обрабатывались статистически с применением современных методов статистического анализа медицинских исследований с использованием пакета статистических программ Statistica.

Для детального клинико-морфологического исследования было отобрано 70 микропрепаратов и историй болезни пациенток с карциномой фаллопиевой трубы, получавших лечение в НИИ онкологии с 1970 по 2010 гг.

Для проведения сравнительного анализа по типу «случай-контроль», слепым методом - каждый 4-й случай - была выделена группа сравнения из 96 больных серозным раком яичника (каждый 5-й случай).

Иммуногистохимическое исследование проводилось в парафиновых срезах толщиной 3 мкм с использованием первичных антител к рецепторам эстрогена и прогестерона, HER2 и ki-67 в 31 случае рака маточной трубы.

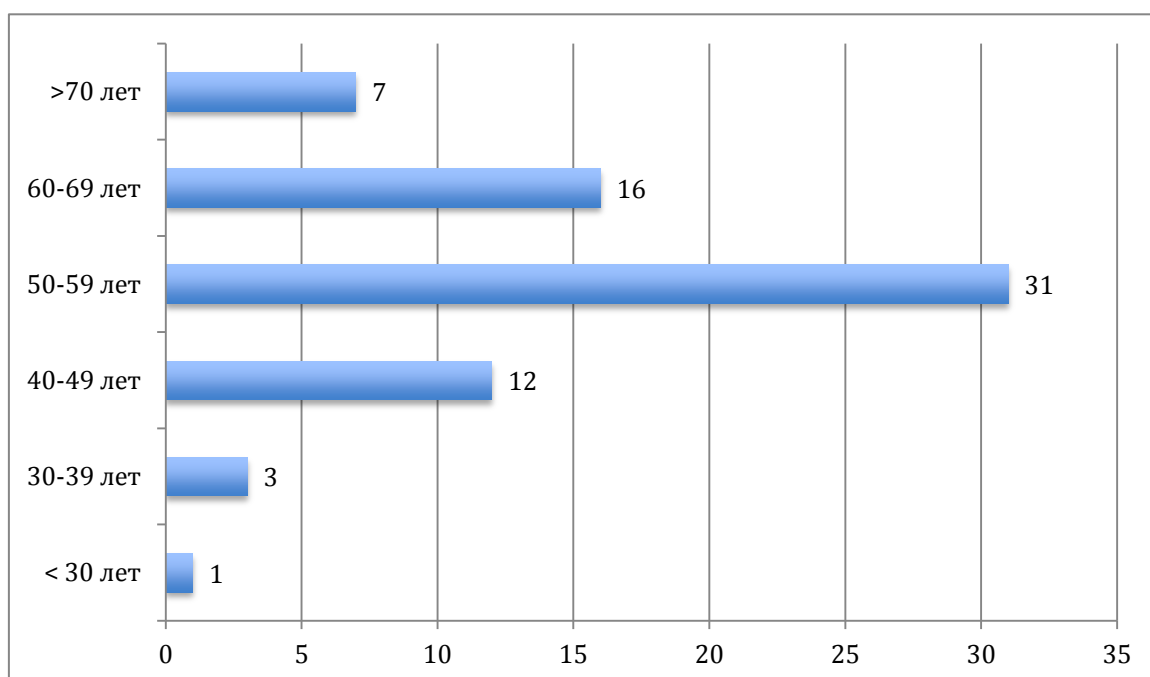
Положительным результатом иммуногистохимической реакции являлось наличие специфического окрашивания ядер при выявлении рецепторов стероидных гормонов и антигена ki-67 и цитоплазматической мембраны при экспрессии HER2. Степень экспрессии ER и PR оценивали полуколичественным способом по D.C. Allred et al. (1998). Интегральный показатель степени экспрессии рецепторов стероидных гормонов определялся суммой баллов, отражающих долю окрашенных клеток и интенсивность окраски. Положительно-рецепторными считались опухоли при сумме баллов 3 и более. Экспрессию HER2 оценивали в соответствии с правилами HercepTest. Маркер пролиферативной активности ki-67 исследовали путем image-анализа с помощью программы анализа изображений. Подсчет индекса ki-67 проводили на компьютерном анализаторе изображения «Leica QWin» при анализе более 2000 клеток. Индекс ki-67 вычисляли как соотношение площади окрашенных ядер к площади всех ядер, выраженное в процентах.

## **Результаты исследований**

### **Клинические особенности карциномы маточной трубы**

Возраст больных первичной карциномой маточной трубы (n=70) варьировал от 21 до 73 лет, в среднем составляя  $55,47 \pm 1,28$  лет. Как продемонстрировано на представленной диаграмме (рис.1), наиболее часто

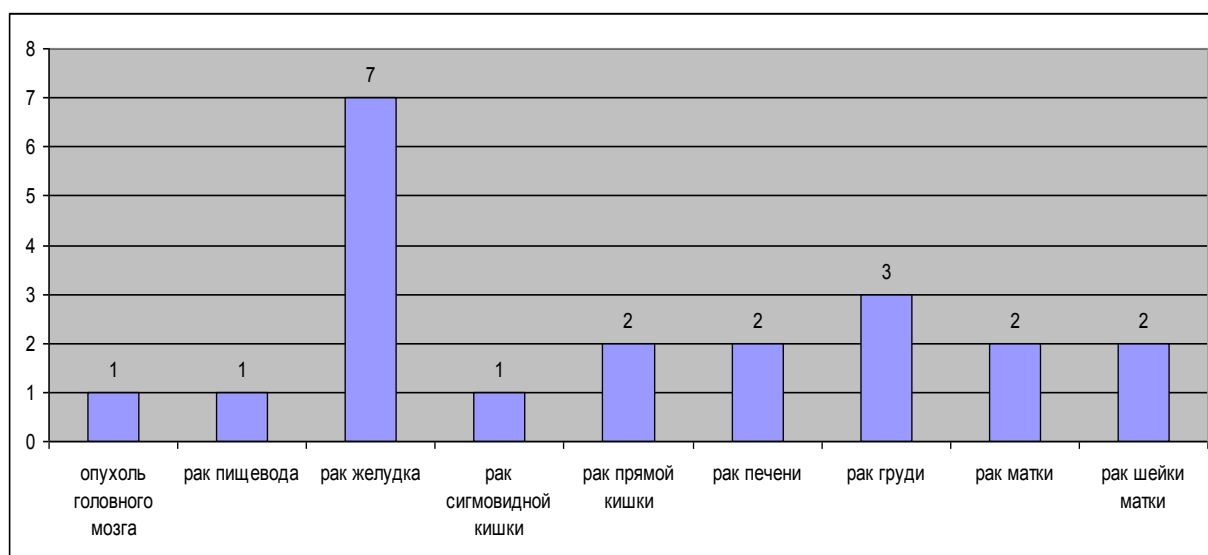
рак маточной трубы наблюдался в возрастной группе 50-59 лет (44%), одинаково часто выявлялся в более старшей (60-69 лет) – 23% и более



младшей возрастных группах (40-49 лет) – 17%. Крайне редко (всего 4 наблюдения, 6%) рак маточной трубы регистрировался в более младшей возрастной группе (до 40 лет), немного чаще рак маточной трубы встречается в наиболее старшей возрастной группе 70-79 лет (10%, n=7).

**Рисунок 1. Распределение пациенток с карциномой маточных труб по возрастным группам (n=70)**

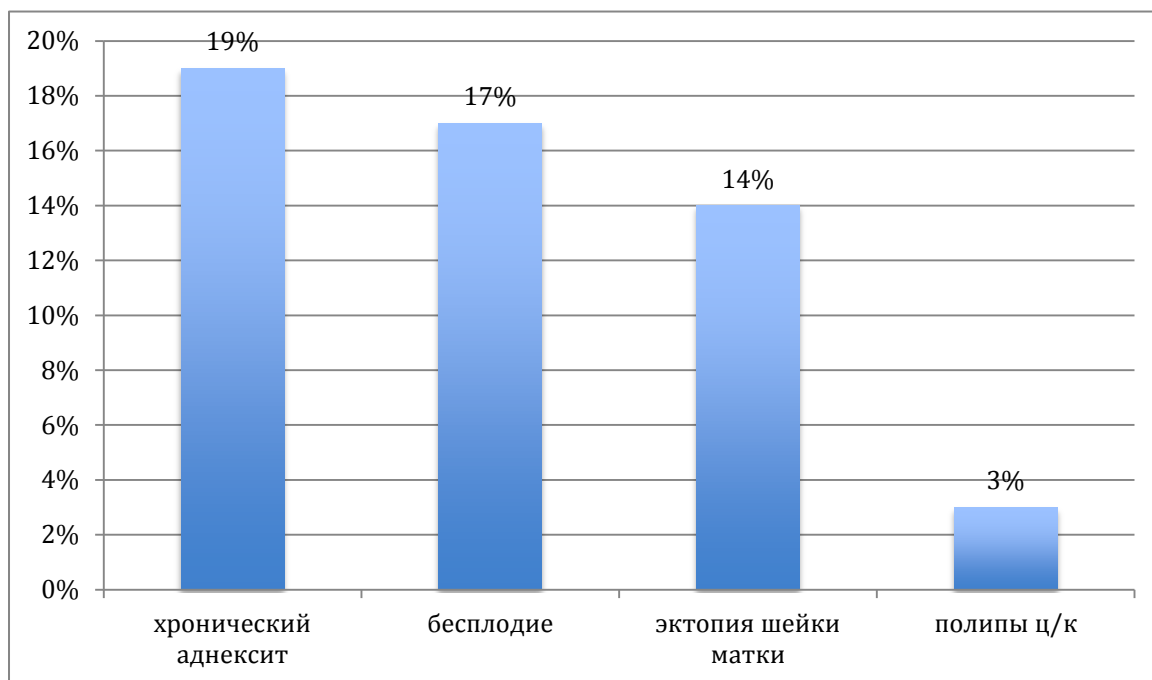
Среди 70 больных у 21 (30%) был отягощенный онкологический наследственный анамнез. Так, у близких родственников пациенток были следующие онкологические заболевания: опухоль головного мозга, рак пищевода и сигмовидной кишки – по 1 наблюдению, по 2 наблюдения – наличия рака тела матки, шейки матки, прямой кишки и печени, рак молочной железы - в 3 наблюдениях и рак желудка – 7 наблюдений (рис2).





**Рисунок 2. Отягощенный наследственный анамнез у близких родственников пациенток с карциномой маточных труб (n=70)**

Из гинекологических заболеваний у наблюдавшихся пациенток наиболее часто в анамнезе были: хронический аднексит - 13 случаев (19%), бесплодие - 12 случаев (17%), эктопия шейки матки - 10 случаев (14%), полип цервикального канала - 2 случая (3%), (рис.3).



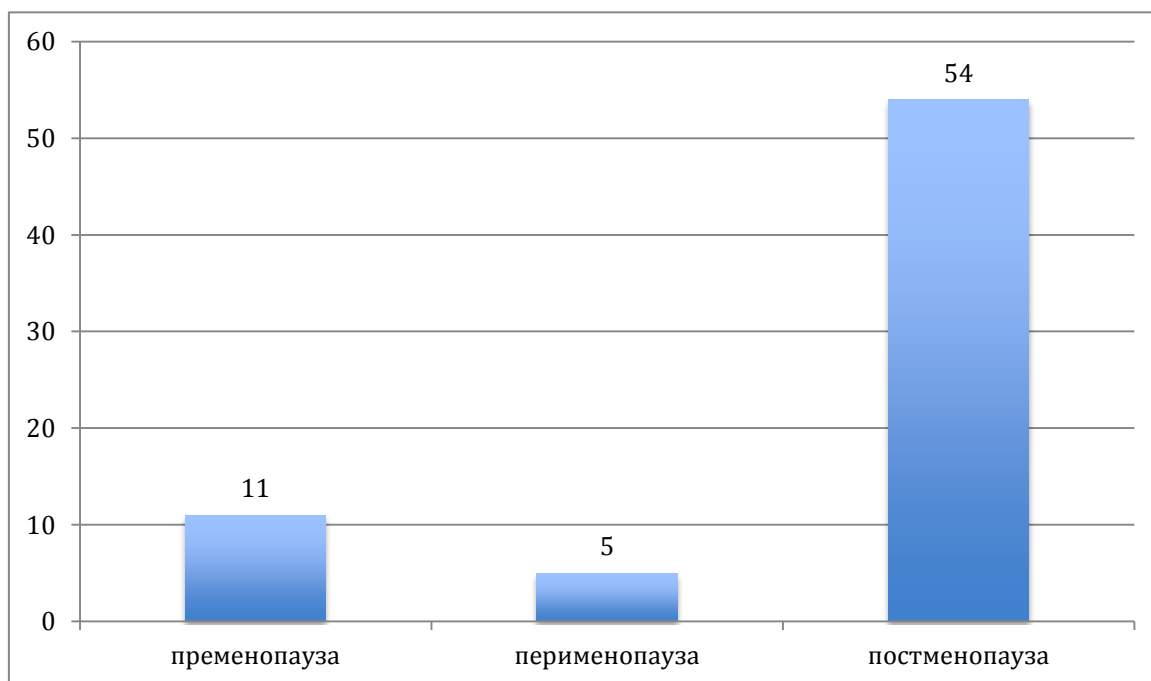
**Рисунок 3. Гинекологические заболевания в анамнезе у больных раком фаллопиевой трубы (n=70)**

В отличие от больных карциномой яичника бесплодие и хронический аднексит достоверно чаще наблюдался среди больных карциномой фаллопиевой трубы (табл.1).

**Таблица 1. Состояние репродуктивной системы больных карциномой маточной трубы и яичника**

гистотип менстр. функц.	Карцинома маточной трубы	Карцинома яичника	p
Нарушения менструальной функции	0	11 (11,5%)	<0,05
Бесплодие, либо отсутствие родов	12 (17±4,5%)	6 (6±2,4%)	<0,05
Хронический аднексит	13 (19%)	0	<0,05
Всего	70 (100%)	96 (100%)	

На момент установления диагноза большинство больных были в периоде постменопаузы (77%, n=54), только 5 пациенток (7%) - в перименопаузальном периоде и у 11 (16%) менструальная функция была сохранена. Средний возраст постменопаузы составил 9,4 лет (от >1 года до 26 лет), (рис.4).



**Рисунок 4. Менструальная функция больных раком маточных труб (n=70)**

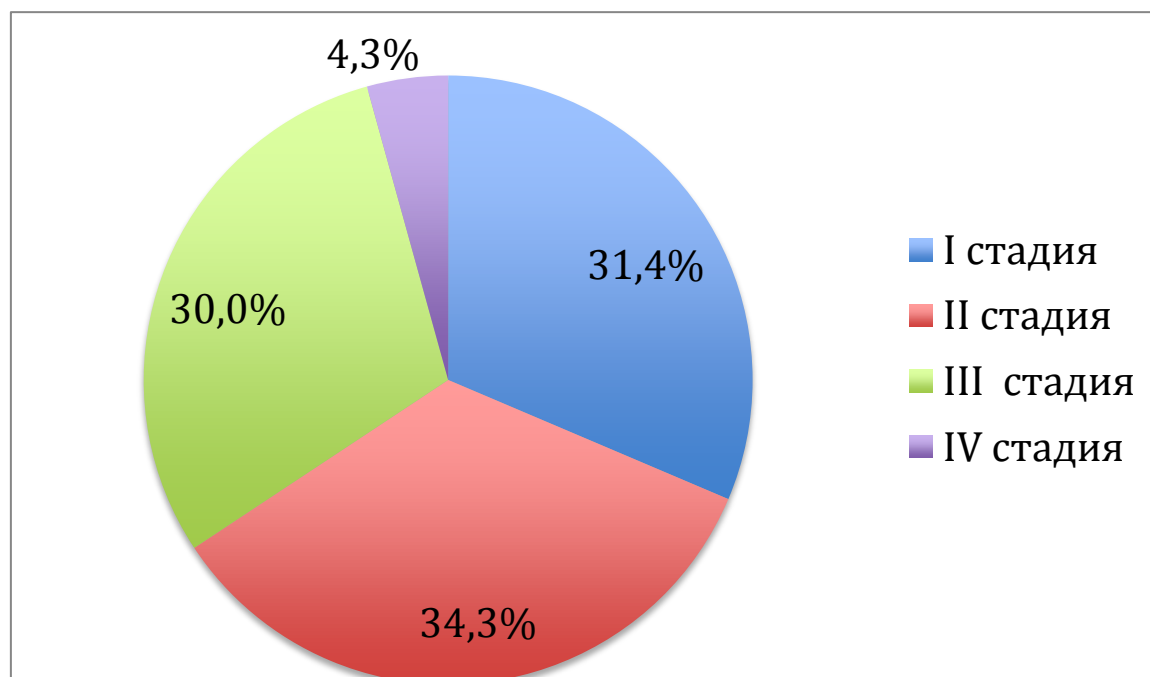
Среди сопутствующей патологии в трех случаях отмечен сахарный диабет (4%), в анамнезе четырех пациенток были вредные привычки (курение), одна пациентка страдала алкоголизмом. Индекс массы тела, в среднем, составил 27,73 кг/м<sup>2</sup> (варьируя от 20,17 кг/м<sup>2</sup> до 39,05 кг/м<sup>2</sup>), что относится к избыточной массе тела, однако, не является ожирением. В 30% случаев (n=21) пациентки страдали ожирением: преимущественно первой степени (24,3%, n=17), лишь в четырех случаях – второй степени (5,7%).

Наиболее частыми клиническими симптомами были боли в животе (66%, n=46), кровянистые либо серозные выделения из половых путей (43%, n=30), наличие пальпируемого образования или асцит - в 79% (n=55). При этом сочетание симптомов в виде триады наблюдалось в 17% (n=12), совокупность двух признаков были у 51 (73%) пациентки. Однако предоперационно диагноз рака маточной трубы не был установлен ни в одном случае, так в 42 случаях была предположена опухоль яичников, что составляет 60%, в 24 случаях (34%) - опухоль тела матки, в 3 случаях (4%) пациентки поступили в экстренном порядке и были оперированы с предварительным диагнозом - острый аппендицит, в одном случае на дооперационном этапе был заподозрен трубный аборт.

В 2 случаях при цитологическом исследовании шейки матки были выявлены клетки, подозрительные на железистый рак. В 5 случаях при

аспирации эндометрия обнаружены клетки железистого рака, в одном из этих случаев цитологом предположен рак маточной трубы, в 10 случаях по результатам соскоба из полости матки заподозрен диагноз железистого рака.

Несмотря на неточное представление о диагнозе на дооперационном этапе, в качестве хирургического лечения в большинстве случаев (81%) были предприняты различные виды оптимальных циторедуктивных вмешательств: надвлагалищная ампутация матки с придатками и оментэктомией - в 31 случае (44%), экстирпация матки с придатками и оментэктомией - в 28 случаях (40%), в одном случае была произведена радикальная гистераднексэктомия (1%). Только в 8 случаях (11%) были выполнены различные виды неоптимальных вмешательств, таких как трубэктомия или аппендэктомия, или биопсия опухоли. В большинстве случаев – 31 пациентка (44%) диагноз рака маточной трубы был заподозрен интраоперационно, только в 3 случаях интраоперационный диагноз звучал, как внематочная беременность.



**Рисунок 5. Распределение больных раком маточных труб в зависимости от клинической стадии заболевания (n=70)**

Распределение по клиническим стадиям заболевания показано на рисунке 5. Первая стадия заболевания была у 22 пациенток (31,4%), II – у 24 пациенток (34,3%), III стадия – у 21 пациентки (30,0%), IV – у 3-х пациенток (4,3%). На долю I-II стадий заболевания приходится 64,3%. Лишь 3 пациентки была IV стадию заболевания. У двух из них имелся метастаз под уретрой, у одной – метастаз в шейный лимфатический узел.

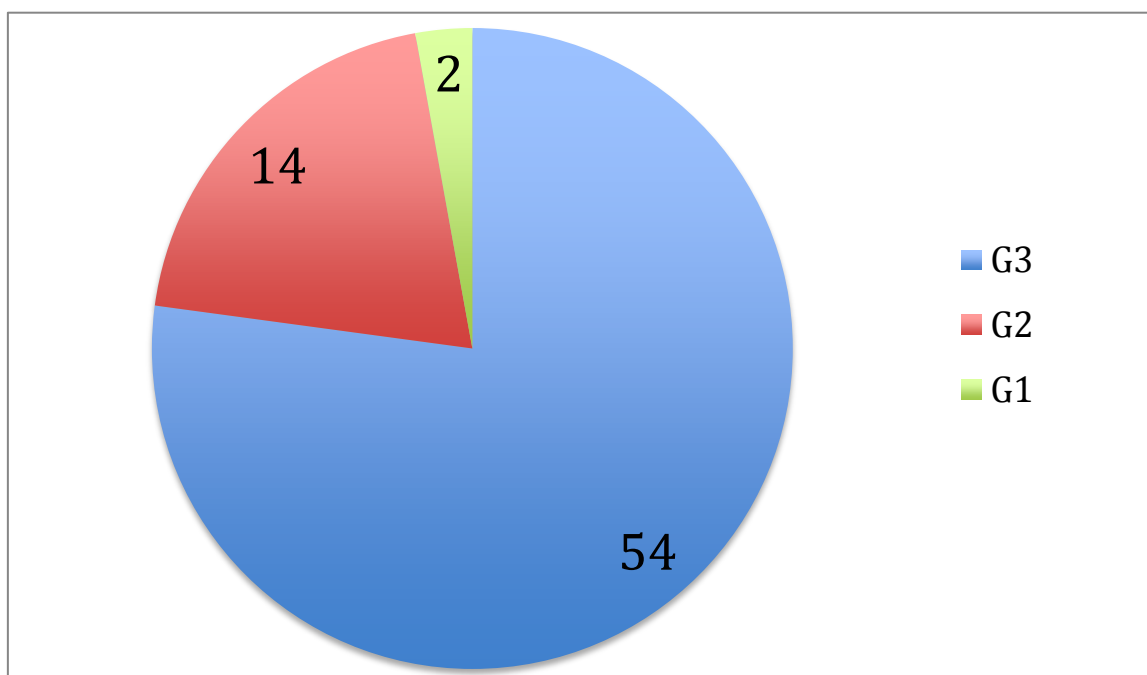
В отличие от карцином яичника, злокачественные эпителиальные опухоли маточных труб достоверно чаще выявлялись в I/II стадиях заболевания (65,7% против 41,6%). Если для карцином яичника характерно

обнаружение в III/IV стадиях заболевания (58,4%), то рак маточной трубы регистрировался в III/IV стадиях лишь в 34,3% (табл.2).

**Таблица 2.**  
**Распределение больных карциномой маточной трубы и карциномой яичника по стадиям заболевания**

гистотип стадия	Карцинома маточной трубы (n=70)	Карцинома яичника (n=96)	p
I/II	46 (65,7±8,4%)	40 (41,6±5,0)	<0,05
I	22 (31,4±5,5%)	25 (26,0±4,5%)	>0,05
II	24 (34,3±5,7%)	15 (15,6±3,7%)	<0,05
III/IV	25 (34,3±5,7)	56 (58,4±5,0%)	<0,05
III	21 (30,0±5,5%)	42 (43,8±5,1%)	>0,05
IV	4 (4,3±2,4%)	14 (14,6±3,6%)	>0,05

При сравнении степени злокачественности опухоли самую большую группу составили аденокарциномы высокой степени злокачественности - 54 случая (77%), средний возраст в этой группе составил 56,35±1,55 лет. Распределение по клиническим стадиям в этой группе было следующим: в I стадии – 30% (n=16), II стадия – 33% (n=18), III стадия – 31% (n=17), 4 стадия – 6% (n=3), метастазы в регионарные лимфоузлы у пациенток с высокой степенью гистологической злокачественности обнаруживались в 56% случаев, рис. 6.



**Рисунок 6. Распределение больных раком маточных труб в зависимости от степени гистологической злокачественности (Grade)/степени дифференцировки опухоли (n=70)**

Корреляционный анализ не выявил наличия связи между степенью гистологической злокачественности и клинической стадией заболевания (коэффициент корреляции  $r=0.12$  при  $p>0.05$ ), а также возрастом и клинической стадией заболевания ( $r=0.21$ , при  $p>0.05$ ).

Из 70 случаев, в 32 (45,7%) наблюдались внутриперитонеальные метастазы, из них 13 (18,6%) были ограничены только малым тазом, а 19 (27,1%) имели распространение в верхнем этаже брюшной полости (большой сальник, брюшина), в ряде случаев, минуя диссеминацию в малом тазу ( $n=7$ ). В этих 7 из 19 (36,8%) случаев третьей стадии опухолевого процесса с поражением большого сальника, либо брюшины верхнего этажа брюшной полости не отмечено поражения яичников и контрлатеральной маточной трубы. То есть, карцинома была ограничена только маточной трубой, но при этом имелись внутриперитонеальные метастазы. В остальных 12 случаях были изменения в яичниках: микрометастазы ( $n=2$ ), опухолевые эмболы ( $n=1$ ), метастазы опухоли ( $n=7$ ), прорастание опухоли ( $n=2$ ). Имевшиеся метастазы в большой сальник ( $n=17$ , 24,3%) достоверно чаще наблюдались при опухолях высокой степени злокачественности (15 случаев против 4).

Метастазы в паховые лимфатические узлы обнаружены в 2 случаях, в этих наблюдениях опухоль была высокой степени злокачественности, в одном случае опухоль была ограничена только маточной трубой, в другом – имелись метастазы в брюшной полости.

Во всех трех случаях с отдаленными метастазами (в шейных лимфатических узлах,  $n=1$ , в слизистой влагалища «под уретрой»,  $n=2$ ) опухоль представлена низкодифференцированным раком и была ограничена только маточной трубой, без интраперитонеального распространения (табл.3).

**Таблица 3.**  
**Локализация метастазов рака фаллопиевой трубы**

Локализация метастазов	n (%)
Метастазы в яичниках и по брюшине малого таза	13 (18,6)
Метастазы в малом тазу и брюшной полости	12 (17,1%)
Метастазы в брюшной полости без метастазов в малом тазу, включая отсутствие поражения яичников и контрлатеральной трубы	7 (10,0%)
Метастазы в паховые л/у, при отсутствии других метастазов, включая отсутствие поражения яичников и контрлатеральной трубы	1 (1,4%)
Метастазы в шейные л/у, без других метастатических очагов	1(1,4%)
Метастазы в слизистую влагалища «под уретрой», без других метастатических очагов	2 (2,9%)
Всего больных	70 (100%)

Морфологические, иммуногистохимические особенности рака фаллопиевой трубы

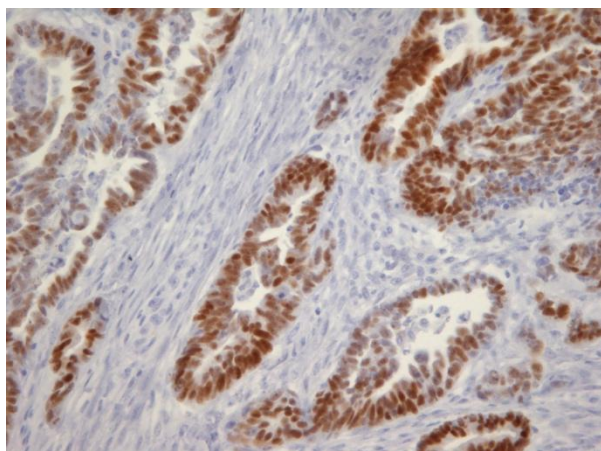
**Рецепторный статус карцином маточной трубы**

В результате изучения рецепторного статуса карцином маточных труб выделено 4 рецепторных фенотипа: ER+PR+; ER-PR-; ER+PR-; ER-PR+.

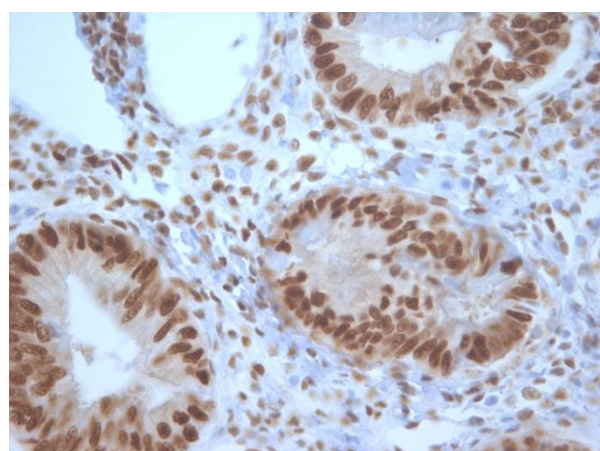
Рецепторы эстрогенов были позитивны в 74% (23 случая), рецепторы прогестерона в 45% (14 случаев). Распределение рецепторных фенотипов было следующим: в 12 (39%) случаях зафиксирован положительный рецепторный статус (ER+PR+), в 11 (35%) случаях положительными были только рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона не выявлялись (ER+PR-), в 2 (6%) случаях выявлены рецепторы прогестерона, без рецепторов эстрогенов (ER-PR+), и в 6 случаях (19%) был определен негативный рецепторный фенотип (ER-PR-), табл.4, рис.7.

**Таблица 4. Распределение рецепторного фенотипа в карциномах маточных труб**

ER+PR+		ER-PR-		ER+PR-		ER-PR+	
N	%	N	%	N	%	N	%
12	39	6	19	11	35	2	6



**A**



**B**

**Рисунок 7. Выраженная экспрессия гормональных рецепторов в опухоли карциномы маточной трубы:**

**A - рецепторов эстрогена в опухоли карциномы маточной трубы (4+3=7 баллов по Allred D.C.) Ув. x 400,0.**

**B - рецепторов прогестерона в карциноме маточной трубы 4+3=7 баллов по Allred D.C. Ув. x 400,0.**

В дальнейшем, поскольку сравниваемые группы немногочисленны, мы решили объединить группу положительного рецепторного статуса (n=25), в которую включили опухоли со следующими фенотипами ER+PR+, ER+PR,



ER-PR+ и проанализировать и сравнить с группой, в которой оба рецептора стероидных гормонов были отрицательными.

В группе с позитивным рецепторным статусом средний возраст составил 57,4 года, с позитивным эстрогеновым статусом – 57,7 лет, с негативным рецепторным статусом 57,1 лет,  $p>0,05$ .

Среди пациенток с опухолями высокой степени злокачественности позитивный рецепторный статус был в 20 случаях, негативный – в 4 случаях. Среди пациенток с опухолями умеренной степени злокачественности позитивный рецепторный статус был в 5 случаях, негативный – в 2 случаях,  $p>0,05$ .

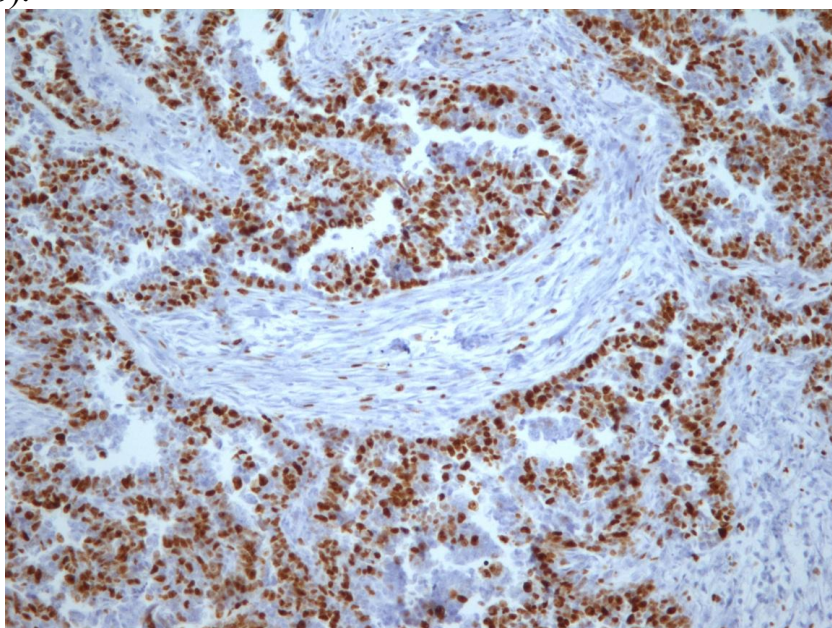
В группе с позитивным рецепторным статусом I клиническая стадия была в 9 случаях, II клиническая стадия – в 7 случаях, III клиническая стадия – в 9 случаях. В группе с негативным рецепторным статусом одна больная имела I клиническую стадию, три пациентки – II стадию, одна пациентка – III стадию заболевания,  $p>0,05$ .

### **HER2 статус больных раком фаллопиевой трубы**

Только в 2 случаях (6%) нам удалось определить слабопозитивную гиперэкспрессию онкобелка HER2. При этом в указанных двух случаях со слабой гиперэкспрессией HER2 рецепторный статус не был однороден: в одном случае мы наблюдали положительный рецепторный статус (ER+, PR+), в другом – отрицательный (ER–, PR–).

### **Пролиферативная активность (Ki67)**

Распределение индекса пролиферативной активности Ki 67 имело следующий характер: средняя индекса составила  $58,03\% \pm 4,08$ , медиана составила 60%, показатели индекса пролиферации варьировали от 15% до 95% (рис.8).



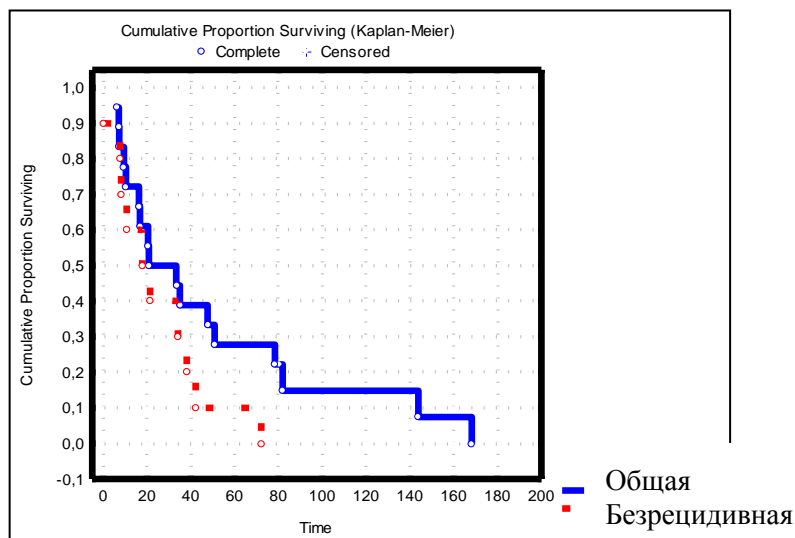
**Рисунок 8. Большое количество пролиферирующих клеток в опухоли карциномы маточной трубы, индекс Ki67 90% Ув. x 100,0**

Не выявлено различий в показателях пролиферативной активности в зависимости от возраста пациенток (58,14 лет среди пациенток с высоким уровнем пролиферативной активности и 57,76 для пациенток с низким уровнем Ki67), в зависимости от степени гистологической злокачественности (в опухолях высокой степени злокачественности -  $58,3 \pm 5,26$ , в опухолях умеренной степени злокачественности -  $56,3 \pm 7,01$ ), в зависимости от рецепторного статуса (в группе с позитивным рецепторным статусом (ER+PR+) индекс Ki67 составил  $59,75 \pm 6,86\%$  с только позитивным эстрогеновым статусом (ER+PR-) составил  $57 \pm 6,94$ , в группе, где эстрогеновые рецепторы не определялись, а были позитивны только рецепторы прогестерона (ER-PR+)  $62,5 \pm 27,5\%$ , в группе с негативным рецепторным статусом (ER-PR-) -  $60 \pm 10,4\%$ ), в зависимости от стадии заболевания (средний показатель индекса Ki 67 в I клинической стадии -  $64,00 \pm 7,99\%$ , во II клинической стадии показатели пролиферативной активности составили  $58,8 \pm 3,33\%$ , в III клинической стадии составил  $51,2 \pm 6,36\%$ ).

### Прогноз заболевания

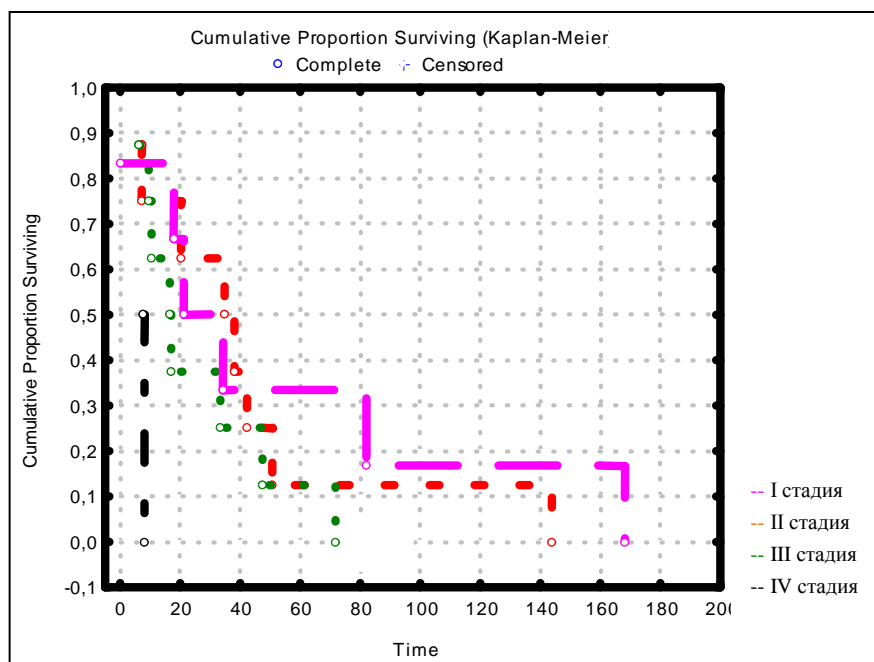
#### **Выживаемость и клиническая стадия заболевания**

По результатам анализа 5-летней выживаемости больных раком маточной трубы прослежено 53 пациентки: 10 пациенток (18,9%) живы без признаков рецидива или прогрессии заболевания, 43 пациентки погибли от основного заболевания. Пятилетняя выживаемость составила 18,9%, медиана выживаемости составила -  $38,8 \pm 7,78$  месяцев, медиана беспрогрессивной выживаемости -  $22,6 \pm 9,7$ . В зависимости от клинической стадии заболевания общая 5-летняя выживаемость для I клинической стадии была  $30,8 \pm 12,8\%$  (4/13), для II клинической стадии -  $27,8 \pm 10,6\%$  (5/18), для III клинической стадии -  $5,2 \pm 5,1\%$  (1/19), для IV клинической стадии - 0% (0/3), эти данные проиллюстрированы на рисунке 9, 10.



**Рисунок 9. Показатели общей и безрецидивной выживаемости больных раком маточной трубы (n=53)**

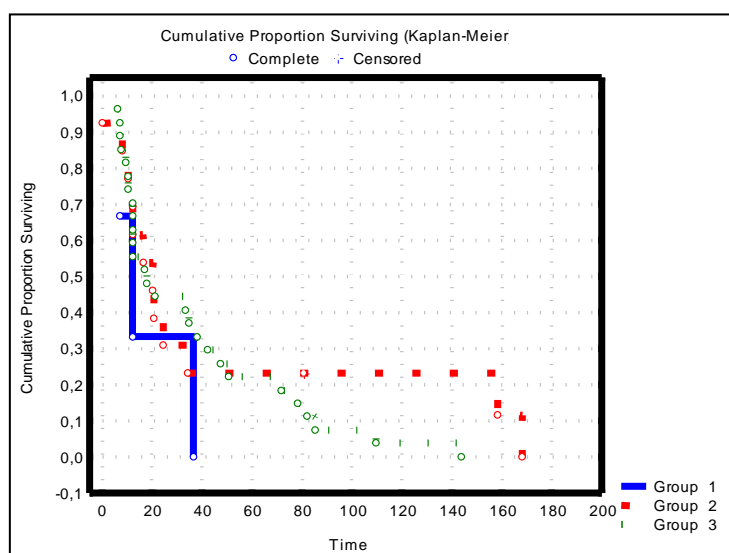




**Рисунок 10. Показатели общей выживаемости больных раком маточной трубы в зависимости от стадии заболевания (n=53)**

**Выживаемость и степень дифференцировки опухоли**

Пятилетняя выживаемость больных с опухолями высокой степени злокачественности составила 16,3% (7/43), с опухолями умеренной степени злокачественности - 22,2% (2/9), с опухолями низкой степени злокачественности - 0% (0/1), рис 11.

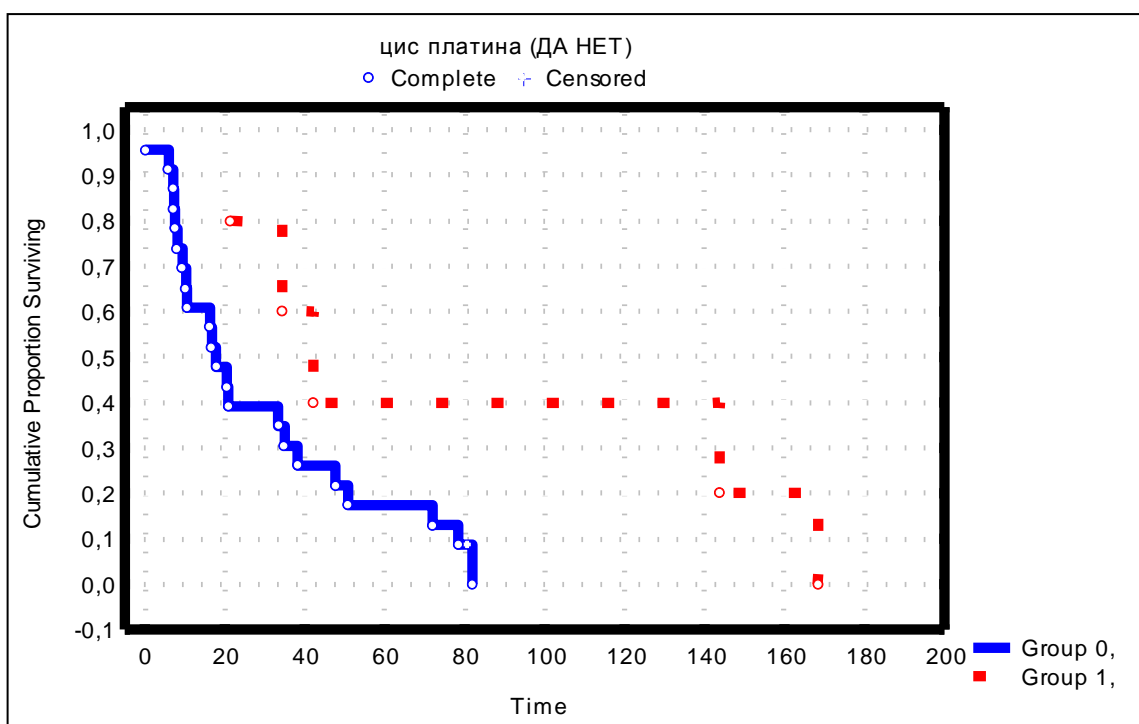


**Рисунок 11. Показатели общей выживаемости в зависимости от степени дифференцировки опухоли Group1 – высокодифференцированные, Group2 – низкодифференцированные, Group3 – умереннодифференцированные (n=53)**

## Выживаемость и виды послеоперационной терапии

В послеоперационном периоде большинство пациенток (87%, n=61) получало химиотерапию, из них 27 (39%) – неплатиновую (в период 1980-х годов). Девять пациенток (13%) послеоперационно получали лучевую терапию (в период 1970-х годов).

При сравнении показателей общей выживаемости в группах пациенток, получавших и не получавших препараты платины нами получены следующие результаты: показатель 5-летней общей выживаемости в первой группе больных (без платиновой химиотерапии) составил  $4,8 \pm 4,7\%$  (1/21), во второй группе (с платиновой химиотерапией) –  $36,0 \pm 9,6\%$  (9/25). Обе группы сопоставимы по возрасту (57,0 лет и 56,2 лет, соответственно), по стадиям заболевания (I-23,8% и 20,0%, II-38,1% и 36,0%, III-33,3% и 40,0%, IV-4,8% и 0%, соответственно). Влияние препаратов платины на показатели 5-летней выживаемости достоверны ( $p < 0,05$ ) и проиллюстрированы на графике (рис.12).



**Рисунок 12. Показатели общей выживаемости в группе пациенток, получивших бесплатиновую (группа 0) и платинсодержащую (группа 1) химиотерапию (n=53)**

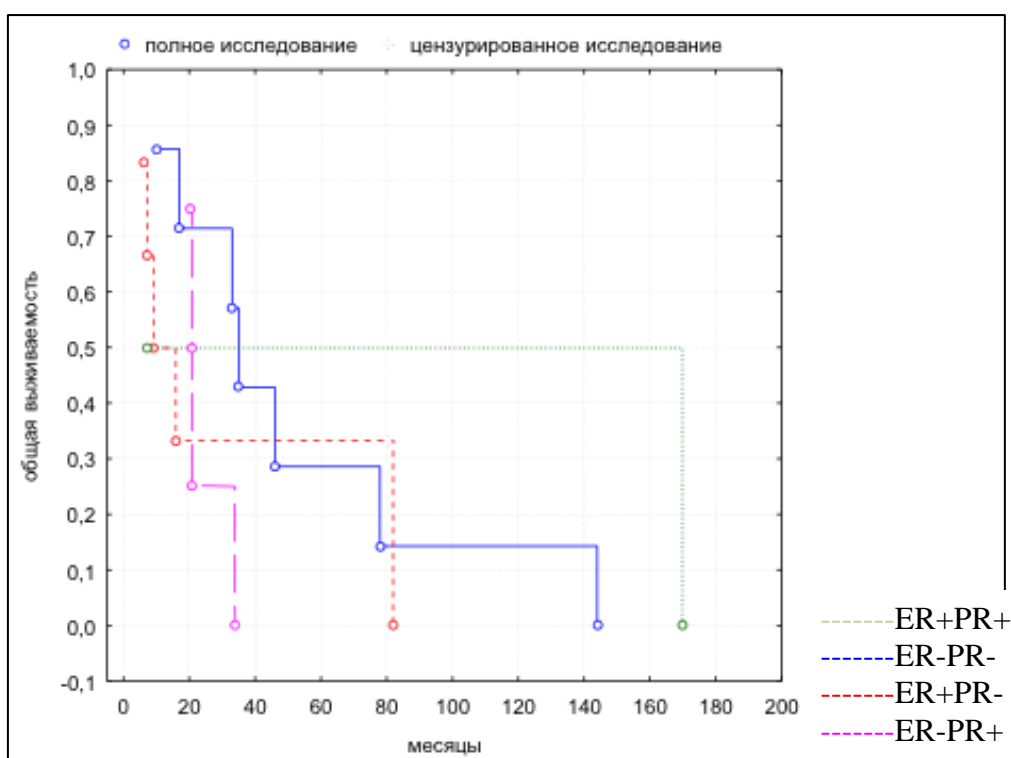
При сравнении показателей 5-летней выживаемости в группах пациенток, получавших химиотерапию и лучевую терапию нами получены следующие результаты: из 7 пациенток, получавших лучевую терапию, ни

одна не пережила 5 –летний период, тогда как в группе, получавших химиотерапию, 5-летняя выживаемость составила 21,7% (10/46).

### **Выживаемость и рецепторный статус опухоли**

При анализе общей выживаемости по методу Каплана Мейера нами получены следующие результаты:

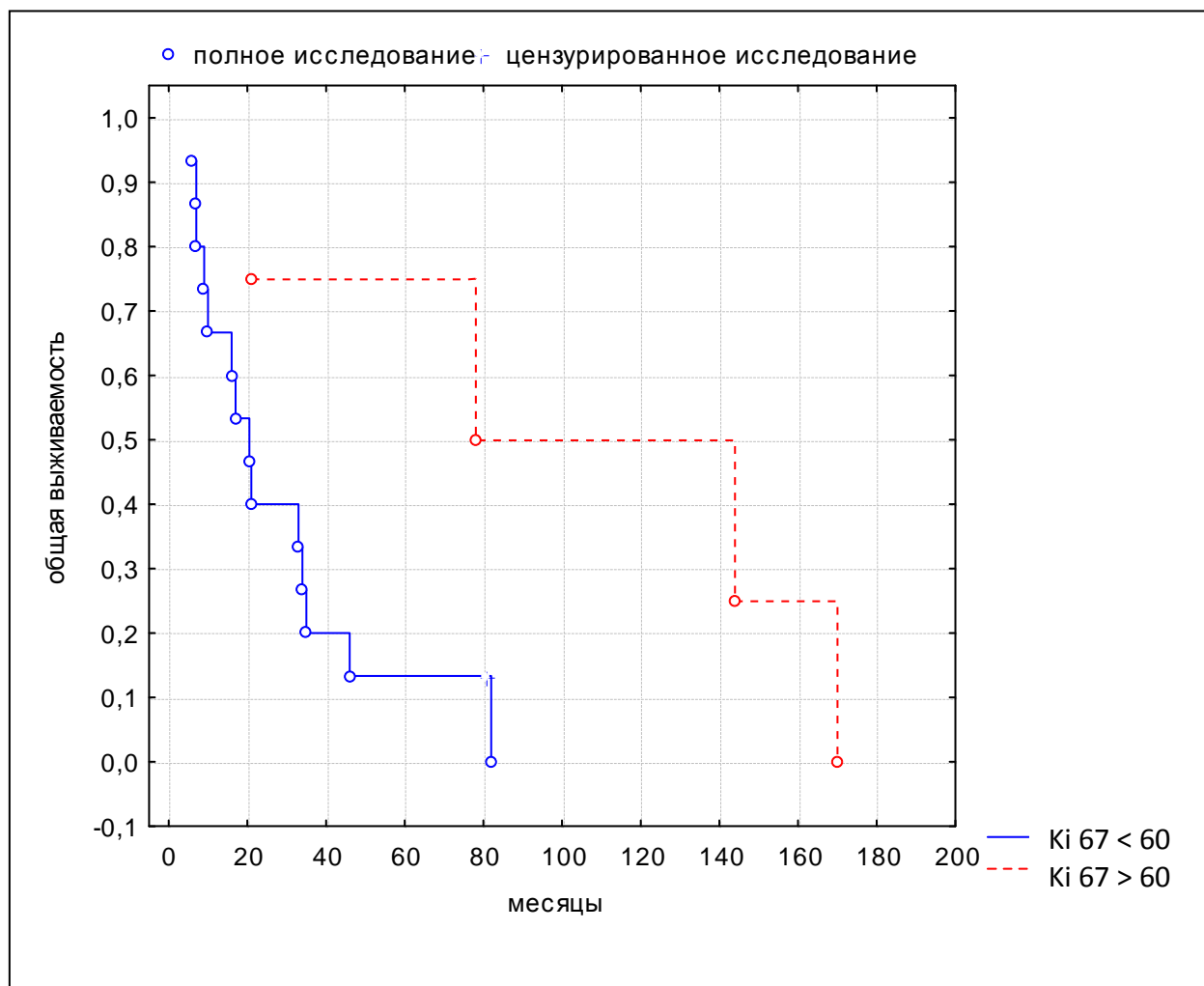
5-летняя общая выживаемость в группе с позитивным рецепторным статусом (ER+PR+) составила 66,7% (6/9), в группе с только позитивным эстрогеновым статусом (ER+PR–) составила 41,2% (7/17), в группе, где эстрогеновые рецепторы не определялись, а были позитивны только рецепторы прогестерона (ER–PR+) 60% (6/10), в группе с негативным рецепторным статусом (ER–PR–) – 33,3% (2/6). Однако выявленная разница общей выживаемости в группах не достоверна. Уровень p во всех сравниваемых группах превышал 0,1. И хотя по графику мы видим значительное расхождение групп с позитивным и негативным рецепторным фенотипом, уровень p при сравнении этих групп составил только 0,12, что говорит о недостаточной достоверности различий, возможно связанной с небольшим числом наблюдений (рис.13).



**Рисунок 13. Показатели общей выживаемости больных раком маточной трубы в зависимости от рецепторного статуса (n=24)**

## Пролиферативная активность (Ki 67) опухоли и выживаемость больных

При сравнении групп пациенток с высоким уровнем пролиферативной активности (Ki 67 > 60%, выше медианы) и низким уровнем экспрессии Ki 67 (Ki 67 < 60%, ниже медианы) нами получены следующие результаты: 5-летняя выживаемость в первой группе составила 46,7% (7/15), во второй – 22,2% (2/9), при  $p=0.05$  (Gehan's Wilcoxon Test). Эти данные проиллюстрированы в графике ниже. (рис.14).



**Рисунок 15. Показатели общей выживаемости в группе пациенток с высоким (более 60%) и низким (менее 60%) индексом пролиферативной активности**

Таким образом, 5-летняя выживаемость больных раком маточной трубы составила 18,9%, медиана выживаемости -  $38,8 \pm 7,78$  месяцев, медиана беспрогрессивной выживаемости -  $22,6 \pm 9,7$  месяцев. Худшие показатели выживаемости зарегистрированы для III/IV стадий заболевания, в отличие от

I/II стадий: для I стадии -  $30,8 \pm 12,8\%$  (4/13), для II стадии –  $27,8 \pm 10,6\%$  (5/18), для III стадии –  $5,2 \pm 5,1\%$  (1/19), для IV стадии –  $0\%$  (0/3).

Показатели выживаемости не зависели от степени злокачественности опухоли: пятилетняя выживаемость больных с опухолями высокой степени злокачественности составила  $16,3\%$  (7/43), с опухолями умеренной степени злокачественности -  $22,2\%$  (2/9), с опухолями низкой степени злокачественности -  $0\%$  (0/1).

Лучшие показатели 5-летней выживаемости наблюдались среди пациенток, получавших платиносодержащую химиотерапию ( $36,0 \pm 9,6\%$ ,  $n=9/25$ ), в отличие от пациенток, получавших бесплатиновую химиотерапию ( $4,8 \pm 4,7\%$ ,  $n=1/21$ ) и лучевую терапию ( $0\%$ ,  $n=0/7$ ),  $p < 0,05$ .

Хотя и наблюдались различия в показателях 5-летней выживаемости между группами пациенток с ER+PR+ и ER-PR- рецепторными статусами ( $66,7\%$ ,  $n=6/9$ , против  $33,3\%$ ,  $n=2/6$ ), но, в целом, разницы выживаемости между группами пациенток с положительным и отрицательным рецепторным статусом не отмечено ( $38,9\%$ ,  $n=7/18$ , против  $33,3\%$ ,  $n=2/6$ ).

Не обнаружено статистической значимости влияния пролиферативной активности на выживаемость больных: 5-летняя выживаемость в группе с высоким уровнем пролиферативной активности ( $Ki\ 67 > 60\%$ ) составила  $46,7\%$  (7/15), в группе с низким уровнем экспрессии  $Ki\ 67$  ( $Ki\ 67 < 60\%$ ) –  $22,2\%$  (2/9),  $p=0,05$  (Gehan's Wilcoxon Test).

## ВЫВОДЫ

1. Средний возраст больных первичной карциномой маточной трубы составляет  $55,47 \pm 1,28$  лет (21-73 года), большинство пациенток постменопаузального возраста (77%), моложе 40 лет - только 6%. У 19% больных в анамнезе хронический аднексит, бесплодие неустановленного генеза в 17%, отягощенная онкологическая наследственность у 30%.

2. Наиболее частые клинические симптомы рака фаллопиевой трубы: боли внизу живота (66%), серозные или сукровичные выделения из половых путей (43%), наличие пальпируемого тубоовариального образования (79%). Триада симптомов наблюдалась в 17%, совокупность двух признаков в 73%.

3. Предоперационно диагноз рака маточной трубы не установлен ни в одном случае: только в 2-х случаях (8,5%) заподозрен по данным УЗИ и в 10 (14,3%) по наличию элементов низкодифференцированного рака при цитологическом исследовании полости матки и шейки матки. В остальных случаях предоперационные диагнозы колебались от злокачественных опухолей яичника (60%) до рака тела матки (34%); у молодых опухолевый процесс трактовался, как доброкачественный: острый аппендицит, трубный аборт

4. Рак фаллопиевой трубы чаще диагностируется на стадии локализованного процесса (I/II), в отличие от серозного рака яичника

(65,7% и 41,6% соответственно,  $p < 0,05$ ). Для опухоли характерен перитонеальный путь распространения (метастазы в брюшной полости в 41%). Опухоль, ограниченная только маточной трубой, без ее прорастания способна метастазировать в брюшной полости ( $n=7$ ) и давать отдаленные метастазы ( $n=3$ ).

5. Опухоль преимущественно представлена серозным раком 98,6%, высокой степени злокачественности (низкодифференцированные формы в 77,1%, умереннодифференцированные в 20,0%). При этом, иммуногистохимический статус характеризуется высокой долей рецептор-положительных опухолей (ER+ в 74%, PR+ в 45%), ER-PR- опухоли составили 19%. Для опухоли не характерна экспрессия HER2 (6,5%).

6. Опухоль характеризуется высокой пролиферативной активностью по антигену Ki-67: средний индекс составил  $58,03\% \pm 4,08$ , (15% - 95%). Уровень пролиферативной активности не зависел от возраста пациенток, стадии заболевания, рецепторного статуса опухоли, степени дифференцировки опухоли.

7. Прогноз рака фаллопиевой трубы крайне неблагоприятный. Общая 5-летняя выживаемость – 18,9%: I ст -30,8%, II - 27,8%, III -5,2% IV -0%. Медиана беспрогрессивной выживаемости  $22,6 \pm 9,7$  мес, медиана общей выживаемости –  $38,8 \pm 7,78$  мес. Не выявлено корреляции по возрасту больных, стадии заболевания, по степени дифференцировки, рецепторному статусу и индексу пролиферации опухоли. Показатели 5-летней выживаемости достоверно выше в группах, получивших платиносодержащую терапию, в отличие от бесплатиновой группы (36,0% против 4,8%).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании больных по поводу tuboовариальных образований рак фаллопиевой трубы можно заподозрить при следующем симптомокомплексе: боль внизу живота, серозные/сукровичные выделения из половых путей, наличие пальпируемого tuboовариального образования. Дополнительными косвенными признаками рака маточной трубы являются наличие элементов низкодифференцированного рака при цитологическом исследовании полости матки и шейки матки (14,3%).
2. Учитывая преимущественно перитонеальный путь распространения опухоли, оптимальный объем хирургического вмешательства помимо гистерэктомии с аднексэктомией дополняется оментэктомией и биопсией всех подозрительных участков. Ввиду неблагоприятного прогноза заболевания необходима адъювантная терапия: платиносодержащая химиотерапия

## Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Папуниди, М. Д. Клинические особенности рака фаллопиевой трубы / М. Д. Папуниди Папуниди, М. Д. [и др.] // Материалы Третьего съезда амбулаторных хирургов / Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. Российский ежеквартальный научно-практический тематический журнал. - 2009. - N 3/4. - С. 143-144.
2. Папуниди, М. Д. Иммуногистохимический профиль рака маточной трубы / М. Д. Папуниди [и др.] / Материалы Третьего съезда амбулаторных хирургов / Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. Российский ежеквартальный научно-практический тематический журнал. - 2009. - N 3/4. - С.144
3. **Папуниди, М. Д. Рак маточной трубы. Особенности диагностики и лечения (обзор литературы) / М. Д. Папуниди, Е. А. Ульрих // Сибирский онкологический журнал. Издательство: ГУ НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН (Томск). - 2010. - № 4. - С. 67 – 70.**
4. Ulrikh E. Primary fallopian tube carcinoma. Immunohistochemical findings / E. Ulrikh, M. Papunidi, D. Matzko, A. Urmancheeva // The 17<sup>th</sup> International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), September 11-14. - 2011. – Abstract 1445.
5. **Ульрих, Е. А. Рак маточной трубы: клиничко- морфологические особенности, анализ 69 случаев / Е. А. Ульрих, М. Д. Папуниди, А. Ф. Урманчеева, Д. Е. Мацко // Вопросы онкологии. - 2014. - № 3. - Т. 60. - С. 375 – 378.**