

Е.А. Ульрих^{1,2}, М.Д. Папуниди², А.Ф. Урманчеева^{1,2}, Д.Е. Мацко¹

Рак маточной трубы: клинико-морфологические особенности, анализ 69 случаев

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России¹, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова², Санкт-Петербург

Рак маточной трубы является редкой опухолью женских гениталий с частотой встречаемости от 0,14% до 1,8% случаев.

Цель исследования: определение клинических, морфологических и иммуногистохимических особенностей рака фаллопиевой трубы

Материал и методы: анализированы все случаи карциномы маточной трубы за период 1980-2005 гг. лаборатории патологической анатомии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и Ленинградского областного онкологического диспансера. Дополнительно проведен иммуногистохимический анализ (n=31) с определением рецепторного статуса опухоли, индекса пролиферации (по уровню Ki67) и уровня сверхэкспрессии онкобелка HER2.

Результаты: Выявлено 69 случаев рака фаллопиевой трубы. Средний возраст составил 55,6 лет (от 21 до 73 лет). Опухоль диагностирована в 34,2% в I стадии заболевания, в 32,8% — во II и III стадиях, в 10% случаев — карцинома *in situ* (10%).

Среди 31-ой пациентки ER-рецепторы были позитивны в 75% случаев (n=23), PR-позитивны — в 46% (n=14): ER+PR+ — в 12-ти случаях (38%), ER+PR- в 11-ти случаях (36%), ER- PR+ — в 2-х случаях (6%), ER-PR- — в 6-ти (19,4%). Только в 2-х случаях наблюдалась сверхэкспрессия онкобелка HER-2 с ER+PR+ и ER-PR- статусом. Уровень Ki-67 варьировал от 15% до 95% (в среднем составляя 60%: 58,03%±4,08). Уровень Ki-67 ≥ 60% оценен, как высокий, тогда как < 60% — низкий. Не было выявлено зависимости между уровнем Ki-67 и рецепторным статусом. Тогда как уровень Ki-67 > 60% был ассоциирован с худшим показателем 5-летней выживаемости (14%), в отличие от 75% при Ki-67 < 60%.

Заключение: рак маточной трубы преимущественно HER-2 негативен, рецептор-позитивен (79,6%). Уровень Ki-67 не зависит от рецепторного статуса. Однако уровень Ki-67 (>60%) является достоверно значимым фактором, влияющим на прогноз заболевания.

Ключевые слова: рак маточной трубы, ER, PR, HER-2, Ki-67.

Первичный рак маточной трубы является редкой злокачественной опухолью, на долю которого приходится около 0,14-1,8% всех случаев новообразований женских гениталий. На основании данных девяти популяционных регистров Соединенных Штатов Америки средняя ежегодная заболеваемость раком маточной трубы составляет 3,6 случаев на миллион женщин в год [1-4]. Результаты 5-летней выживаемости колеблются от 68% до 76% для I стадии, от 27% до 42% для II стадии, от 0% до 6% для III-IV стадий. Часть исследований описывают бесплодие, как фактор риска развития этой опухоли. В отличие от рака яичника симптоматика карциномы маточной трубы проявляется на ранних стадиях заболевания, демонстрируя болевой синдром, кровотечение или кровянистые выделения из влагалища, однако, это не всегда позволяет диагностировать опухоль дооперационно. [1-4]. Редкость заболевания обуславливает трудности верификации и прогноза трубной карциномы.

Целью исследования явилось определение клинических, морфологических и иммуногистохимических особенностей рака фаллопиевой трубы, включающих экспрессию рецепторов эстрогенов, прогестерона и онкобелка HER2/c-erb2/neu, пролиферативную активность, определяемую по экспрессии антигена Ki-67, и их прогностическое значение.

Материал и методы: Для выявления случаев рака фаллопиевой трубы проведен ретроспективный анализ архивных записей журналов и картотек лаборатории патологической анатомии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и Ленинградского областного онкологического диспансера за период с 1980 по 2005 годы. Проанализированы данные всех случаев рака маточной трубы за вышеуказанный период (n=87). После пересмотра всех микропрепаратов диагноз подтвержден в 69 случаях, среди них оценены следующие факторы: возраст, симптомы заболевания, стадия заболевания, морфологическая структура опухоли, объем специфического лечения. В 31-м случае, дополнительно выполнен иммуногистохимический анализ: определен рецепторный статус опухоли, индекс пролиферации (по уровню Ki67) и уровень сверхэкспрессии онкобелка HER2.

Результаты

Средний возраст пациенток составил 55,6 лет (от 21 до 73 лет). Достоверно чаще заболевание

диагностировано в возрасте 50-59 лет (37%), затем с равной частотой в возрасте 60-69 лет (23%) и 40-49 лет (17%). Только 3 пациентки были моложе 39 лет (4%) и 7 больных старше 70 лет (10%) (табл. 1).

Таблица 1.
Распределения больных раком маточной трубы по возрасту

№	Возраст (годы)						p<0,05
	1	2	3	4	5	6	
возраст	<30	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	3 и 4, 4 и 5,
n	1	2	12	26	16	7	
%	1,4%	4%	17%	37%	23%	10%	

На момент установления диагноза менструальная функция была сохранена у 11 пациенток, 5 пациенток находились в менопаузе и 51 — в постменопаузе.

Характеристика генеративной функции у больных карциномой маточных труб была следующей: 52 пациентки (60%) имели в анамнезе роды и аборт, в 15 случаях (21%) было бесплодие неуточненного генеза.

Наиболее частыми клиническими симптомами были боль (48%) и кровянистые выделения из половых путей (25%), наличие пальпируемого образования или асцит встречались реже (17%).

На основании клинического и инструментального исследования диагноз карциномы маточной трубы не был заподозрен ни в одном случае. В 26 наблюдениях предположена опухоль яичника (37%), в 24 случаях (34,3%) — опухоль тела матки (миома или рак тела матки), в трех случаях (4%) — острый аппендицит, в одном случае — трубный аборт.

По данным цитологического исследования атипичные клетки обнаружены в мазках из цервикального канала в 14 случаях (20,3%), а в 9-ти случаях (13,0%) была заподозрена аденокарцинома по результатам исследования из полости матки.

Большая часть пациенток подверглась радикальному хирургическому лечению в комбинации с лучевой/химиотерапией (n=64), у 6 пациенток выполнены различные виды нерадикальных вмешательств: биопсия опухоли (n=1), тубэктомия (n=5).

Распределение по стадиям заболевания продемонстрировано в табл. 2. Почти треть (34,2%) пациенток на момент операции имели I клиническую стадию заболевания. На долю II и III стадии заболевания пришлось 32,8% от общего числа пациенток, у 7 больных обнаружена карцинома in situ (10%). Корреляционный анализ не выявил наличия связи между возрастом и клинической стадией заболевания, коэффициент корреляции $r=0,12$ при $p<0,05$.

Таблица 2.
Распределение больных раком маточной трубы по клиническим стадиям

Клиническая стадия	Количество пациенток	%
0	7	10%
I	24	34,2%
II	12	17,1%
III	11	15,7%
IV	10	14,3%
не определена	6	8,6%
всего	70	100%

По степени злокачественности наибольшую группу составили низкодифференцированные аденокарциномы (n=39 — 55,7%), средний возраст в этой группе составил $56,15 \pm 1,55$ лет. Распределение по клиническим стадиям в этой группе было следующим: в 0 клинической стадии 10%, I стадии — 31%, II стадия — 23%, III стадия — 13%, IV стадия — 15%; метастазы в регионарные лимфоузлы у пациенток с высокой степенью гистологической злокачественности обнаруживались в 56% случаев, табл. 2.

Второй по численности (n=26) оказалась группа умереннодифференцированных аденокарцином. Средний возраст этих больных составил $56,75 \pm 1,96$ лет. Распределение по клиническим стадиям внутри группы было следующим: в 0 клинической стадии 8%, I стадии — 36%, II стадия — 8%, III стадия — 20%, IV стадия — 16%; метастазы в регионарные лимфоузлы в группе пациенток с умеренной степенью гистологической злокачественности обнаруживались в 28% случаев.

Достоверно реже встречались высокодифференцированные аденокарциномы (n=5, 7,1%). Больные высокодифференцированной карциномой маточной трубы были достоверно моложе, чем пациентки с низко- и умеренно дифференцированным раком маточной трубы (средний возраст 46 лет). В данной группе не зарегистрировано лимфогенного метастазирования.

Таким образом, для старшей возрастной группы характерно снижение дифференцировки опухолей.

Корреляционный анализ не выявил наличия связи между степенью гистологической злокачественности и клинической стадией заболевания, коэффициент корреляции $r=0,12$ при $p<0,05$.

Таким образом, метастазы в регионарные лимфатические узлы обнаружены в 42% случаев. Достоверно чаще метастазировали низкодифференцированные опухоли (56%), в отличие от умеренно дифференцированных карцином (28%) и высоко дифференцированных опухолей (0%).

Рецепторы эстрогенов (ER) были позитивны в 74,2% (n=23), рецепторы прогестерона (PR) —

в 45,2% (n=14), только в 2 случаях (6,5%) из 31 удалось определить слабопозитивную экспрессию онкобелка HER2 (табл. 3).

Таблица 3.
Распределение рецепторного фенотипа карцином маточных труб

ER+PR+		ER-PR-		ER+PR-		ER-PR+	
n	%	n	%	n	%	n	%
12	38,7	6	19,4	11	35,5	2	6,5

Распределение индекса пролиферации Ki 67 имело следующий характер: средний показатель индекса составил $58,03 \pm 4,08\%$, медиана составила 60%, показатели индекса пролиферации варьировали от 15% до 95%. Общий уровень Ki 67 составил $58,03 \pm 4,08\%$.

В группе с позитивным рецепторным статусом (ER+, PR+) индекс Ki67 был $59,75 \pm 6,86\%$; с только позитивным эстрогенным статусом (ER+, PR-) — $57 \pm 6,94\%$; в группе, где эстрогенные рецепторы не определялись, а были позитивны только рецепторы прогестерона (ER-, PR+) — $62,5 \pm 27,5\%$; в группе с негативным рецепторным статусом (ER-, PR-) — $60 \pm 10,4\%$. Во всех четырех группах не было статистически значимой разницы между уровнем Ki 67 и наличием или отсутствием рецепторов к стероидным гормонам.

При анализе общей выживаемости в зависимости от **рецепторного фенотипа** по методу Каплана Мейера нами получены следующие результаты: 5-летняя общая выживаемость в группе с позитивным рецепторным статусом (ER+RP+) составила 28%, в группе с только позитивным эстрогеновым статусом (ER+RP-) составила

33%, в группе, где эстрогеновые рецепторы не определялись, а были позитивны только рецепторы прогестерона (ER-RP+) 50%, в группе с негативным рецепторным статусом (ER-RP-) — 0%. Однако выявленная разница общей выживаемости в группах не достоверна. Уровень «р» во всех сравниваемых группах превышал 0,1. И хотя наблюдается разница в группах с позитивным и негативным рецепторным фенотипом, уровень р при сравнении и этих групп составил только 0,12, что говорит о недостаточной достоверности различий, возможно связанной с небольшим числом исследований (рис.1).

Наиболее низкие значения индекса пролиферации обнаружены в опухолях низкой степени гистологической злокачественности ($28,0 \pm 1,7$), при умеренной степени злокачественности — $53,36 \pm 7,01$, наиболее высокими показатели пролиферативной активности были в группе с высокой степенью гистологической злокачественности $61,42 \pm 5,26$. Ввиду небольшого числа наблюдений и довольно крупного диапазона полученных данных нам не удалось подтвердить обнаруженную разницу в показателях пролиферативной активности по Ki67 в зависимости от степени гистологической злокачественности ($p > 0,05$).

Анализируя выживаемость в зависимости от пролиферативной активности опухоли выявлена следующая закономерность: 5-летняя выживаемость в группе пациенток с высоким уровнем пролиферативной активности (Ki 67 > 60%, выше медианы) составила 14%, в низком уровне экспрессии Ki 67 (Ki67 < 60%, ниже медианы) — 75%, при $p = 0,04$ (Gehan's Wilcoxon Test), рис.2.

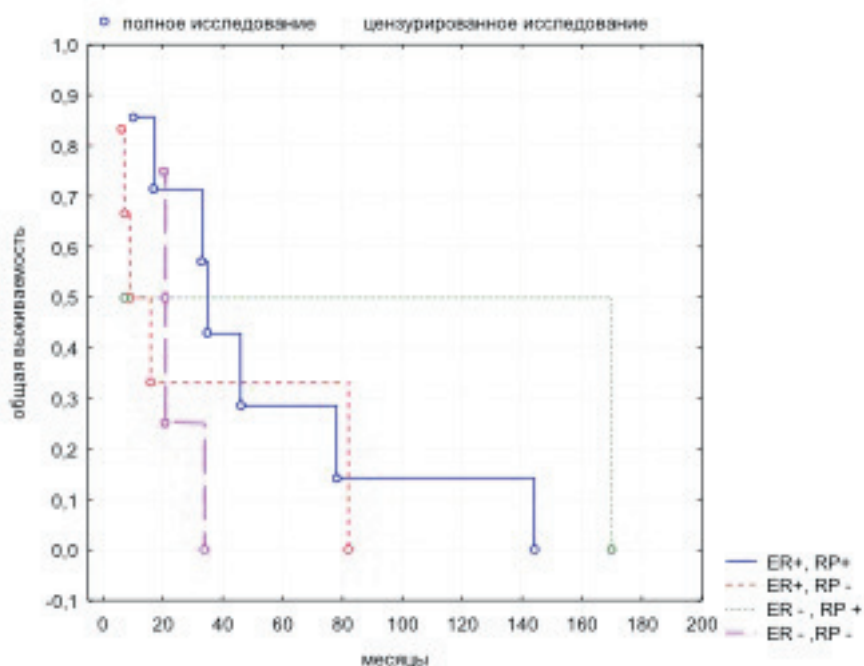


Рис. 1. Выживаемость больных раком маточной трубы в зависимости от рецепторного статуса

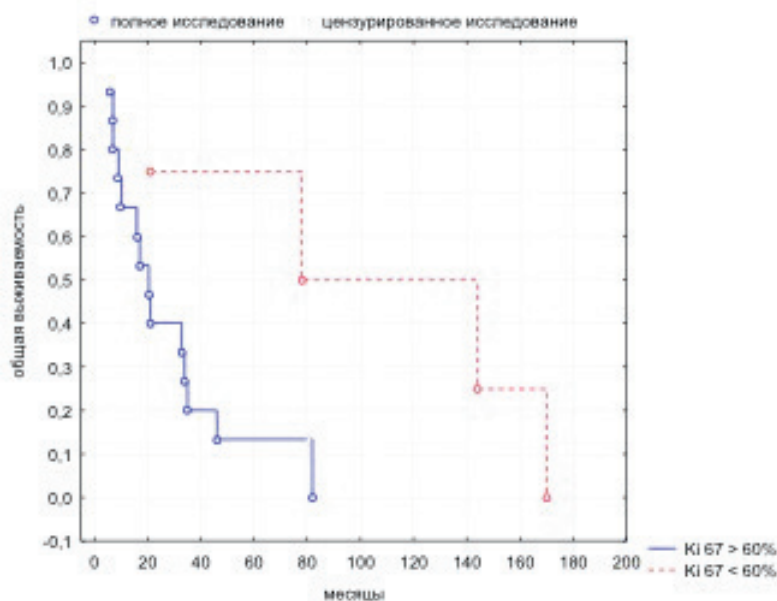


Рис. 2. Выживаемость больных раком маточной трубы в зависимости от пролиферативной активности

Таким образом, рак маточной трубы является редкой опухолью, диагностируемый преимущественно в возрасте 56 лет, сопровождающийся болевым синдром в сочетании с выделениями из половых путей, в 33,3% случаях цитологически характеризующийся присутствием атипических клеток в полости и шейке матки. Морфологически опухоль представлена преимущественно (55,7%) низкодифференцированными аденокарциномами. Злокачественные опухоли маточных труб в большей части случаев являются позитивными к рецепторам стероидных гормонов (79,6%) и HER2-негативными. Достоверно значимым фактором в прогнозе заболевания в нашем исследовании продемонстрирован уровень пролиферации Ki-67 относительно медианы — 60%, так 5-летняя выживаемость в группе пациенток с высоким уровнем пролиферативной активности (Ki-67 > 60%) составила 14%, в отличие от 75% при низком уровне экспрессии Ki-67 (Ki-67 < 60%), $p=0,04$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benoit M.F., Hannigan E.V. A 10-year review of primary fallopian tube cancer at a community hospital: a high association of synchronous and metachronous cancers // *Int J Gynecol Cancer* — 2006. — Vol. 16. — P. 29–35.
2. Jeung I.C., Lee Y.S., Lee H.N., Park E.K. Primary Carcinoma of the Fallopian Tube: Report of Two Cases with Literature Review // *Cancer Res Treat.* 2009. — Vol. 41. — P. 113–116
3. Obermair A., Taylor K. H., Janda M et al. Primary fallopian tube carcinoma: the Queensland experience // *Int J Gynecol Cancer.* — 2001. — Vol. 11. — P. 69–72.
4. Pectasides D, Pectasides E, Papaxoinis G. et al. Primary fallopian tube carcinoma: Results of a retrospective analysis of 64 patients // *Gynecol. Oncol.* — 2009. — Vol. 115. — P. 97–101.

Поступила в редакцию 15.04.2014 г.

*E.A.Ulrikh^{1,2}, M.D.Papunidi², A.F.Urmancheeva^{1,2},
D.E.Matsko¹*

Fallopian tube carcinoma: clinical and morphological features, analysis of 69 cases

¹*N.N.Petrov Research Institute of Oncology*
²*I.I.Mechnikov North-West State Medical University*
St. Petersburg

Primary fallopian tube carcinoma (PFTC) is a rare gynecological malignancy accounting 0.14–1.8% cases. The purpose of the study was to assess clinical, morphological and immunohistochemical features of PFTC. All the cases of PFTC were detected during 1980–2005. 31 cases of PFTC were analyzed as to Ki-67, HER-2 expression, estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR), grade and stage. 69 cases of PFTC were detected with an average age of 55,6 years (range 21–73 years). Stage I detected in 34,2% cases, Stages II и III — 32,8%, Ca in situ — 10%. Among 31 patients ER were positive in 75% ($n=23$), PR were positive in 46% ($n=14$): ER+PR+ in 12 (38%) cases, ER+PR- in 11 (36%) cases, ER-PR+ in 2 (6%) cases, ER-PR- in 6 (19,4%) cases. Only 2 cases were HER-2 positive with ER+PR+ and ER-PR- status. Ki-67 labeling index (LI, %) values ranged from 15 to 95% (median 60) with average rate $58,03\% \pm 4,08$. Ki-67 LI values $\geq 60\%$ were graded as high and $< 60\%$ as low. We did not find any significant differences in Ki-67 LI values among tumors of various Receptor Status. However Ki-67 LI $> 60\%$ was associated with poor 5-year survival (14%), vs 75% in Ki-67 LI $< 60\%$. Primary fallopian tube carcinoma is mainly HER-2 negative, receptor positive in 79,6%. Ki-67 rate is irrespective of ER PR status. However the level of Ki-67 ($>60\%$) was a significant survival prognostic factor.

Key words: primary fallopian tube carcinoma (PFTC), ER, PR, HER-2, Ki-67.