

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федерально государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт имени Н.Н.Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ПАПУНИДИ
МАРИНА ДМИТРИЕВНА

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА
ФАЛЛОПИЕВОЙ ТРУБЫ**

14.01.12 – онкология

14.03.02 – патологическая анатомия

Научные руководители:
доктор медицинских наук Е.А.Ульрих
профессор, доктор медицинских наук Д.Е.Мацко

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава I. Обзор литературы.....	9
Глава II. Материалы и методы исследования.....	43
Глава III. Результаты исследования и обсуждение.....	52
3.1 Клинические особенности карциномы маточной трубы.....	52
3.2 Морфологические, иммуногистохимические особенности рака фаллопиевой трубы.....	68
3.3 Прогноз заболевания.....	83
Выводы.....	90
Практические рекомендации.....	92
Список литературы.....	93

Список сокращений

ASCO – Американское Общество Клинических Онкологов

АД – артериальное давление

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИНСД – инсулинонезависимый сахарный диабет

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ИМТ – индекс массы тела

РМЖ – рак молочной железы

РТМ – рак тела матки

РЭ – рак эндометрия

СД – сахарный диабет

СЛТ – сочетанная лучевая терапия

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СТГ – соматотропный гормон

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ВВЕДЕНИЕ

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 инклюзия 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, 4th 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 типов 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 стадии и степени злокачественности опухоли, возраста и сопутствующей патологии пациенток на исход 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 назначать своевременное адъювантное лечение. Гиперэкспрессия онкогена HER2 хорошо документирована в часто встречаемых случаях рака у человека. Так, HER2 позитивный статус ассоциирован с высокой степенью злокачественности опухоли молочной железы и с плохим прогнозом заболевания, что влияет на тактику лечения этих пациенток. Учитывая противоречивые данные клинико-морфологических особенностей рака фаллопиевой трубы необходим поиск определения дополнительных диагностических критериев, включая иммуногистохимические маркеры, что позволит улучшить диагностику и лечение 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 установления диагноза.
3. Выявить морфологические особенности карциномы маточной трубы.
4. 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.
5. Определить прогноз заболевания.

Научная новизна исследования

1. Впервые, на достаточно большом материале для такой редкой, как рак

маточной трубы, опухоли, выявлены ее клинические особенности.

2. Определены морфологические, иммуногистохимические особенности злокачественных эпителиальных опухолей фаллопиевой трубы.

3. Установлены особенности прогноза заболевания

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленные характерные симптомы заболевания, в сочетании с клиническими особенностями пациенток позволяют улучшить диагностику этой редкой и крайне агрессивной опухоли.

Обнаруженные иммуногистохимические критерии рака фаллопиевой трубы на основании показателей пролиферативной активности, гормонального статуса опухоли, позволят повысить объективность критериев морфологической диагностики рака фаллопиевой трубы.

Выявленные особенности прогноза заболевания, указывающие на низкие показатели выживаемости, несмотря на обнаружение опухоли преимущественно на ранних стадиях, требуют назначения адъювантного лечения, включающего использование платинсодержащей химиотерапии, поскольку эта терапия продемонстрировало достоверно лучшие результаты, в отличие от бесплатиновой химиотерапии и лучевой терапии.

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 иссле-

дований 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. Стационаророзмещающие технологии (Санкт-Петербург, 2009), Европейском конгрессе онкогинекологов (ESGO) [Milan, 2011].

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 18 отечественных и 158 иностранных. Текст содержит 17 таблиц и 36 рисунков.

Глава I

Обзор литературы

1. Клинико-морфологические особенности рака маточных труб

1.1. Эмбриогенез

Маточные (фаллопиевы) трубы происходят из мюллеровских протоков. Закладка у эмбриона происходит на 6 неделе, каждая из труб начинается как инвагинация целомического эпителия латеральнее краниального конца мезонефрального протока. Слепой каудальный конец каждого мюллеровского протока растет по направлению к мезонефральному гребню, приобретая внутреннюю полость по всей длине протока [37, 51, 63, 67, 79, 80, 82, 84, 104] и достигает нижнего конца мезонефрона к концу 8 недели внутриутробной жизни. Затем каждый проток поворачивает медиально, пересекает вентрально, по направлению к мезонефральному протоку, недалеко от средней линии и растет каудально в непосредственной близости от контрлатерального протока. Оба протока достигают дорсальной стенки урогенитального синуса в течение третьего месяца внутриутробной жизни. Слепой конец каждого протока производит выросты в синусы, известные как мюллеровские бугорки.

Краниальная часть каждого мюллеровского протока становится фаллопиевой трубой, которая открывается в целомическую полость в месте первоначальной целомической инвагинации. Между 7 и 8 неделями каудальная вертикальная часть каждого протока сливаются и образуют уретровагинальные примордии, которые затем станут маткой и влагалищем. У женщин мезонефральные протоки атрофируются обычно полностью, хотя иногда можно обнаружить их остатки в виде мелких трубочек, окруженных гладкомышечной манжеткой при исследовании широкой связки или ворот яичника.

1.2. Анатомическое строение

Трубы, каждая из которых 9-12 см в длину, проходят латерально из соответствующего угла матки к медиальному полюсу яичника, поднимаются вдоль мезоовариальной границы, огибают латеральный полюс яичника и поворачивают к его нижнему свободному краю. Каждая труба состоит из четырех сегментов, ими являются: (по направлению от медиальной части к латеральной) интрамуральная часть, перешеек, ампула и воронка. Последние три части являются внематочными сегментами, мезосальпингсом, и расположены в перитонеальной складке верхней части широкой связки. Латеральная часть трубы, которая открывается в полость таза, состоит из различного количества бахромчатых выростов (фимбрий). Фимбрии являются продолжением расширенной, трубообразной воронки, каждая из которых имеет диаметр около 1 см. Открытие (вход) трубы в перитонеальную полость расположен глубже воронки и имеет диаметр около 3 мм. Воронка является извилистым и более узким продолжением ампулярной части трубы, которая занимает почти половину протяженности трубы. Ампулярная часть продолжается в истмус (перешеек) протяженностью 2-3 см. Истмус соединяется с интрамуральным сегментом трубы, протяженность его около 1 см, и входит в полость эндометрия в трубном углу основания матки.

Фаллопиевы трубы имеют двойной кровоток, который происходит из анастомозирующих сосудов мезосальпикса, с одной стороны ветвей маточной артерии, а с другой стороны – ветвей яичниковой артерии. При этом создаются уникальные условия для многократного увеличения уровня половых гормонов в системе локального кровотока яичник - маточная труба. Венозный отток осуществляется аналогичным путем. Большая часть эфферентных лимфатических сосудов дренирует трубу в области мезосальпикса, где наряду с яичниковыми лимфатическими сосудами они образуют субовариальное сплетение. Поскольку лимфатический отток от труб, яичников и матки имеет общий коллектор, возможно ретроградное

распространение опухоли из одного органа к другому, особенно в условиях обструкции нормального пассажа лимфы [29].

1.3. Морфологическое строение

Стенка трубы состоит из слизистого и мышечного слоев, во внутриматочной части труба покрыта серозной оболочкой, состоящей из соединительной ткани, покрытой мезотелием. Миосальпинкс состоит из внутреннего циркулярного и внешнего продольного слоев. Перешеек и интрамуральный сегменты также имеют внутренний продольный слой. Слизистая представлена неэпителиализированным эпителием и подлежащей стромой (собственная пластинка слизистой); эти два слоя разделены базальной мембраной. Продольное ветвление складок слизистой нарастает в количестве и высоте от истмуса к воронке и заканчивается фимбриями. У женщин в постменопаузе строма ворсин малоклеточна и фиброзирована.

В течение репродуктивного возраста трубный эпителий состоит из трех типов: реснитчатых, секреторных и промежуточных «крючковидных» (peg-cell) клеток. Относительное число каждого клеточного типа зависит не столько от региона трубы, сколько от фазы менструального цикла [40, 52]. Реснитчатые клетки наиболее выражены в овариальном (дистальном) конце, они доминируют в середине цикла, и их число резко уменьшается и минимально в течение менструации. Движения реснитчатого эпителия в большей степени, чем мышечные сокращения стенки трубы способствуют продвижению яйцеклетки в полость матки.

Секреторные клетки обычно более узкие, чем реснитчатые, имеют гиперхромное ядро, и вакуолизованный апикальный конец, нарастают в количестве по направлению к маточному концу трубы и также подвержены циклическим изменениям в размере и виде в течение менструального цикла, что отражает выработку, аккумуляцию и выброс этими клетками секрета в течение цикла. Образование ресничек на поверхности реснитчатого эпителия регулируется уровнем эстрадиола, а децилиация (уменьшение числа

ресничек) – прогестероном. Длительная прогестероновая стимуляция (эндогенная, при беременности, или экзогенная) или угнетение эстрогенов (постменопауза) приводят к эпителиальной атрофии.

Промежуточные клетки имеют тонкое гиперхромное ядро и узкую цитоплазму. Функция их неясна. У женщин репродуктивного возраста иногда могут быть обнаружены митотические фигуры в клетках эпителия маточных труб в ответ на нормальный уровень эстрогенов. Обнаружение митотической активности в препубертате или постменопаузе свидетельствует об эндогенной или экзогенной эстрогеновой стимуляции.

2. Злокачественные эпителиальные опухоли маточных труб

Первое упоминание о раке маточной трубе относят к 1847 году, когда Frank Renaud описал случай первичного рака фаллопиевой трубы в манускрипте, обнаруженном Giuseppe Ricci (1945) в библиотеке Royal College of Surgeons. Позже, в 1888 году E.G.Orthmann [116] опубликовал описание рака маточной трубы, с этого времени опухоль была выделена, как самостоятельное заболевание. К настоящему времени в литературе опубликовано, в среднем, не более 2500 случаев рака маточной трубы, однако, большинство из них, упоминается, как описание единичного клинического случая ввиду редкости заболевания. Ежегодно на долю рака маточной приходится менее 1% заболеваний женской репродуктивной системы. В США в среднем ежегодно регистрируется 3,6 случаев злокачественных новообразований маточных труб на 1 миллион женщин [114].

В настоящее время, определение первичной карциномы маточной трубы производится на основании критериев, которые были предложены Ни СУ, 1950 с соавт. [75] эти критерии следующие:

1. опухоль при макроскопическом исследовании локализуется в маточной трубе.
2. при микроскопическом исследовании должна быть полностью

поражена слизистая оболочка и опухоль должна иметь папиллярный рисунок строения

3. если стенка трубы поражена на большом протяжении, должен быть продемонстрирован переход между непораженным и пораженным трубным эпителием

4. большая часть опухоли содержится в маточной трубе а не в яичнике или матке.

В настоящее время в иностранной литературе опубликована морфологическая классификация (четвертая редакция), одобренная ВОЗ и МАИР в 2014 году [94]. Основное ее отличие от аналогичной классификации третьей редакции – дифференциация опухоли на две степени злокачественности (high grade и low grade). Однако в настоящее время в Российской Федерации до утверждения соответствующих регламентирующих постановлений используется морфологическая классификация ВОЗ 2003 года (табл.1).

Таблица 1.
Классификация первичных опухолей маточной трубы ВОЗ, Lyon 2003
[161]

Эпителиальные опухоли	Смешанные эпителиально-мезенхимальные опухоли
<u>Злокачественные</u>	Злокачественная смешанная мюллеровская опухоль (карциносаркома, метапластическая карцинома)
Серозная аденокарцинома	Аденосаркома
Муцинозная аденокарцинома	Мякотканые опухоли
Эндометриоидная аденокарцинома	Лейомиосаркома
Светлоклеточная аденокарцинома	Лейомиома
Переходноклеточная аденокарцинома	Другие
Плоскоклеточный рак	Мезотелиальные опухоли
Недифференцированная аденокарцинома	Аденоматоидная опухоль

<u>Пограничные опухоли</u>	Герминогенные опухоли
Пограничная серозная опухоль	Тератома
Пограничная муцинозная опухоль	Зрелая
Пограничная эндометриоидная опухоль	Незрелая
<u>Карцинома in situ (тип)</u>	Другие
<u>Доброкачественные опухоли</u>	Трофобластическая болезнь
Папиллома (тип)	Хориокарцинома
Цистаденома (тип)	Трофобластическая опухоль плацентарного места
Аденофиброма (тип)	Пузырный занос
Цистаденофиброма (тип)	Узел плацентарного места
Метапластическая папиллярная опухоль	Другие
Эндометриоидный полип	Лимфоидные и гематопозитические опухоли
Другие	Злокачественная лимфома
<u>Опухолоподобные эпителиальные образования</u>	лейкемия
Трубная эпителиальная гиперплазия	Вторичные опухоли
Истмический узелковый сальпингит	
Эндосальпингиноз	

Открытие, повлиявшее на новую трактовку классификации FIGO относится к 2001 году, когда среди пациентов с BRCA мутациями, подвергшихся профилактической аднексэктомии, была обнаружена интраэпителиальная карцинома не в яичнике, а в маточной трубе, в фимбриальном отделе. [124] Хотя тубарная интраэпителиальная карцинома способна метастазировать, и, следовательно, не может рассматриваться опухолью in situ, за последнее десятилетие накопились убедительные данные трубного происхождения BRCA-положительных раков яичника высокой степени злокачественности (приблизительно 60% случаев BRCA) [42, 83]. 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. Относительная доля происхождения серозных карцином высокой степени злокачественности (из яичников или из маточных труб) неизвестна, в основном из-за распространенности стадии опухоли, что скрывает первичный очаг. Даже в тех случаях, связанных с BRCA мутаций, очевидность трубного происхождения серозных карцином высокой степени злокачественности является недостаточной и мультицентричное происхождение этих опухолей (т.е. происхождение за счет мезотелиальной инвагинации поверхности яичника, или инклюзия кист с последующей мюллеровой неометаплазией, либо имплантация эпителия тубарного типа в яичник [эндосальпингиозис], или происхождение из тазовой брюшины [так называемая вторичная Мюллерова система]) не может быть исключена [126].

Основная задача системы стадирования: обеспечить единую терминологию для возможности сравнения различных пациентов из разных центров, а также сравнить исходы и прогностическую значимость при различных стадиях заболевания и необходимость дополнительного лечения в зависимости от стадии заболевания. Рак маточной трубы, как и рак яичника стадируется хирургически и морфологически. Последний пересмотр для рака яичника и рака маточной трубы был сделан в 1988 году (Рио де Жанейро). В настоящее время ввиду последних научных достижений комитет FIGO посчитал необходимым пересмотреть классификацию для рака яичника, рака маточной трубы и рака брюшины. Данный пересмотр FIGO одобрен в 2014-м году и предложен для одобрения в комитет UICC в 2016-м году (TNM-классификация) [56, 111, 126].

В настоящее время, в России до одобрения UICC используется система стадирования 2009-го года (табл.2) [156].

Таблица 2.
Номенклатура карцином маточной трубы по стадиям, FIGO, 2009
[156]

Стадия 0	Карцинома in situ (ограничена слизистой трубы)
Стадия I	Опухоль ограничена фаллопиевой трубой

	<p>1a) опухоль ограничена одной трубой с распространением в подслизистую и /или мышечную оболочку, без пенетрации серозной оболочки, асцит отсутствует</p> <p>1b) опухоль ограничена двумя трубами с распространением в подслизистую и /или мышечную оболочку, без пенетрации серозной оболочки, асцит отсутствует</p> <p>1c) опухоль стадии 1a или 1 b с распространением через/ или на серозную оболочку, или с асцитом, содержащим опухолевые клетки</p>
Стадия II	<p>Опухоль, поражает одну или обе маточные трубы, с тазовым распространением</p> <p>IIa) распространение или метастазы в яичник или матку</p> <p>IIb) распространение на другие тазовые ткани</p> <p>IIc) опухоль IIa) или IIb) стадии с асцитом, содержащим опухолевые клетки</p>
Стадия III	<p>Опухоль поражает одну или обе маточные трубы, с перитонеальными имплантатами за пределами таза и/или региональными метастазами в лимфатические узлы, метастазы на поверхности печени. Распространение опухоли представляется ограничено тазом, но с гистологически доказанными метастазами в сальнике или на поверхности тонкой кишки</p> <p>IIIa) Опухоль в основном ограничена тазом, без метастазов в лимфатические узлы, но с гистологически доказанными микроскопическими имплантатами на абдоминальной поверхности брюшины</p> <p>IIIb) Опухоль поражает одну или обе маточные трубы с гистологически доказанными имплантатами на абдоминальной поверхности брюшины не более 2 см в диаметре. Лимфатические узлы негативны.</p> <p>IIIc) абдоминальные импланты более 2 см в диаметре и/или позитивные ретроперитонеальные или паховые лимфоузлы.</p>
Стадия IV	<p>Опухоль поражает одну или обе маточные трубы с отдаленными метастазами, позитивная цитология в плевральном выпоте, паренхиматозные метастазы в печень.</p>

С момента первого гистологического описания первичной карциномы маточной трубы, сделанного E.G.Orthmann в 1888 г, карциномы маточных труб продолжают оставаться самой редкой нозологической формой в онкогинекологии, и в целом встречается в 0,3% от всех гинекологических

опухолей [70, 114]. Однако это число может быть занижено, так как карциномы неясного происхождения с поражением труб и яичника в целом классифицируются как карциномы яичника, поскольку карциномы последнего встречаются значительно чаще. В США в среднем ежегодно регистрируется 3,7 случая на 1 млн женщин [138]. В общем, считается, что частота возникновения карциномы маточной трубы в соотношении к карциноме яичника составляет 1:150 [114].

Редкость заболевания обуславливают затруднение в единых стандартизованных подходах к стадированию и терапии, а также выяснению причин трубной карциномы.

Рядом авторов [120] было высказано предположение об относительно большей частоте заболеваемости у нерожавших женщин (на 30% чаще), однако последующие, более тщательные исследования не подтвердили эту точку зрения [114]. Несмотря на то, что эпителий маточных труб чувствителен к эстрогенным стимулам, не получено доказательств того, что подобная стимуляция увеличивает частоту возникновения карциномы маточных труб, как, например, это наблюдается в случаях рака эндометрия, связанного с введением «незащищенных» эстрогенов при терапии менопаузы [140]. В литературе дебатировался даже вопрос о значении туберкулезной и другой инфекции в этиологии трубной карциномы, поскольку была замечена более высокая частота инфекционного сальпингита при раке маточных труб. Но к настоящему времени хроническое воспаление не рассматривается как предрасполагающий фактор для развития карциномы маточной трубы [89]. Хотя сальпингит, особенно хронический туберкулезный сальпингит, может быть ассоциирован с псевдоканцероматозной реактивной эпителиальной гиперплазией, что может привести к ошибочному диагнозу трубной карциномы [149].

Увеличение частоты трубной карциномы было замечено у пациенток с диагностированным раком яичников [29], при этом авторы публикации настаивают, на том, что трубная карцинома является независимой первичной

опухолью, которая отражает «изменения в опухолевом поле», возникающие при злокачественной опухолевой трансформации яичников. Подобное толкование происхождения опухолей маточных труб и яичника трудно доказуемо, поскольку требует анализа клональности происхождения клеток для разделения имплантов из карциномы яичника, которые инфильтрируют стенку трубы, от истинных злокачественных пролифератов первично трубного происхождения.

3. Возраст больных раком маточной трубы

Карциномы маточных труб наиболее часто встречаются у женщин четвертой, пятой и шестой декады жизни [150] средний возраст составляет 57 лет [53], хотя есть описания отдельных случаев, когда опухоль развивалась у девушек 17 [39], 18 [79, 82] и 19 лет [142]. В целом, возрастной пик заболеваемости приходится на начало шестой декады жизни, и возрастнo-специфическая заболеваемость раком маточных труб аналогична таковой при раке эндометрия и яичников.

В литературе описаны казуистически редкие случаи обнаружения карциномы маточной трубы при тубоовариальном абсцессе [66]; в сочетании с маточной беременностью [35]; в качестве причины паранеопластической церебральной дегенерации [98]. Описан случай развития трубной карциномы после трех неудачных попыток стимуляции овуляции с целью проведения экстракорпорального оплодотворения [51].

Трубная карцинома на предоперационном этапе диагностируется исключительно редко. В обзоре литературы Baekelandt M 2000 [25, 51], комментируя статью Jones O. [80] о том, что верный диагноз рака маточной трубы до операции составляет 2% случаев, отмечает, что даже этот низкий процент верной диагностики скорее всего является очень оптимистичным заявлением. Другие исследователи отмечают, что и интраоперационная диагностика рака маточной трубы составляет только 50% случаев [101]. Несмотря на современные методы УЗИ и лапароскопической диагностики, дооперационный диагноз составляет 1 на 151 случаев [26].

Клиническая картина

В противоположность карциномам яичника, которые в большинстве случаев остаются полностью бессимптомными в течение длительного периода времени, при карциномах маточной трубы имеется некоторое разнообразие клинической картины заболевания. Это, в основном, связано с тем, что маточные трубы связаны с полостью матки и поэтому не являются изолированным органом. Наиболее частым, но неспецифическим клиническим проявлением карциномы маточной трубы является кровотечение или кровянистые выделения из влагалища [150, 151, 75, 71]. Этот клинический симптом встречается от трети до половины случаев. Также часто наблюдаются абдоминальные боли, которые могут быть периодическими и коликообразными или тупыми и постоянными. Феномен «*hydrops tubae profluens*» («водянистого трубного истечения»), который характеризуется периодическими коликообразными болями, облегчающимися после внезапного вагинально выделения водянистой жидкости, богатой холестерином, с уменьшением болей и снижением размеров абдоминальных масс, описанный Latzko [150, 151], считается патогномоничным для рака маточной трубы. Однако, по данным Nordin AJ [114], 1994 встречается менее чем у 10 % пациентов. Необходимо обратить внимание на то, что этот симптом проявляется не в начальной стадии заболевания и может наблюдаться также и при других трубных заболеваниях. [150, 151, 84, 173].

При физикальном осмотре частым симптомом является пальпируемое образование в области придатков матки [173].

Таким образом, триада клинических симптомов, предложенная Latzko [150, 151] включает:

1. выделения из влагалища (обильные серозные либо сукровичные), особенно у женщин в постменопаузе
2. боль

3. пальпируемое образование в области придатков матки.

Совокупность этих симптомов может увеличить вероятность установления диагноза рака маточных труб.

Инструментальные исследования.

Как продемонстрировали А. Kurjak с соавт. 1998 [91, 92], трансвагинальное ультразвуковое исследование с доплерограммой может улучшить диагностику на предоперационном этапе. Всего было изучено и подтверждено при патологоанатомическом исследовании 7 случаев карцином маточной трубы. Авторы предположили, что доплеровский сигнал должен существенно различаться при карциноме маточной трубы, поскольку сосуды в злокачественной опухоли имеют редуцированную мышечную стенку и более высокую плотность артериовенозных шунтов по сравнению с другими доброкачественными или неопухолевыми заболеваниями [91, 92, 128]. Используя оригинальную методику, исследователи смогли впервые в мире диагностировать на предоперационном этапе карциному маточной трубы первой клинической стадии. Авторы подчеркивают, что возможность различить овариальную и маточную карциномы используя доплерографию, зависит от стадии и распространенности опухолевого процесса. При ранних клинических стадиях трубной карциномы обычно возможно различить происхождение опухолевых масс из трубы или яичника. В случаях распространенных опухолей, когда новообразование поражает как трубу, так и яичник, трудно определить точную первичную локализацию [92].

По мнению Sedlis А, 1961 [150, 151], цервикально-вагинальное цитологическое исследование в 60% дает позитивный результат. Однако ряд исследователей полагает, что более реалистичный показатель позитивного исследования 10-20% случаев [26, 122, 159]. Другие авторы, в частности, Green Т, 1962 [63], Hanton Е 1966 [67], Dodson М 1970 [53], считают, что цервикальное цитологическое исследование является недостаточным средством ранней диагностики этого вида опухоли. Однако следует заметить,

что расхождение между позитивными данными ПАП мазков и негативными данными других методов клинического и инструментального исследования, таких как кольпоскопия, цервикальная биопсия и выскабливание полости матки должно заподозрить наличие карциномы маточной трубы.

Макроскопическая картина

Локализация карцином маточных труб, как правило, односторонняя. По разным данным [20, 21, 89] двустороннее поражение отмечается от 3 до 12,5%, право- или левосторонняя локализация при одностороннем поражении опухолью встречаются приблизительно с одинаковой частотой. Ампулярная часть трубы вовлекается в процесс в два раза чаще, чем истмус. Часто трубы выглядят отеками, иногда по всей длине, с закрытым концом фимбрий и с накоплением жидкости или крови в полости, что придает внешне неразличимое сходство с гидросальпинксом или гематосальпиксом. Именно по этой причине Asmussen M, 1988 [24] рекомендует все расширенные трубы вскрывать и исследовать интраоперационно. При наличии большого количества жидкости консистенция труб может быть мягкой, но с пальпируемыми плотными участками, особенно если имеется инвазия в стенку трубы. Опухоль может быть видимой на серозной поверхности или может быть очевидная инфильтрация серозной оболочки или стенки таза. Иногда трубные карциномы выглядят как локализованные солидные или частично кистозные образования, поражающие только одну часть трубы. При вскрытии просвета трубы, пораженной карциномой, обычно обнаруживают локализованную или диффузную, мягкую, серую или розовую, рыхлую опухоль, занимающую поверхность слизистой. Иногда присутствуют несколько опухолевых узлов, в опухоли часты кровоизлияния и некрозы. Обычно опухоль распространяется по стенке трубы, но иногда она свободно прилежит к слизистой поверхности или располагается в просвете трубы. В некоторых случаях первичная карцинома маточной трубы локализуется в области фимбрий, опухолей этого типа насчитывают около 8% [20, 21].

Другой тип опухолей, поражающих маточные трубы, является продолжением овариальных масс или овариальных кист, которые связаны с просветом маточной трубы. В таких случаях, когда нет преобладающих доказательств в пользу овариального или трубного происхождения опухоли, предлагается термин «тубоовариальная карцинома» [63].

Микроскопическая картина

Трубная карцинома *in situ* встречается очень редко [64, 145, 150, 151, 157], в одном из этих исследований трубная карцинома возникла на фоне терапии тамоксифеном опухоли молочной железы. Диагноз карциномы *in situ* ограничивается плоской или минимальной сосочковой эпителиальной опухолью, которая не видна при макроскопическом исследовании и характеризуется заменой трубного эпителия на очевидные злокачественные клетки [29, 102]. Опухоли схожих цитологических типов возникают и в других соседних органах (яичник, матка), и карцинома *in situ*, обнаруженная в маточной трубе, скорее может быть имплантом, чем первичной опухолью трубного происхождения. Обнаружение карциномы *in situ* в стенке маточной трубы не является признаком трубного происхождения опухоли, и подвергается сомнению ввиду значительно большей частоты опухолей овариальных карцином и реальной возможности имплантации клеток овариальной карциномы в слизистую маточной трубы.

В маточных трубах были описаны карциномы всех клеточных типов поверхностных эпителиальных карцином яичника. Частоту этих типов сложно установить, т.к. во всех крупных доложенных сериях исследований опухоли были классифицированы только на основании их архитектуры с разделением на папиллярный, альвеолярный железистый или солидный типы роста. В одном исследовании [108], включившим 40 больных карциномами маточной трубы, в 85% случаев опухоли были представлены серозным или низкодифференцированным компонентами. В противоположность этому J. Rabczynski, 1999 [131] считает, что эндометриоидные карциномы маточных труб не так уж и редки и составляют 42,5% от всех исследованных случаев.

Другие исследователи [20, 21] считают, что более двух третей опухолей маточных труб являются серозными, около 10% - эндометриоидные, 10% переходные или недифференцированные (табл.3).

Таблица 3.

Распределение гистологических вариантов карцином маточных труб

Автор, год	Число наблюдений	Серозные	Папиллярные	Эндометриоидные	Светлоклеточные	Муцинозные	Недифференцированные
Muntz HG, 1989	40	85%					
Rosen AC, 1998	143	17%	52%			8%	
Alvarado-Cabrero I, 1999	105	66%		10%			10%
Rabczynski J., 1999	47			42,5%			
Baekelandt M., 2000	151	80%		6,5%	2%	1,5%	9,5%
Obermair A, 2001	36	65%		24%			11%
Inal M.M., 2004	12	83%		8.3%			8.3%
Leath C.A., 2007	38	50%	40%	5%			5%

Таким образом, разделение на гистологические типы в карциномах маточной трубы признается не всеми авторами, а используемые классификационные гистологические типы как видно из таблицы, не всегда совпадают. Тем не менее, большинство авторов выделяет в качестве одного из основных гистологических типов серозную карциному маточной трубы. По разным оценкам частота ее составляет до 85% от всех гистологических разновидностей, следующая по частоте – эндометриоидная карцинома 5-42%, и недифференцированная карцинома – 5-10%. Другие разновидности и гистологические типы карцином маточных труб рассматриваются некоторыми авторами, и выделены в классификации ВОЗ, например,

светлоклеточная карцинома или папиллярная, но встречаются они лишь в отдельных исследованиях.

Определение степени злокачественности

Большинство исследователей рака маточной трубы склоняется к наличию трех уровней дифференцировки опухолей: высокодифференцированной (G1), умереннодифференцированной (G2) и низкодифференцированной (G3). По степени злокачественности опухоли делят, как и при раке яичника, на две категории: опухоли высокой степени злокачественности (high-grade), включающие низко- и умереннодифференцированные карциномы (G2, G3) и опухоли низкой степени злокачественности (low-grade), включающие высокодифференцированные карциномы (G1).

В соответствии с имеющимися публикациями большинство опухолей имеет низкодифференцированную структуру, частота ее встречаемости колеблется от 25,1% до 72%, в среднем составляя 54,2%. Лишь в работе Inal M (2004г), основанной на 12-ти наблюдениях, низкодифференцированные опухоли (25,1%) уступали умереннодифференцированным (58,3%) [76]. Тогда как в исследованиях, основанных на большем числе наблюдений, высокодифференцированные формы встречаются реже, в среднем составляя 13,2%, табл. 4.

Таблица 4.
Рак маточной трубы в зависимости от степени дифференцировки
опухоли

Автор, год	Число наблюдений n (%)	G1 n (%)	G2 n (%)	G3 n (%)	Неизвестна
McMurray EH, 1986	30	11 (36,6%)	5 (16,7%)	12 (40%)	2 (6,6%)
Rosen A, Klein M,	115	23	39	53	

1993		(20%)	(34%)	(46%)	
Cheung, 1994	16	4 (25%)	7 (43,7%)	5 (31%)	
Rosen AC, 1998	143	25 (17%)	49 (34%)	69 (48%)	
Alvarado-Cabrero I, 1999	105	8 (8%)	21 (20%)	76 (72%)	
Baekelandt M., 2000	151	3 (2%)	49 (32,5%)	96 (63,5%)	3 (3%)
Obermair A, 2001	36	4 (11%)	7 (19%)	18 (51%)	7
Inal M.M., 2004	12	2 (16.6%)	7 (58.3%)	3 (25,1%)	
Leath C.A., 2007	38	5 (13%)	11 (29%)	18 (47%)	4 (10%)
Всего	646 (100%)	85 (13,2%)	195 (30,2%)	350 (54,2%)	16 (2,4%)

Распространение по стадиям

Трубная карцинома наиболее часто распространяется по брюшине, прилежащим органам и лимфатическим узлам, в основном, парааортальным, через инфиндибулярно-тазовую связку в тазовые лимфатические узлы и иногда в паховые лимфоузлы через круглую связку матки. Отдаленные метастазы при раке маточной трубы более часты, чем в случаях с овариальной карциномой [149].

Что касается распределения по клиническим стадиям, оно приблизительно одинаково и колеблется в пределах от одной четверти до половины наблюдений в первой стадии, от четверти до трети наблюдений второй и третьей стадии и чуть более десятой части наблюдений в целом приходится на четвертую стадию заболевания (табл.5).

Таблица 5.
Рак маточной трубы в зависимости от стадии заболевания

Автор, год	Число наблюдений	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
McMurray EH, 1986	30	29%	36%	26%	11%
Frigerio L, 1993	29	37%	34%	27%	
Cormio G, 1996	47	21.3%	19.1%	55.3%	4.3%
Rosen AC, 1998	143	42%	20%	27%	12%
Alvarado-Cabrero I, 1998	105	56%	19%	15,2%	7%
Rauthe G, 1998	37	45.9%	18.7%	32.4%	2.7%
Wolfson AH, 1998	72	33%	28%	33%	6%
Baekelandt M., 2000	151	27%	21.5%	34.5%	11.5%
Inal M.M., 2004	12	58%	16%	25%	
Benoit MF, 2006	34	19%	9%	59%	6%
Singhal P, 2006	35	14%	20%	49%	17%
Leath C.A., 2007	38	26%	21%	42%	10%

Лечение

Тотальная гистерэктомия с сальпингоофорэктомией и стадирование, сходным с таковым, используемым при раке яичника, является рекомендованным хирургическим подходом при карциномах маточных труб.

Даже частичное удаление опухоли в распространенных случаях улучшает прогноз [138, 139]. Benedet JL, 1992 [37] была показана ценность послеоперационной радиотерапии. В исследовании, предпринятом Wolfson AH, 1998 [170] на материале 72 пациенток, отмечается, что адьювантная химиотерапия была предпринята в 75% наблюдений (в 67% в I стадии, и в 79% II-IV стадий заболевания), а радиотерапия – в 31% и более часто применялась в I стадии заболевания (46%), чем в более продвинутых стадиях 23%

В настоящее время рекомендуемая терапия карцином маточных труб, сходна с той, которая применяется при раке яичников, и основана на использовании платиносодержащих схем химиотерапии [29, 36]. Leath С.А., 2007 [96] при анализе общей и безрецидивной выживаемости 38 случаев карциномы маточной трубы показал, что пациентки, получавшие паклитаксел имели более высокие показатели общей выживаемости по сравнению с пациентками, получавшими мелфалан ($p=0.02$) или препараты платины без паклитаксела ($p=0.04$). Более чем половине пациенток (55%) с III/IV клинической стадией заболевания была предварительно выполнена первичная оптимальная циторедуктивная операция. В этой группе показатели общей и безрецидивной выживаемости составили 73 и 68 месяцев, в противоположность пациенткам, у которых не удалось достичь оптимальной циторедукции и показатели общей и безрецидивной выживаемости были ниже и составили по 50 месяцев.

Однако, Rosen АС с соавт., 1998 [139] при анализе материала 143 пациенток с карциномой маточной трубы считает, что роль послеоперационного лечения (химиотерапии или лучевого лечения) остается дискуссионной, поскольку авторам не удалось выявить статистически значимого влияния на прогноз заболевания ни одного из перечисленных видов лечения, в то время как другие признаки (клиническая стадия заболевания, степени гистологической злокачественности и наличие резидуальной опухоли имели значимое влияние на прогноз).

В целом же, из данных популяционного исследования лечения и выживаемости, предпринятой Kosary С. и Trimble Е [88], из Национального ракового института, США, 2002, следует, что рак маточных труб имеет более высокие показатели выживаемости в каждой клинической стадии заболевания, в сравнении с карциномой яичника. Всего было исследовано 416 пациенток с карциномой маточных труб и 9032 пациентки с карциномой яичников. Период исследования - 1991-1997 годы. Все пациентки перенесли сопоставимый объем хирургического вмешательства, и далее различные

схемы лучевой и химиотерапии, которые также применяют при лечении карцином яичников. В заключении авторы отмечают, что, хотя карциномы маточных труб имеют более высокие показатели выживаемости, адъювантная химиотерапия должна быть такой же, как и при карциномах яичников, причем, относительная редкость карцином маточных труб делает клинические испытания III фазы бессмысленными.

Рецидивы заболевания

В большинстве случаев рецидив заболевания возникает в первые два или три года после оперативного лечения, но зарегистрированы случаи безрецидивного течения заболевания более 8-9 лет [36].

Прогностически значимые показатели:

1. Клиническая стадия заболевания

Клиническая стадия заболевания является одним из важных показателей клинического течения и прогноза заболевания. С небольшими поправками это утверждение признается всеми авторами, исследовавшими вопросы прогнозирования и стадирования опухолей маточных труб.

Wolfson АН, 1998 [170] при анализе выживаемости 72 пациенток показал, достоверная разница в показателях выживаемости имеется только при выделении пациенток I стадии по сравнению с II, III, IV стадиями, и по его данным 5-8-и 15 летняя выживаемость в I стадии составили 44,7%, 23,8%, 18,8%, в противоположность остальным стадиям: 27,3%, 17% и 14%. Таким образом, автор считает, что только I клиническая стадия заболевания является важным прогностическим фактором, кроме того, автор показал, что значительным фактором, влияющим на выживаемость, является возраст, превышающий 60 лет. Baekelandt М, 2000 [25, 26] на материале 151 случая также показывает, что выделение группы пациенток с клинической стадией 0-I целесообразно для определения прогностически благоприятной группы, не требующей назначения адъювантной химиотерапии

Rauthe G, 1998 [133] (37 наблюдений), при анализе выживаемости выяснил, что только стадия заболевания, а не объем хирургического вмешательства, возраст или химиотерапия имеют прогностическую ценность.

По данным Benedet JL, 1992 [37] и Rosen A, 1993 [138] выживаемость достигает при I и II стадиях заболевания 50%, а для III и IV стадий – 15 и 20% соответственно. Alvarado-Cabrero I, 1999 [20] показала, что разделение стадии I на подстадии IA-0, Ia-1, Ia-2 и I обладает важной прогностической информацией: с увеличением глубины инвазии стенки трубы уменьшается продолжительность выживания, а происхождение опухоли из области фимбрий имеет такой же прогностический показатель, как опухоли стадии IC. Также автором было показано, что определение степени злокачественности является прогностическим показателем, но не независимым от клинической стадии заболевания (табл.6).

Таблица 6.

Общая 5-летняя выживаемость больных раком маточной трубы в зависимости от клинической стадии заболевания

Автор, год	Число наблюдений	Общая выживаемость	Разделение по стадиям				
			0	I	II	III	IV
Shiller, 1971	76		91%	53%	16%	25%	15%
Raju, 1981	22	48%		57%	58%	25%	
Roberts, 1982	102			77%	42%	6%	
Denham, 1984	40			69%	39%	29%	
Eddy, 1984	71	22%		40%	40%	5%	
McMurray EH, 1986	30	30%		56%	27%	14%	0%
Podratz, 1986	47	41%		64%	60%	18%	25%
Peters, 1988	115			61%	29%	17%	

Pfeiffer, 1989	52	37.4%		64%	40%	6%	
Hellstrom, AC 1994	53			63%	50%	25	3%
Zheng W, 1997	52		56%	27%		17%	
Wolfson AH, 1998	72			44,7%	27,3%		
Rauthe G, 1998	37			68%	29%	10%	0%
Rosen AC, 1998	143	43%		59%		19%	
Baekelandt M, 2000	151		83%	73%	37%	29%	12%
Singhal P, 2006	35			64%	42%	32%	17%
Benoit MF, 2006	34			100%	100	84%	
					%		

2. Определение степени злокачественности для возможности прогнозирования исхода заболевания разделяется не всеми авторами и является дискуссионным. С момента первого анализа возможности определения прогноза заболевания по гистологическим признакам, который был описан Ни СУ в 1950, все исследователи определяют степень злокачественности, однако прогностическая ценность подтверждается далеко не всеми авторами (табл.7).

Таблица 7.
**Прогностическая ценность определения степени злокачественности
опухоли маточной трубы**

Автор, год	Срок набора материала	Число пациентов	Прогностическая ценность
Ни СУ, 1950	1930-1950	55	есть
Hanton E, 1966	1940-1965	16	нет
Momtazee S, 1968	1960-1965	14	есть
Yoonessi M, 1979	1955-1975	28	нет
Denham JW, 1984	1960-1982	40	нет
McMurray EH, 1986	1950-1981	30	нет

Peters WA, 1988	1968-1988	115	есть
Rose P 1990	1964-1987	64	есть
Wolfson A, 1998	1960-1995	72	есть
Alvarado-Cabrero I, 1999	1973-1998	105	есть
Baekelandt M, 2000	1963-1998	115	нет

Baekelandt M, 2000 [25] при анализе 151 случая карциномы маточной трубы, в противоположность Alvarado-Cabrero I, 1999, [20, 21] Peters WA 1988 [122], Wolfson A, 1998 [170], Rose P 1990 [137] не смог подтвердить прогностическую ценность определения степени злокачественности и гистологического типа опухоли. Также McMurray EH, 1986 [96] отмечает, что хотя при менее распространенной форме заболевания (клиническая стадия I) опухоль более дифференцирована, а при распространенной стадии заболевания опухоль менее дифференцирована, разница в показателях выживаемости в зависимости от гистологической степени злокачественности не была статистически значима. Показатели общей выживаемости зависели только от клинической стадии заболевания. Возможно, такое противоречие в прогностической значимости показателей гистологической степени злокачественности связано с небольшим числом наблюдений в каждой серии, а также с тем обстоятельством, что карцинома маточной трубы является редким заболеванием, и поэтому в каждом исследовании период коллекционирования материала исчислялся больше чем одним десятилетием. За этот срок успевали измениться как диагностические возможности, так и возможности хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения, поэтому определение гистологической степени злокачественности и прогностическая возможность этого метода, проведенная на материале 50-60 годов прошлого века, не может быть сопоставлена с современными случаями.

К. Мооре с соавт, 2007 [106] попытались сравнить различия в диагностических, терапевтических и прогностических подходах между

карциномой яичников и маточной трубой. Авторами было показано, что I/II стадии заболевания этих двух локализаций по показателям 5-летней выживаемости значительно различаются (95% для карциномы маточных труб и 76% - карциномы яичника), в то время как III/IV стадии заболевания имели схожие показатели 5-летней выживаемости.

3. Уровень СА125

СА 125 - гликопротеин высокого молекулярного веса, который был обнаружен в клетках амниона и плодных тканях, происходящих из целомического эпителия, включая Мюллеровы протоки, брюшину, плевру и перикард. Было замечено, что концентрация в сыворотке этого протеина повышена при различных злокачественных новообразованиях, таких как рак яичников, поджелудочной железы, молочной железы и эндометрия [34]. Определение концентрации в сыворотке СА125 используют в рутинной практике при опухолях яичников, как показатель прогноза и эффективности химиотерапии [118, 144, 14]. Увеличение сывороточной концентрации СА125 у пациенток с удаленной эпителиальной овариальной карциномой является показателем рецидива заболевания [49]. Поскольку маточные трубы также являются производными целомического эпителия, Takeshima с коллегами, 1997 [159], предложил на основании исследования 20 случаев карциномы маточной трубы использовать этот сывороточный маркер для диагностики ранних стадий первичной опухоли маточной трубы. Rosen AC, 1993 отмечает на основании наблюдения 13 пациенток с карциномой маточной трубы, что сывороточный уровень СА 125 до хирургического лечения был высоким, а после операции значительно снизился. В целом, по утверждению ряда исследователей, уровень СА 125 в сыворотке крови коррелировал с клинической стадией.

Кроме того, как показала группа исследователей Hefler LA et al., 2000 [69] на основании анализа 53 случаев первичной карциномы маточной трубы, что уровень сывороточного СА 125 является независимым

прогностическим показателем общей и безрецидивной выживаемости, а также адекватно определяет ответ на химиотерапию.

4. Другие прогностически важные критерии

Другие прогностические показатели, такие как возраст, сосудистая инвазия или обтурация брюшного отверстия маточной трубы противоречивы или исследованы только небольшой группой авторов. Так Alvarado-Cabrero I, 1999 [20, 21], считает, что старший возраст ($p=0,03$), закрытое брюшное отверстие маточной трубы и сосудистая инвазия являются показателями неблагоприятного прогноза при ранних стадиях заболевания. Assmussen [24] также показал, что сосудистая инвазия является неблагоприятным прогностическим фактором I стадии заболевания.

5. Иммуногистохимические маркеры и их прогностическая ценность

Микрососудистая плотность

В настоящее время широко распространенной методикой оценки прогноза заболевания является характеристика сосудистого статуса опухоли по определению микрососудистой плотности (microvessel density – MVD). Впервые такую характеристику опухоли предложил в 1994 г. N. Weidner [169] для рака молочной железы, в дальнейшем были изучены и другие опухоли (меланомы, глиомы, рак легкого, мочевого пузыря, простаты), а также их метастазы. Была обнаружена выраженная связь между высокой плотностью микрососудов в первичной опухоли и плохим прогнозом. В начале 90-х N. Weidner показал, что измерение микрососудистой плотности в областях с высокой концентрацией микрососудов (т.н. горячих точек – hot spot) являлось прогностическим индикатором для опухолей молочной железы и простаты. По этой причине исследование микрососудистой плотности проводилось с целью определения связи с другими прогностическими показателями: стадия заболевания, наличие метастазов, рецидива или выживаемости, и планирования терапии С тех пор появились

сотни публикаций, посвященных прогностической ценности определения микрососудистой плотности в различных типах опухолей. Большинство исследований говорят о наличии положительной корреляционной зависимости между микрососудистой плотностью и рецидивом опухоли и показателями общей и безрецидивной выживаемости.

В карциноме маточной трубы показатели микрососудистой плотности изучены Bancher-Todeska [28] которые на основании 24 наблюдений обнаружили статистически значимую разницу в показателях выживаемости между опухолями с высокой васкуляризацией (более 19 микрососудов/0,25мм²) и низкой (менее 19 микрососудов/0,25мм²). Общая 5 – летняя выживаемость в группе с низкой васкуляризацией составила 43,8%, а в группе с высокой васкуляризацией - почти в 2 раза ниже, всего 19,7%.

6.Белок супрессор p53

Ген *p53* получил образное имя «страж генома», так как координирует все основные процессы поддержания стабильности генома многоклеточного организма [1, 2, 3, 7]. Продукт экспрессии этого гена-супрессора белок p53 является центральным компонентом системы, которая обеспечивает экстренное удаление поврежденных и потенциально опасных для организма клеток. При массивных повреждениях ДНК, других внутриклеточных повреждениях или угрозе их возникновения происходит переключение функций p53. Этот белок приобретает транскрипционную активность и, изменяя экспрессию генов-мишеней, он вызывает остановку клеточного деления в сверхчных точках клеточного цикла, где клетки имеют возможность исправить возникшие повреждения, либо полностью выключаются из дальнейших делений, подвергаясь клеточной смерти по типу апоптоза или клеточному старению, ведущему к смерти по типу некроза. После выключения p53-зависимого контроля поврежденных клеток создаются условия для быстрого накопления генетических изменений, ведущих к дальнейшей утрате элементов контроля над клеточным делением.

Это приводит к фактическому выходу клетки из-под подчинения целостному организму и приобретению автономии [7].

Инактивация функции белка p53 является наиболее универсальным молекулярным изменением в различных опухолях человека. Мутации гена *p53* обнаруживаются в 50-60% новообразований более чем 50 различных типов опухолей. Считается, что мутация гена *p53* играет ключевую роль в приобретении клеткой злокачественного фенотипа

В карциномах маточных труб экспрессия p53 была исследована тремя авторами Zheng W, 1997 [175], Rosen AC 1998 [139], Hellstrom AC, 1994 [70]. в одном из них была получена прогностическая значимость экспрессии p53 в карциномах маточных труб. В этом исследовании авторы [175] оценивали повреждения белка p53, сравнивая иммуногистохимический метод с ПЦР. Авторы получили данные о том, что в группе пациенток с поврежденным p53 значительно ниже общая выживаемость по сравнению с группой, где повреждения этого белка не было.

В двух других исследования авторы использовали наборы антител для определения белка p53, которые выявляют оба типа белка и дикий тип, и мутированные формы, и оценивали экспрессию этого белка на иммуногистохимических препаратах. Причем, за позитивное окрашивание принимались случаи, когда более 10% опухолевых клеток имели ядерное окрашивание [139]. Медиана выживаемости в группе p53 позитивных карцином достигала 21 мес., в p53 негативной группе – 40 месяцев, но подтвердить эту разницу с помощью статистических инструментов не удалось, $p=0,91$ (табл.8).

Таблица 8

**Прогностическое значение иммуногистохимического выявления
белка-супрессора p53**

Автор, год	Число пациентов	% p53 + случаев	Прогностическая ценность

Hellstrom AC, 1994	53	51%	нет
Zheng W, 1997	52	57%	есть
Rosen AC 1998	143	44%	нет

В основе образования опухоли лежит избыточное размножение определенных клеток. Поэтому совершенно естественно, что в последние годы большое значение в онкологии придают роли пролиферации в опухоли. Сейчас уже имеются надежные доказательства, что высокая пролиферативная активность, выявляемая при иммуногистохимическом исследовании [10] с использованием Ki-67 или PCNA (ядерный антиген пролиферирующих клеток, ЯАПК) в карциномах молочной железы, легкого, пищевода, почек и в некоторых неходжкинских лимфомах, позволяет определить пациентов, у которых опухоли более агрессивны (табл. 7).

Клеточная пролиферация может быть оценена с помощью митотического индекса и процентного содержания Ki-67-позитивных ядер [78]. Этот антиген был получен в 1983 году в городе Киле, от которого и получили свое название Ki-67, где 67 – номер лунки, в которой впервые он был получен. Антиген Ki-67 предположительно относят к регуляторным белкам, поскольку его появление совпадает с моментом вступления клетки в митотический цикл, и содержание меняется фазозависимо. Ki-67 начинает определяться в ядре с середины G1-фазы. По мере прохождения последующих S-, G2-фаз его количество нарастает и достигает пика в митозе. По окончании митотического цикла белок быстро катаболизируется и перестает выявляться [9]. Физиологическая роль антигена Ki-67 в жизни клетки пока еще не ясна. Однако присутствие его во всех фазах митотического цикла позволяет использовать данный белок в качестве универсального маркера пролиферации при оценке активности роста злокачественных новообразований, а также эффективности неoadьювантной терапии (например, при раке молочной железы), табл.9.

Таблица 9.

Прогностическое значение иммуногистохимического выявления пролиферативной активности по экспрессии Ki67

Автор, год	Локализация, характер исследования	Число пациентов	пороговое значение (% позитивных клеток)	Прогностическая ценность
Viale G, 2008,	рак молочной железы, многоцентровое исследование	8010	11%	есть
Debuquoy A, 2008	Рак кишки, многоцентровое исследование	95 (1011)	Не определяли	нет
Montebugnili L, 2009	Плоскоклеточный рак полости рта	47	20%	есть
Zou C, 2009	Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов	140		нет
Suthipintawong C, 2008	Эндометриальная карцинома	65	35%	да
Garzetti GG, 1995	Рак яичников	54	Не определяли	да
Zellweger T, 2009	Рак простаты	279	10%	да
Hsi ED, 2008	Лимфомы зоны мантии	52	35%	да
Jovanovi MP, 2009	В-клеточные крупноклеточные лимфомы	50	60%	есть

Martin B., 2004	Рак легкого, мета-анализ	3973	не определялось	В 15 исследованиях – есть, в 22 - нет
-----------------	--------------------------	------	-----------------	---------------------------------------

Таким образом, если роль белка Ki67 все еще остается неясной, прикладное значение выявления этого антигена велико. Так, по данным многоцентрового исследования, предпринятого в рамках изучения рака молочной железы на материале 93 исследований, включавшем более 8000 пациенток, было показано, что показатель экспрессии Ki67 более 11% является предиктором хорошего ответа на неоадьювантную терапию.

Рецепторы стероидных гормонов были одними из первых показателей, вошедших в практику лечения, и относящихся к категории клеточных маркеров. Клеточные или тканевые маркеры определяются непосредственно в опухолевой ткани и характеризуют определенные биологические особенности опухоли, специфику ее «поведения» [9]. Определение же любого молекулярного маркера может иметь два практических результата: выявление группы риска, требующего дополнительного лечения или более тщательного наблюдения среди больных ранними стадиями, не подлежащих адьювантной терапии по другим клиническим и лабораторным показателям или оценки чувствительности к определенным видам терапии и индивидуализации схем адьювантного лечения больных с распространенным процессом.

Рецепторы эстрогенов, вероятно, являются наиболее значительным и изученным индивидуальным предиктивным фактором, который определяется в карциномах молочной железы. Почти 2/3 женщин менее 50 лет и более 80% старше 50 лет имеют позитивный эстрогеновый статус в карциноме молочной железы, что имеет значительные терапевтические последствия. Рецепторы эстрогенов играют важную роль в процессе канцерогенеза и их ингибирование с помощью эндокринного таргетирования прямо, используя

слабые эстрогеновые антагонисты или не прямое ингибирование при помощи блокирования перехода андрогенов в эстрогены (например используя ингибиторы ароматазы), является основой адьювантной терапии рака молочной железы [119, 57, 47, 19, 22]. Опухоли молочной железы с позитивным эстрогеновым и прогестероновым рецепторным статусом имеют лучшие показатели выживания, чем с негативным рецепторным статусом, и являются одним из наиболее значительных независимых показателей по сравнению с другими клиническими характеристиками опухоли [55]. Роль эстрогенов в канцерогенезе доказана большим количеством исследований, где продемонстрировано как повышение уровня эндогенных эстрогенов, так и возникновение опухолей, в частности тела матки [3, 12, 95] и рака молочной железы [44] при длительном приеме эстрогенных препаратов. Эти гормоны приводят в действие свои биологические эффекты с помощью рецепторов эстрогенов, которые являются ядерными белками и известно два типа рецепторов эстрогенов ER α и ER β [113]. Оба они являются транскрипционными факторами, которые опосредуют действие эстрогенов. Оба рецептора соединяются с эстрадиолом на одном протяжении, но с разной аффинностью, с которой они присоединяют другие лиганды и соответственно имеют различный последующий ответ [168, 33]. ER α были распознаны первыми, и были обозначены так после того, как был открыт второй субтип рецепторов эстрогенов. ER α экспрессируются более чем в 70% опухолей молочной железы, и их предсказательное значение неидеально, поскольку приблизительно треть метастатических карцином не чувствительны к гормональной терапии [117]. Об ER β известно немного, поскольку большинство широко распространенных клинических данных относится к ER α .

Рецепторы прогестерона являются эстроген-регулируемым геном, экспрессия которого указывает на функционирующий ER-путь [73], поэтому, теоретически считается, что оценка RP должна способствовать более четкому предсказанию ответа на гормональную терапию. В

соответствии с этим утверждением имеются сведения, согласно которым опухоли, позитивные к PR более четко реагируют на терапию тамоксифеном как в группе с метастатическим поражением [134], так и в условиях адьювантной терапии [32]. PR могут определяться как в случаях позитивных к ER, которые могут быть ложно-негативны к ER, при низком уровне ER или как вариант, когда ER не распознаются с помощью антител, но в опухоли все еще сохраняется способность к экспрессии PR [59]. Предсказательное значение позитивного PR статуса в отсутствие ER противоречиво. Некоторые исследователи предполагают, что позитивные PR статус, даже при отсутствии ER, идентифицирует группу пациентов, которая будет более чувствительна к гормональной терапии [45], но эти находки не универсальны.

Количество показателей, рассматривающихся в качестве потенциальных маркеров, увеличивается, отражая достижения и находки в области изучения механизмов регуляции пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток. В их число входит онкоген ERBB2 (HER 2). Онкоген рецептора 2 типа человеческого эпидермального фактора роста ERBB2 (более известен как HER2), кодирует членов семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) обладающих тирозин-киназной активностью и локализуется на коротком плече 17 хромосомы (17q21). Этот онкоген является чрезвычайно важен для процессов клеточной дифференцировки, адгезии и передвижению [66].

Гиперэкспрессия онкогена HER 2/neu хорошо документирована в часто встречающихся случаях рака у человека. Амплификация является основным механизмом гиперэкспрессии этого гена и аномально сверхвысокий уровень этого 185kDa гликопротеина наблюдается приблизительно в 18-20% карциномах молочной железы. HER2 позитивный статус ассоциирован с высокой степенью злокачественности опухоли, поражением лимфатических узлов [41] более высокой частотой рецидивов и смертности, и таким образом с плохим прогнозом [172]. HER2 статус является предиктором ответа на

специфическую системную терапию. Этот препарат представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое как было показано увеличивает скорость ответа, время до прогрессии заболевания и показатели общей выживаемости как в качестве монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией у пациенток с метастатической карциномой [154]. Недавно в 5 международных проспективных рандомизированных клинических испытаниях было показано, что транзумаб в качестве адъювантной терапии значительно снижает риск рецидива и смертности у пациенток с ранними стадиями рака молочной железы [77, 136, 155]. HER2 статус может быть предиктором ответа на различные химиотерапевтические агенты. Предварительные данные свидетельствуют, что HER2-позитивные карциномы более чувствительны к антрациклинам и таксанам [127, 87]. Данные доклинического исследования свидетельствуют о том, что позитивный HER2 статус может предсказывать резистентность к эндокринной терапии. Однако следует отметить, что это исследование являлось ретроспективным, не использовало сопоставимые популяции. В настоящее время позитивный HER2 статус не влияет на назначение эндокринной терапии. [129]

Таким образом, анализ данных литературы подтверждает актуальность проблемы клинико-морфологической характеристики рака маточных труб. Благодаря успехам биохимии и молекулярной биологии в настоящее время в арсенале исследователей и клиницистов имеется огромное количество биологически значимых показателей, которые могут помочь в прогнозировании карциномы маточной трубы и выборе адъювантной терапии при распространенном процессе. Тем не менее, большинство молекулярных маркеров пока еще прочно не вошли в рутинную практику. Кроме того, набор показателей и количественные критерии, используемые для оценки прогноза, могут существенно отличаться для больных опухолями различных локализаций. Циклическая зависимость изменений трубного эпителия в соответствии с фазами менструального цикла хорошо известна, но нам не встретилось в литературе описания или характеристики состояния

рецепторного статуса в карциномах маточных труб. Не изучены экспрессия рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER-2, Ki-67, взаимосвязь их экспрессии с основными клинико-морфологическими факторами прогноза, влияние на общую и безрецидивную выживаемость больных. Все вышеизложенное явилось поводом к настоящему исследованию.

Глава II. Материалы и методы исследования

В представленном исследовании анализированы клинические, морфологические и иммуногистохимические данные, а также результаты лечения 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.

С целью получения необходимой информации изучены истории болезни, протоколы операций, амбулаторные карты, пересмотрены гистологические срезы биопсийного материала, макро- и микропрепараты операционных материалов.

Произведен анализ клинических данных: изучены основные жалобы; определены распределение по возрасту, объему хирургического лечения; на основании гинекологического анамнеза оценено состояние репродуктивного статуса (фертильность, время наступления менопаузы).

Анализ клинических данных больных включал также изучение наличия злокачественных новообразований в семейном анамнезе, акцент делался на следующие локализации:

- рак молочной железы;
- рак гениталий;
- рак желудка;
- рак толстой и прямой кишки;
- рак легких;
- другие новообразования.

Определение стадии заболевания осуществлялось согласно классификации рака женских половых органов Международной Федерации Акушеров и Гинекологов [FIGO, 2009] (Pecorelli S. et al., 2009).

Оценка радикальности хирургического вмешательства основывалась на объеме вмешательства:

- радикальная операция – полное удаление опухоли;
- радикальная операция + химиотерапия;
- субоптимальная циторедуктивная операция – максимальные размеры остаточных опухолевых масс превышают 1 см;
- биопсия – хирургическое вмешательство, ограниченное биопсией опухоли;
- паллиативная операция – хирургическое вмешательство, направленное на частичное устранение патологического процесса, приведшего к нарушению функции со стороны соседних органов, основной целью которого является облегчение состояния больного.

Морфологический статус опухоли изучен после пересмотра гистологических препаратов с использованием патоморфологической классификации злокачественных опухолей гинекологического тракта, предложенной Всемирной организацией здравоохранения в 2003 году (Tavassoli F., 2003). По микропрепаратам исследована степень злокачественности опухоли, глубина инвазии, наличие метастазов, по парафиновым блокам иммуногистохимически определен рецепторный статус опухоли (рецепторы эстрогенов и прогестерона), индекс пролиферации (по уровню Ki-67), экспрессия p-53 и сверхэкспрессия онкобелка HER2.

В результате исследования проанализированы эффекты проведенного лечения (хирургического, химиотерапевтического, комбинированного, симптоматического).

Отдаленные результаты лечения были уточнены на основании данных, полученных при изучении первичной медицинской документации, а также телефонного опроса.

Все материалы при обработке архивного материала заносились в специально приготовленные анкеты с дальнейшей обработкой и переносом в компьютерную базу данных.

Методика морфологического исследования.

Для исследования был изучен архивный материал отдела морфологии опухолей НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и лаборатории патологической анатомии Санкт-Петербургского Городского клинического онкологического диспансера с 1970 по 2010 годы. Всего на первоначальном этапе работы с архивными журналами удалось найти 87 случаев первичных карцином маточной трубы, после повторного анализа гистологического материала в исследование были включено 70 наблюдений, в остальных 17 случаях опухоли были переквалифицированы как карциномы яичников с поражением маточной трубы. При исследовании гистологических препаратов, в соответствии с классификацией ВОЗ, отмечали гистологический тип опухоли, степень злокачественности и глубину инвазии, если опухоль была представлена со стенкой органа. Такие дополнительные параметры, как наличие сосудистой инвазии или множественность поражения не отмечали.

Протокол иммуногистохимического исследования.

Во всех случаях, когда имелись парафиновые блоки (n=31) выполнено иммуногистохимическое исследование. После производства срезов с парафиновых блоков, содержащих первичную опухоль, срезы толщиной 2-3 мкм помещали на покрытые поли-L-лизинном предметные стекла MENZEL. В течение 18-20 часов подготовленные срезы хранились в термостате 37°C, затем переносили в термостат 60°C на 30 минут. Затем срезы подвергались депарафинизации в двух сменах ксилола по 3 мин, и дегидратации в абсолютном спирте в четырех сменах по 3 минуты в каждой. Активность эндогенной пероксидазы блокировали в 3% растворе перекиси водорода в течение 5 минут при комнатной температуре.

Обработка срезов. Термостойкие кюветы с растворами для восстановления антигенной активности (TRS или TRS-pH 9.0 буферами) нагревали на водяной бане до 96°C. Стекла с депарафинизированными срезами помещали в

соответствующий буфер, согласно протоколу обработки каждого антитела. По истечении 40 минут кюветы со стеклами охлаждали при комнатной температуре еще 20 минут. После извлечения из обрабатывающих буферов стекла помещали в трис-NaCl-буфере с добавлением 0,1% TWEEN20 и промывали в нем две смены по 5 минут.

Инкубирование первичными антителами производили во влажных камерах при комнатной температуре в течение 30 минут. Каждое первичное антитело разводили буфером для разведения первичных антител в соответствии с протоколом лаборатории, утвержденным после контрольных экспериментов. Так, для рецепторов эстрогенов и прогестерона контрольным являлось выраженное окрашивание ядер клеток стромы и базального слоя шейки матки, Ki-67 – фолликулов в миндалине, HER2 - позитивного контроля клеточных линии, прилагаемых в наборе HERCEPTEST.

После инкубации с первичными антителами стекла два раза по 5 минут промывали в трис-NaCl-буфере с добавлением 0,1% TWEEN20 и инкубировали со вторичными антителами в соответствии с клональностью первичного антитела в течение 30 минут при комнатной температуре, после чего два раза по 5 минут промывали в трис-NaCl-буфере с добавлением 0,1% TWEEN20.

Образовавшийся комплекс антиген-антитело проявляли с помощью 3,3'-диаминобензидина. Затем срезы докрашивали гематоксилином Майера, дегидратировали и заключали в монтирующую жидкость (табл.10, 11).

Процедура оценки экспрессии иммуногистохимических маркеров

Рецепторы эстрогенов и прогестерона: положительным результатом являлось наличие специфического коричневого окрашивания ядер опухолевых клеток, Оценку проводили согласно схеме, предложенной Allred, 1989, подробно схема представлена в таблице 12.

Показатели доли и интенсивности окрашенных клеток суммируются, если показатель менее или равен 3, рецепторный статус считается отрицательным (рис.1)

Таблица 10.
Протокол иммуногистохимического исследования

Антиген	Антитело (клон)	Разведение первичного антитела	Способ демаскировки	Производитель	Система визуализации
Рецепторы эстрогена(ER)	NCL-L-ER-6F11	1:50	Трис-эдта буфер pH 9,0	LEICA	Dako Envision +System HRP Labelled Polymer Anti-Mouse + Dako DAB Substrate buffer, DAB+ Chromogen
Рецепторы прогестерона(PR)	NCL-L-PGR-312	1:50	Трис-эдта буфер pH 9,0	LEICA	Dako Envision +System HRP Labelled Polymer Anti-Mouse + Dako DAB Substrate buffer, DAB+ Chromogen
Ki-67	SP6	1:100	Трис-эдта буфер pH 9,0	NeoMarkers	Dako Envision +System HRP Labelled Polymer Anti-Rabbit + Dako DAB Substrate buffer, DAB+ Chromogen
HER-2	cerbB-2 oncoprotein	1:600	Цитратный буфер pH 6,0	DAKO	Dako Envision +System HRP Labelled Polymer Anti-Rabbit + Dako DAB Substrate buffer, DAB+ Chromogen
P53	DO7	1:50	Трис-эдта буфер pH 9,0	DAKO	Dako Envision +System HRP Labelled Polymer Anti-Mouse + Dako DAB Substrate buffer, DAB+ Chromogen

Таблица 11.

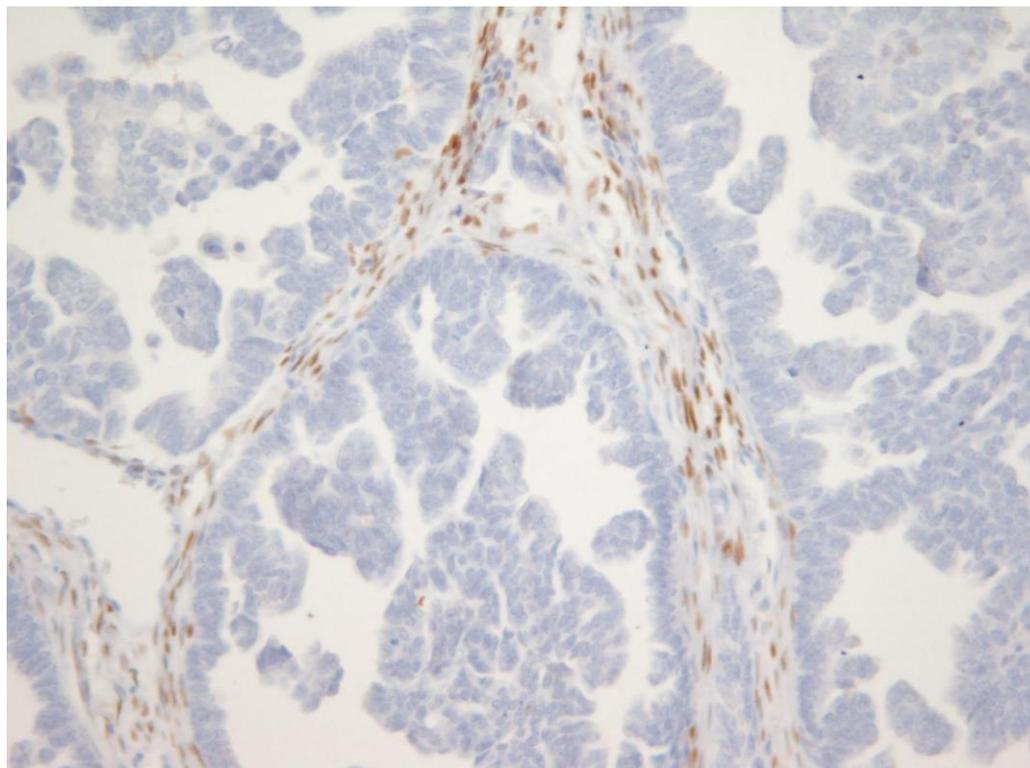
Способы иммуногистохимической обработки гистологических срезов

Антитела	Вторичное анти- тело	Разведение	Обрабатывающий буфер
Рецепторы эстро- генов	Моноклональное	1:100	TRS 9,0
Рецепторы про- гестерона	Моноклональное	1:100	TRS 9,0
Ki 67	Моноклональное	1:150	TRS 9,0
Her2	Поликлональное	1:300	TRS

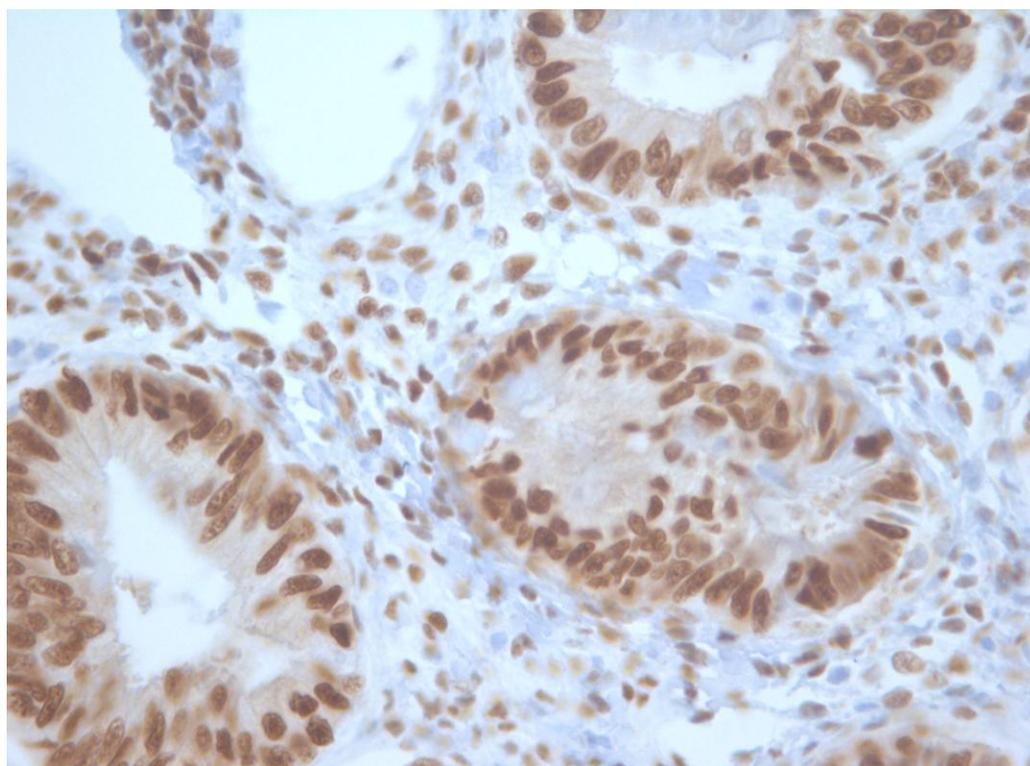
Таблица 12.

**Полуколичественная оценка иммуногистохимического определения ре-
цепторов стероидных гормонов по Allred D.C. et al. (1998)**

Иммуногистохимический признак	Баллы
Доля позитивно окрашенных клеток	
Нет окрашенных клеток	0
0- 1% окрашенных клеток	1
1% – 10%	2
10% – 30%	3
30% – 60%	4
60% – 100%	5
Интенсивность окраски	
Нет окрашенных клеток	0
Слабое окрашивание	1
Умеренное окрашивание	2
Выраженное окрашивание	3



А



Б

Рисунок 1. Экспрессия гормональных рецепторов в карциноме фаллопиевой трубы
А– отсутствие экспрессии PR в опухоли, большое количество – в строме карциномы фаллопиевой трубы, (0 баллов по Allred D.C.)
Б – выраженная экспрессия PR как в карциномы фаллопиевой трубы, так и в строме (8 баллов по Allred D.C.)

Маркер пролиферативной активности Ki-67 исследовали с помощью 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 специфически окрашенных ядер к площади всех ядер, выраженное в процентах. Перед проведением автоматического подсчета числа клеток, находящихся в митотическом цикле, данные, полученные на компьютерном анализаторе изображения, были сопоставлены с результатами непосредственного подсчета клеток, ядра которых экспрессировали Ki-67, в микроскопе на 1000 клеток. Оказалось, что определение индекса Ki-67 обоими способами совпадало с коэффициентом корреляции $r=0,95$.

Оценка сверхэкспрессии HER2 проводилась по правилам HercepTest™, которые представлены в таблице 13.

Таблица 13.

Методика оценки препаратов по правилам HERCETEST

Образец окрашивания	Баллы	Оценка сверхэкспрессии
Полное отсутствие мембранного окрашивания	0	Негативная
Слабое или частичное окрашивание более 10% опухолевых клеток	1+	Негативная
Умеренное мембранное окрашивание более 10% опухолевых клеток	2+	слабопозитивная
Выраженное мембранное окрашивание более 30% опухолевых клеток	3+	Позитивная

Статистический анализ

Обработка полученного массива информации проводилась с применением пакета прикладных программ Statistica 6 для операционной среды Windows (Боровиков В.П., 1993).

Информация вносилась в специально созданную реляционную базу данных. Критериями учета признаков являлись степени их выраженности или их наличие, а также значение орфометрических или количественных показателей. Значимость различий между средними величинами оценивали с помощью t-test, и считалась статистически достоверной, если значение «р» было менее или равное 0,05 (исследование аналогичное однофакторному дисперсионному анализу).

Достоверность полученных количественных показателей оценивали с помощью t-test для отдельных вариантов (дополнительно по гистограммам) и считалась статистически достоверной, если значение «р» было менее или равное 0,05.

Для анализа выживаемости по каждому оцениваемому показателю исследуемые больные были разделены внутри групп на две подгруппы относительно медианы показателя, в дальнейшем эти подгруппы сравнивали по выживаемости и безрецидивной выживаемости с помощью t-test для групп. Дополнительно анализ выживаемости и безрецидивной выживаемости производился с помощью метода Каплана-Мейера (1958), достоверность различий между кривыми выживаемости подтверждалась Cox`F-Test.

Глава III

Результаты исследования и обсуждение

3.1 Клинические особенности карциномы маточной трубы

Возраст больных первичной карциномой маточной трубы (n=70) варьировал в от 21 до 73 лет, в среднем составляя $55,47 \pm 1,28$ лет. Как продемонстрировано на представленной диаграмме (рис.2), 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).

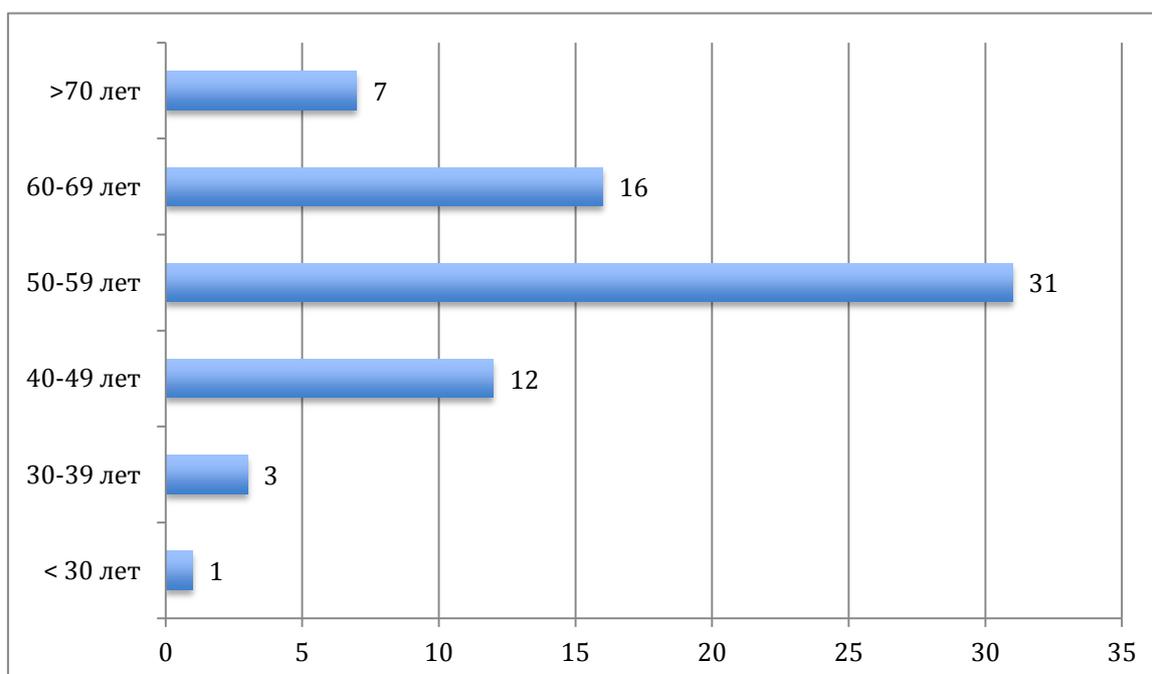
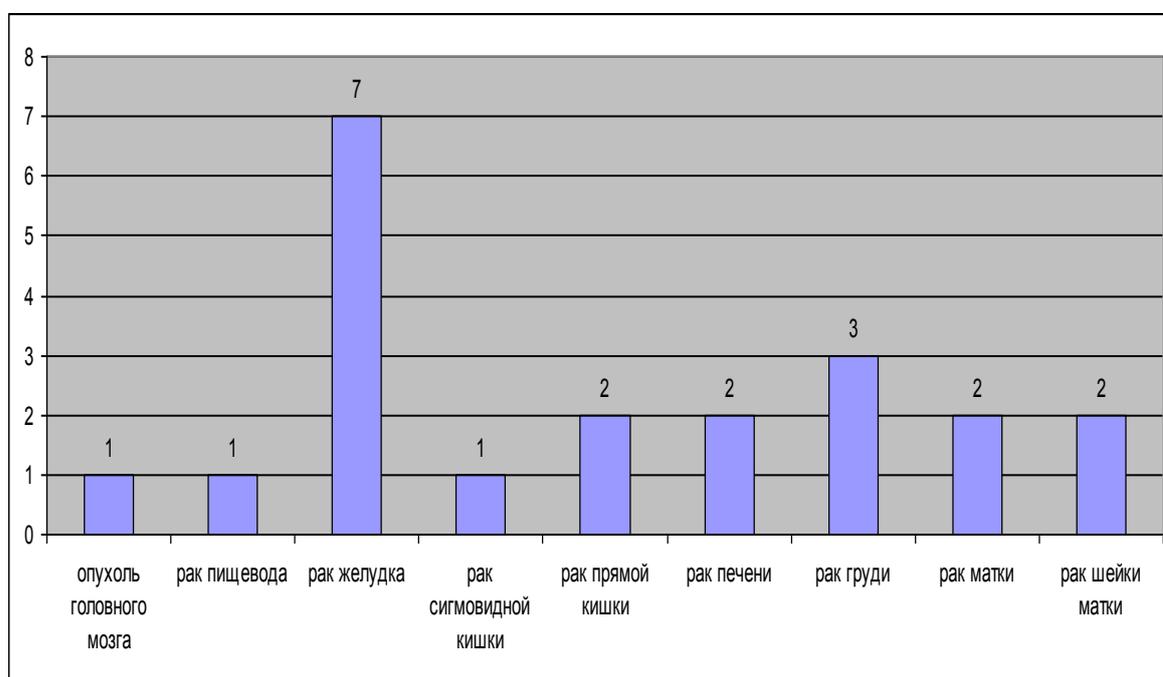


Рисунок 2. Распределение пациенток с карциномой маточных труб по возрастным группам (n=70)

Среди 70 больных у 21 (30%) был **отягощенный наследственный анамнез у близких родственников**. 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. Эти данные представлены на рисунке 3.

Рисунок 3. Отягощенный наследственный анамнез у близких родствен-



венников пациенток с карциномой маточных труб по возрастным группам (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%). Эти данные проиллюстрированы на диаграмме (рис.4).

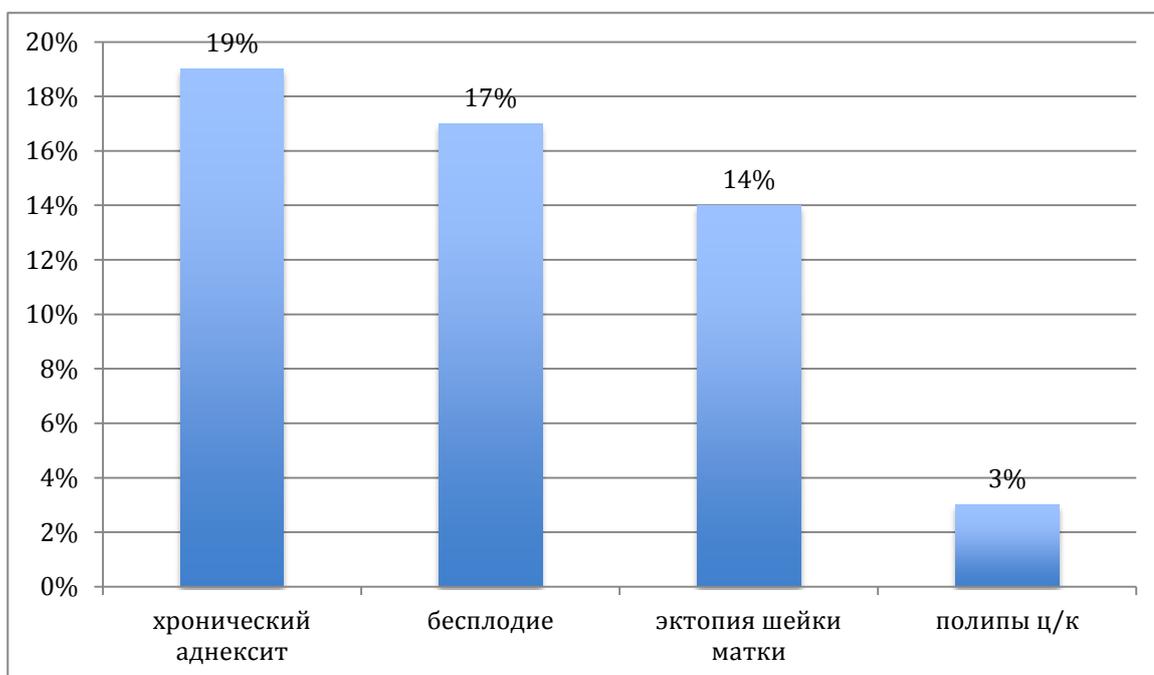


Рисунок 4. Гинекологические заболевания в анамнезе у больных раком фаллопиевой трубы (n=70)

В отличие от больных карциномой яичника бесплодие и хронический аднексит достоверно чаще наблюдался среди больных карциномой фаллопиевой трубы (табл.14).

Таблица 14. Состояние репродуктивной системы больных карциномой маточной трубы и яичника

гистотип менстр. функц.	Карцинома ма- точной трубы	Карцинома яичника	р
Нарушения менструаль- ной функции	0	11 (11,5%)	<0,05
Бесплодие, либо отсутст- вие родов	12 (17±4,5%)	6 (6±2,4%)	<0,05
Хронический аднексит	13 (19%)	0	<0,05
Всего	70 (100%)	96 (100%)	

Характеристика **генеративной функции** у больных карциномой маточных труб была следующей: 52 пациентки (74%) имели в анамнезе

роды и аборт, в 15 случаях (21%) было бесплодие, в 12 (17%) случаях в анамнезе были только роды, без абортов и одна пациентка (1,4%) перенесла аборт и не рожала.

По числу родов пациентки распределялись следующим образом: 32 пациентки (46%) имели одни роды, 16 пациенток (23%) – двое родов, 6 (9%) пациенток – трое родов, у 16 (23%) пациенток родов не было (рис.5).

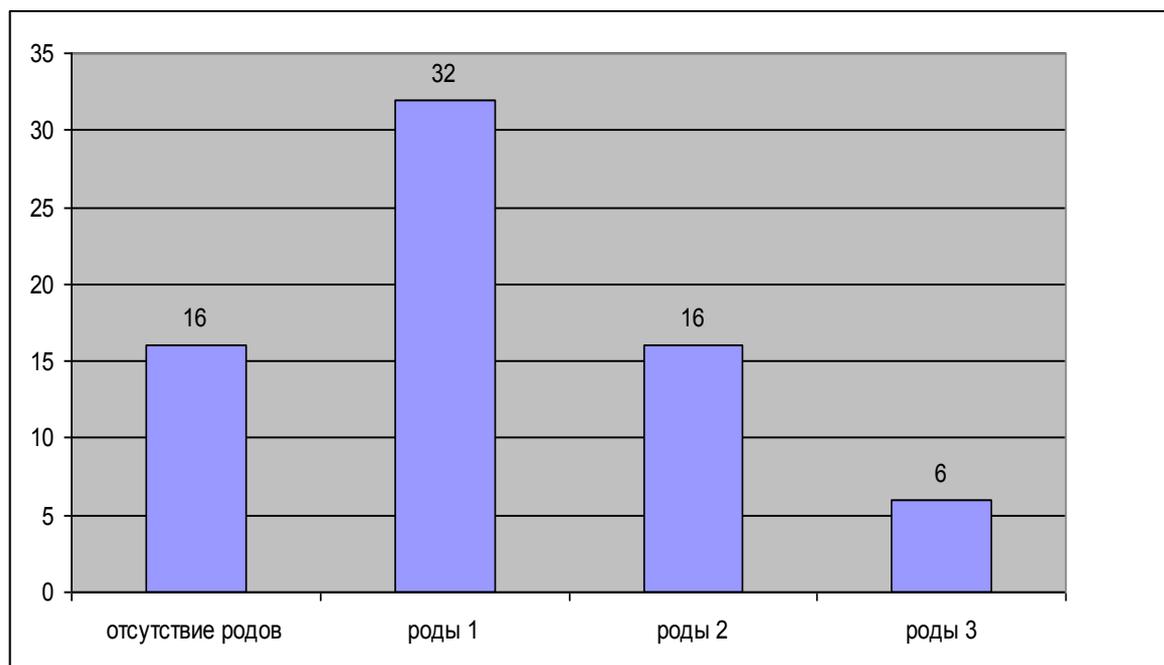


Рисунок 5. Количество родов у больных раком фаллопиевой трубы (n=70)

Менструальная функция была сохранена у 11 (16%) пациенток на момент постановки диагноза, в периоде постменопаузы была 54 (77%) женщина, в перименопаузальном периоде – 5 пациенток (7%), эти данные проиллюстрированы на рисунке 6. Средний возраст постменопаузы составил 9,4 лет.

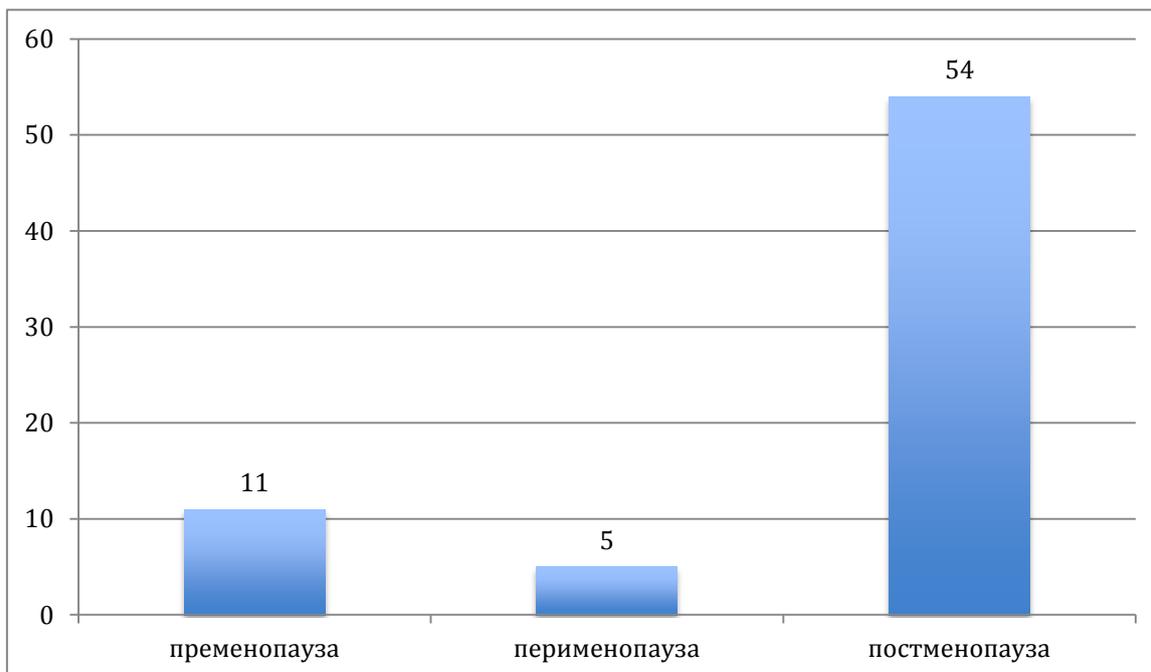


Рисунок 6. Менструальная функция больных раком маточных труб (n=70)

Из **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/м² (варьируя от 20,17 кг/м² до 39,05 кг/м²), что относится к избыточной массой 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.

Клинический случай 1

Пациентка Л, 51 года в сентябре 1997 года обратилась в женскую консультацию по месту жительства с жалобами на нарушение менструального цикла и обильные слизистые выделения из половых путей в течение 6 месяцев. По результатам УЗИ малого таза выявлено бугристое образование левых придатков 63x42 мм, солидного строения. Пациентка направлена в НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова с диагнозом опухоль левого яичника. Из анамнеза: месячные с 13 лет, регулярные, до последнего полугодия, половая жизнь с 23 лет, беременностей-7, роды-1, аборт-6 При гинекологическом осмотре: матка не увеличена, слева от матки, интимно с ней пальпируется плотное бугристое образование диаметром около 7см. Госпитализирована в онкогинекологическое отделение 21 сентября 1997г в плановом порядке для хирургического лечения с диагнозом опухоль яичника. 03 октября 1997 выполнена лапаротомия, экстирпация матки с придатками, оментэктомия. Макроскопически – матка, правые придатки не увеличены, левая маточная труба увеличена до 6см в диаметре, отечна, гиперемирована, спаяна с задней поверхностью матки. На разрезе – опухоль левой трубы солидного строения, ткань яичника белесоватая, с мелкими фолликулами. Микроскопически – низкодифференцированная аденокарцинома левой маточной трубы с метастазами в оба яичника, эндометрий переходного типа, большой сальник без метастазов опухоли, Ki67-40, ER-7, PR-5. Диагноз Рак фаллопиевой трубы IIА стадии, T2aNxM0G3. После хирургического лечения получила 6 курсов химиотерапии по схеме CAP. Ремиссия 11 лет.

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.

Клинический случай 2

Пациентка О., 54 лет в сентябре 1976 года направлена в НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова с подозрением на рак эндометрия. Из анамнеза: через 1,5 года постменопаузы (в 1974 году) появились кровянистые выделения из влагалища, в течение 1,5 лет трижды выполнялось отдельное диагностическое выскабливание полости матки, патологии выявлено не было. В НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова выполнена аспирация эндометрия, цитологическое исследование от 11.10.1976 – среди форменных элементов крови и обрывков эндометрия встречаются комплексы железистых клеток с резкой вакуолизацией цитоплазмы, образующие комплексы, напоминающие сосочковые структуры, подобные структуры могут наблюдаться при раке трубы или яичника. Цитологическое исследование шейки матки (04.11.1976) – встречаются группы и комплексы клеток с дистрофическими изменениями, подозрительные на опухолевые. Из гинекологического анамнеза: месячные с 11 лет, регулярные, половая жизнь с 17 лет, хронический аднексит с 22 лет, менопауза с 51 года, беременность – 1, закончившаяся родами. Операция в объеме лапаротомия, экстирпация матки с придатками, оментэктомия выполнена 09.11.1976. Макроскопически (рис.7): матка не увеличена, полость – гладкая, левая труба превращена в ретортообразную опухоль 1,0x4,5x5,0см, без прорастания серозной оболочки, на разрезе множественные опухолевые разрастания типа «цветной капусты». Левый яичник, правые придатки визуально не изменены. Микроскопически – низкодифференцированный железисто-папиллярный рак, прорастающий в отдельных участках серозную оболочку, левый яичник с очаговой гиперплазией стромы, белые тела, правый яичник – белые тела,

правая труба – гидросальпинкс, эндометрий атрофичен. Диагноз Рак фаллопиевой трубы IC стадии T1cNxM0G3.

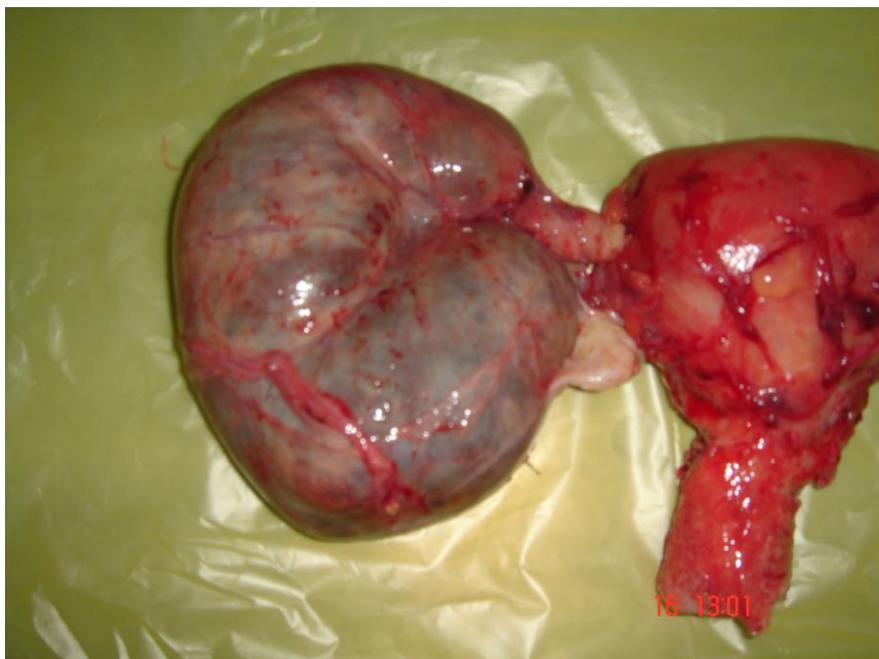


Рисунок 7. Макропрепарат рака фаллопиевой трубы, пациентки О., с диагнозом: Рак фаллопиевой трубы IC стадии T1cNxM0G3

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.

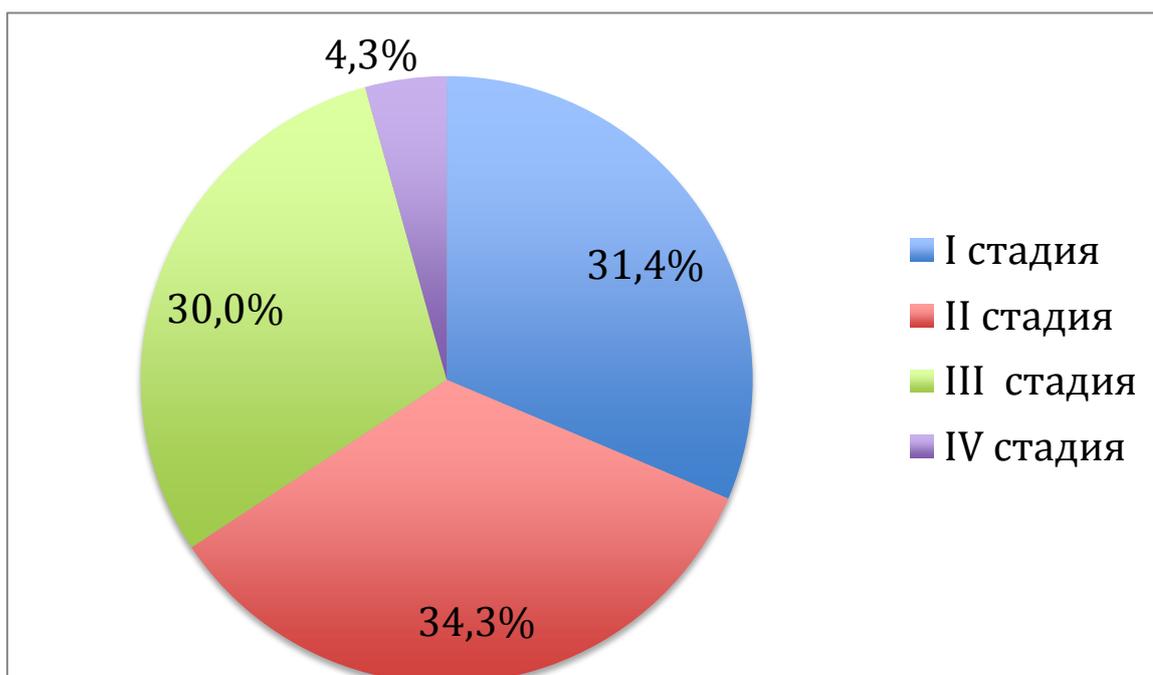


Рисунок 8. Распределение больных раком маточных труб в зависимости от клинической стадии заболевания (n=70)

Распределение по клиническим стадиям заболевания показано на рисунке 8. 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 имели IV стадию заболевания. У двух из них имелся метастаз под уретрой, у одной – метастаз в шейный лимфатический узел.

Клинический случай 3.

Пациентка Я., 68 лет, обратилась в больницу по месту жительства с жалобами на наличие округлого, безболезненного новообразования в левой надключичной области, также пациентку беспокоили периодические боли внизу живота. При осмотре: в левой надключичной области – плотное, округлое, безболезненное образование, размерами около 2 см, при гинекологическом осмотре: матка, левые придатки не увеличены, справа от матки, интимно с ней пальпировалось плотно-эластичное образование размерами около 5см, без инфильтрации параметриев.. Была

выполнена пункция увеличенного надключичного лимфатического узла. Цитологически: среди лимфоцитов клетки железистого рака.

Из анамнеза: месячные с 18 лет, регулярные через 21 день, по 3-5 дней, безболезненные, умеренные, половая жизнь с 24 лет, беременностей: 8, родов: 3, аборт: 6.

Пациентке выполнена лапаротомия, экстирпация матки с придатками, оментэктомия. Интраоперационно обнаружено: правая труба увеличена до 5см, участками солидного строения отечна, сращена с поверхностью матки, под ней находится неувеличенный яичник «белесоватого» цвета. Гистологически: низкодифференцированная аденокарцинома правой маточной трубы, прорастающая ее стенку, не прорастающая в яичник, без метастазов в большой сальник, в яичниках – белые тела, эндометрий атрофичен. В дальнейшем получила 6 курсов химиотерапии.

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.15).

При сравнении **степени злокачественности опухоли** самую большую группу составили аденокарциномы высокой степени злокачественности - 54 случая (77%), (рис.9), средний возраст в этой группе был $56,35 \pm 1,55$ 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), IV стадия – 6% (n=3), метастазы в регионарные лимфоузлы у пациенток с высокой степенью гистологической злокачественности обнаруживались в 56% случаев, рис.10.

Таблица 15.

Распределение больных карциномой маточной трубы и карциномой яичника по стадиям заболевания

гистотип стадия	Карцинома маточ- ной трубы (n=70)	Карцинома яич- ника (n=96)	р
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

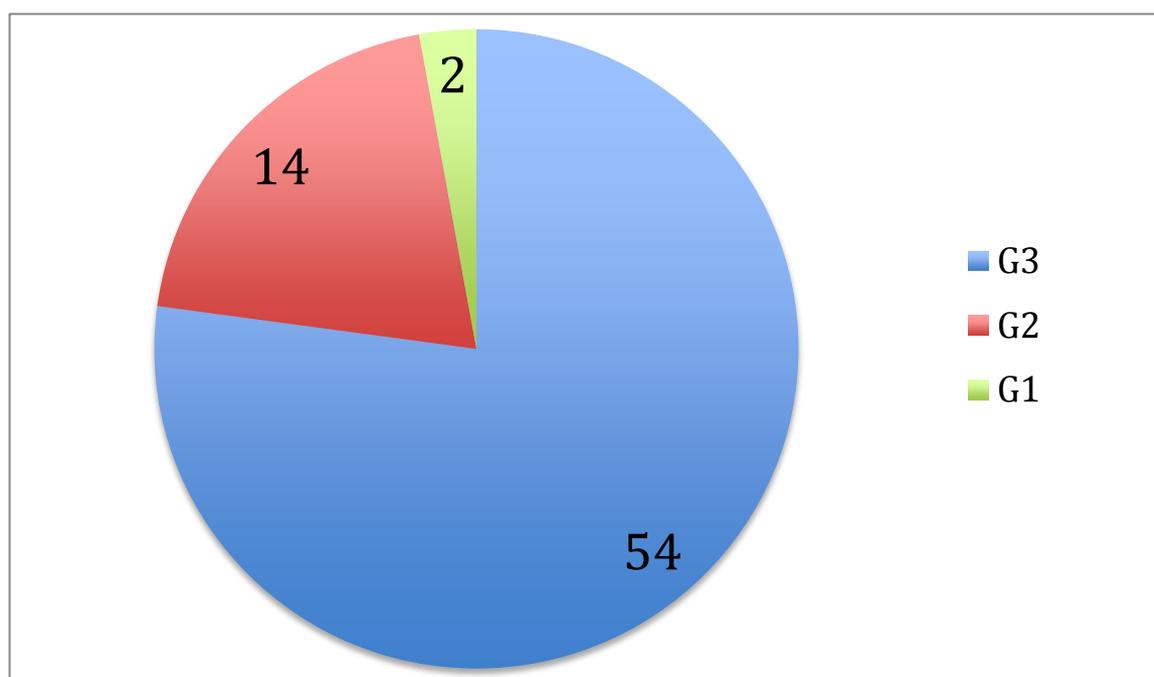


Рисунок 9. Распределение больных раком маточных труб в зависимости от степени гистологической злокачественности (grade)/степени дифференцировки опухоли (n=70)

Во второй по частоте группе аденокарцином умеренной степени злокачественности (n=14, 20%) средний возраст составил 54,64±1,96 лет. Распределение по клиническим стадиям в этой группе было следую-

щим: в I стадии – 29% (n=4), II стадия – 42% (n=6), III стадия – 29% (n=4), рис.11.

Намного реже встречались аденокарциномы низкой степени злокачественности: их число составило 2 (3%). В обоих случаях опухоли были ограничены маточной трубой и являлись «находкой» во время операций по поводу миомы матки и хронического аднексита у 33-летней женщины в одном случае и по поводу кисты яичника больших размеров, выявленной в постменопаузе у 65-летней женщины с болевым синдромом в другом случае.

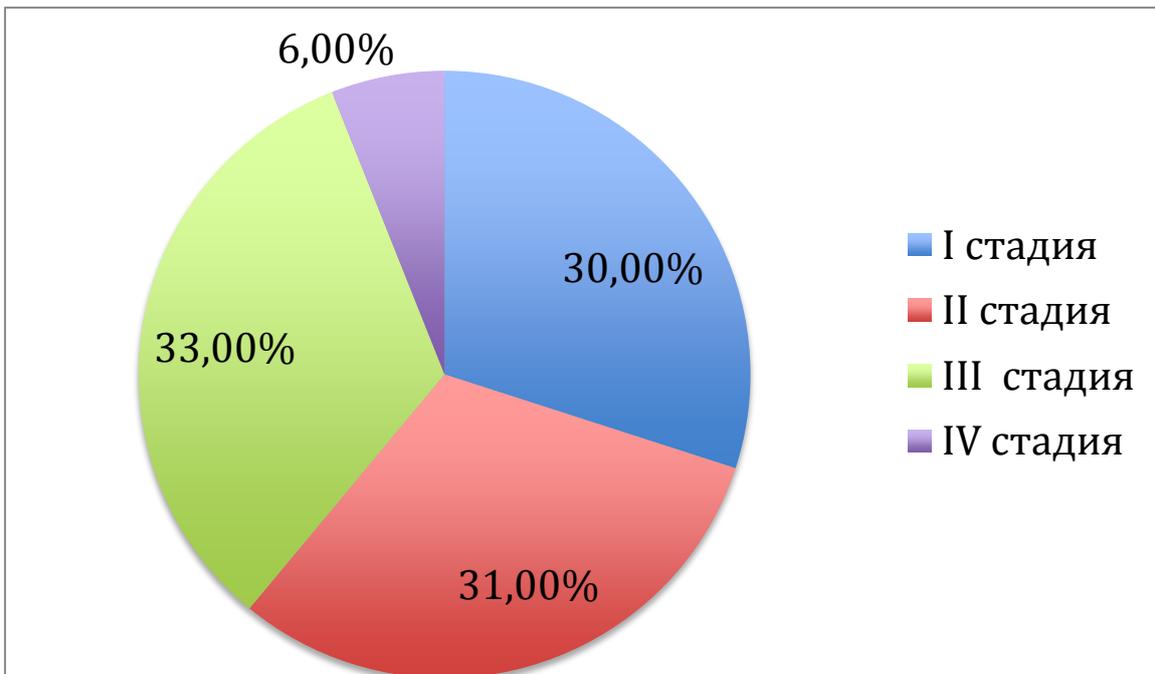


Рисунок 10. Распределение больных раком маточных труб высокой степени злокачественности в зависимости от клинической стадии заболевания (n=54)

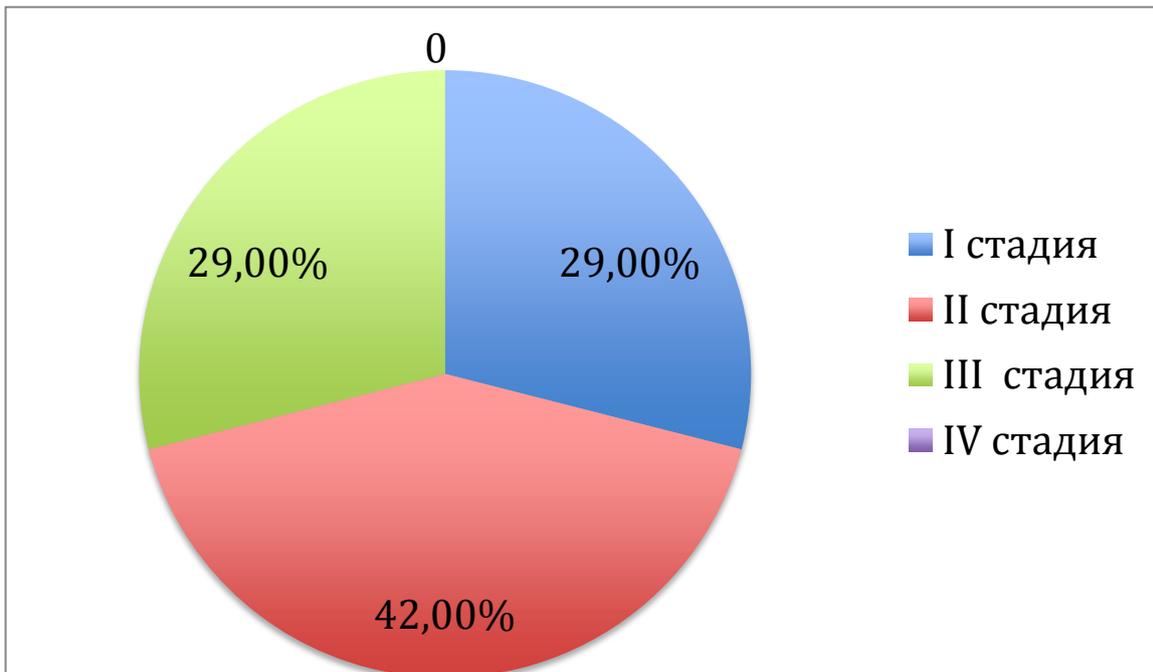


Рисунок 11. Распределение больных раком маточных труб умеренной степени злокачественности в зависимости от клинической стадии заболевания (n=14)

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 $p>0.05$).

Состояние эндометрия преимущественно (n=41) было представлено атрофичным эндометрием, в оставшихся 29 случаях это был либо секреторный (n=3), либо пролиферативный (n=11), либо гиперплазированный (n=8), либо переходного типа (n=7) эндометрий.

Из 70 случаев, в 32 (45,7%) наблюдались внутривентральные 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 внутривентриальные 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.16, рис.12).

Таблица 16.
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%)

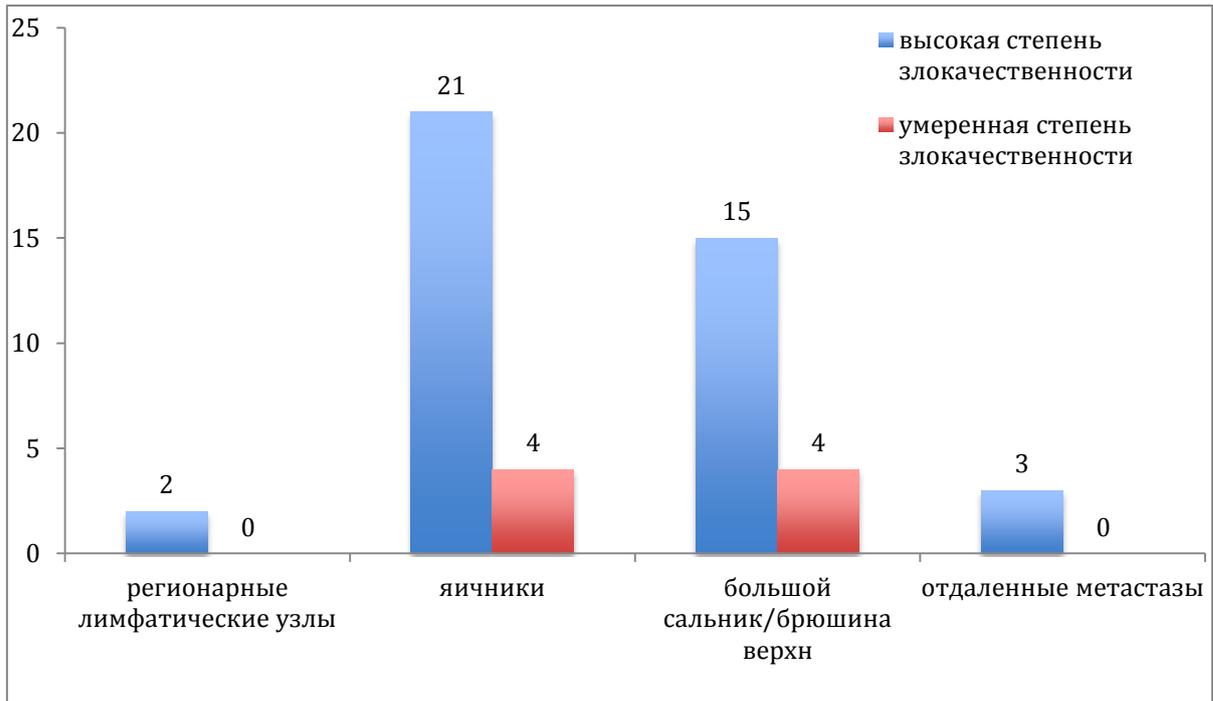


Рисунок 12. Метастазирование рака маточной трубы в зависимости от степени гистологической злокачественности (n=70)

Таким образом, средний возраст больных раком маточной трубы составил 55 лет, варьируя от 21 до 73 лет. Опухоль манифестирует преимущественно в постменопаузе (в среднем 9,4 лет постменопаузы). Для заболевания характерна специфическая клиническая картина: боли в животе (66%), кровянистые либо серозные выделения из половых путей (43%), наличие пальпируемого образования или асцит встречались в 79%). При этом сочетание симптомов в виде триады наблюдалось в 17%, совокупность двух признаков 73%, однако, предоперационно диагноз рака маточной трубы затруднен ввиду того, что сходные симптомы могут быть при хроническом аднексите, опухолях яичника, как доброкачественных, так и, хотя и реже, при злокачественных, при новообразованиях полости матки, поэтому диагноз не был установлен ни в одном случае предоперационно. В анамнезе у пациенток часто встречался хронический аднексит (19%) и бесплодие (17%).

Опухоль преимущественно диагностируется в I/II стадиях заболевания, в отличие о рака яичника (65,7% и 41,6% соответственно, $p < 0,05$).

Для опухоли характерен перитонеальный путь распространения: из 70

случаев, в 32 (45,7%) наблюдались внутривентрикулярные метастазы, из них 13 (18,6%) были ограничены только малым тазом, а 19 (27,1%) имели распространение в брюшной полости (большой сальник, брюшина), в ряде случаев, минуя диссеминацию в малом тазу (n=7). В этих 7 из 19 (36,8%) случаях третьей стадии опухолевого процесса с поражением большого сальника, либо брюшины верхнего этажа брюшной полости не отмечено поражения яичников и контрлатеральной маточной трубы. В остальных 12 случаях были изменения в яичниках: микрометастазы (n=2), опухолевые эмболы (n=1), метастазы опухоли (n=7), прорастание опухоли (n=2).

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 опухоль была представлена низкодифференцированным раком и была ограничена только маточной трубой, без интраперитонеального распространения.

Большинство опухолей карцином маточной трубы представлены низкодифференцированными формами (54 случая, 77%).

Опухоль преимущественно представлена серозным раком (лишь в одном случае - эндометриоидным). Самую большую группу составили аденокарциномы высокой степени злокачественности - 77%, вторая по частоте встречаемости – аденокарциномы умеренной степени злокачественности – 20% и только у двух пациенток была опухоль низкой степени злокачественности.

3.2 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 74,2% (23 случая), рецепторы прогестерона в 45,2% (14 случаев). Распределение рецепторных фенотипов было следующим: в 12 (38,7%) случаях зафиксирован положительный рецепторный статус (ER+PR+), в 11 (35,5%) случаях положительными были только рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона не выявлялись (ER+PR-), в 2 (6,5%) случаях выявлены рецепторы прогестерона, без рецепторов эстрогенов (ER-PR+), и в 6 случаях (19,4%) был определен негативный рецепторный фенотип (ER-PR-), табл.17.

Таблица 17.

Распределение рецепторного фенотипа в карциномах 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

Из рисунка 13 следует, что в 19,4% случаев рецепторный статус был негативным по двум рецепторам, а в 80,6% случаев положительным по обоим или по одному из рецепторов, таким образом, по нашим данным карциномы маточных труб в большей части случаев являются позитивными к рецепторам стероидных гормонов (рис. 14-18).

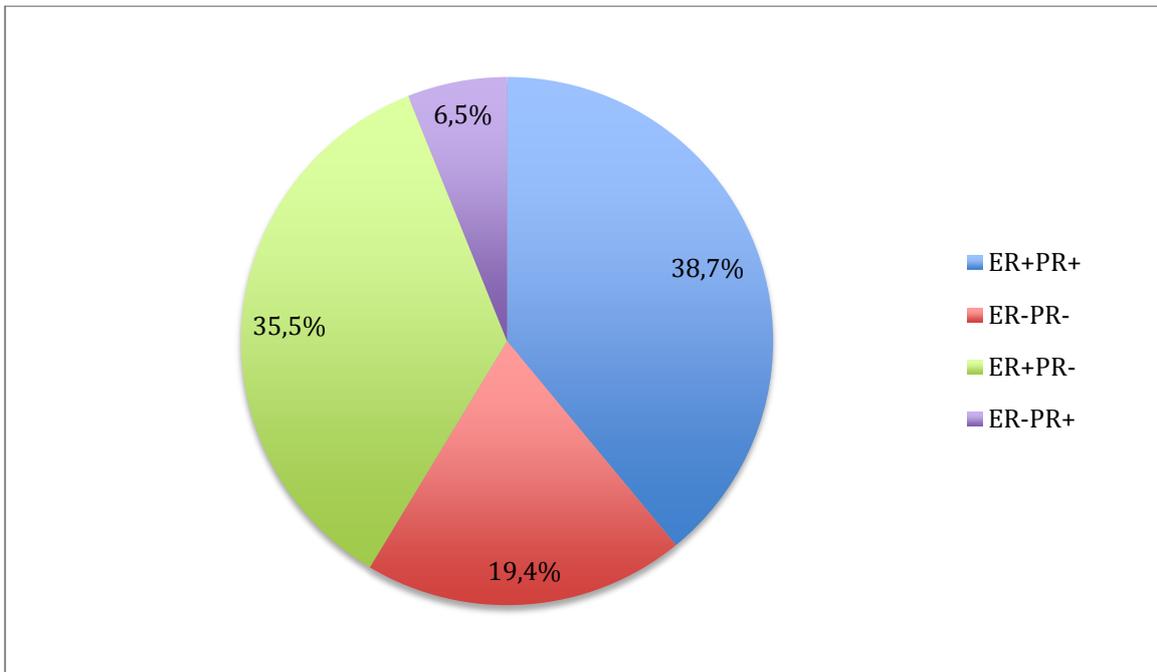


Рисунок 13. Распределение рецепторного статуса больных раком фаллопиевой трубы (n=31)

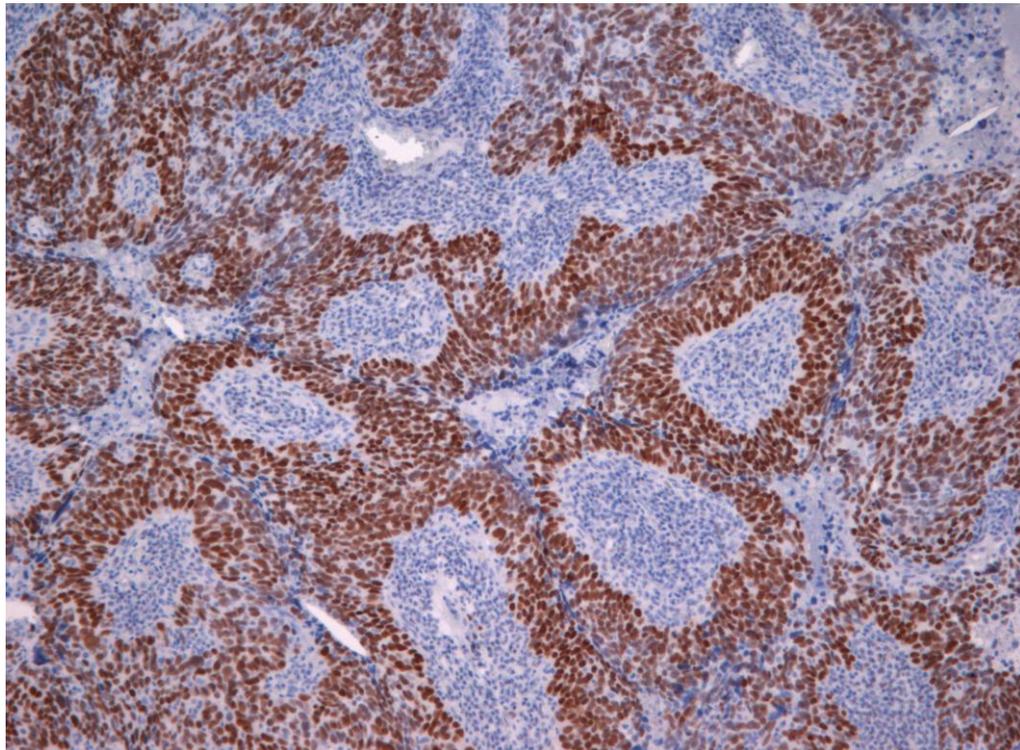


Рисунок 14. Положительная экспрессия рецепторов эстрогена в карциноме маточной трубы 4+3=7 баллов по Allred D.C. Ув. x 100,0

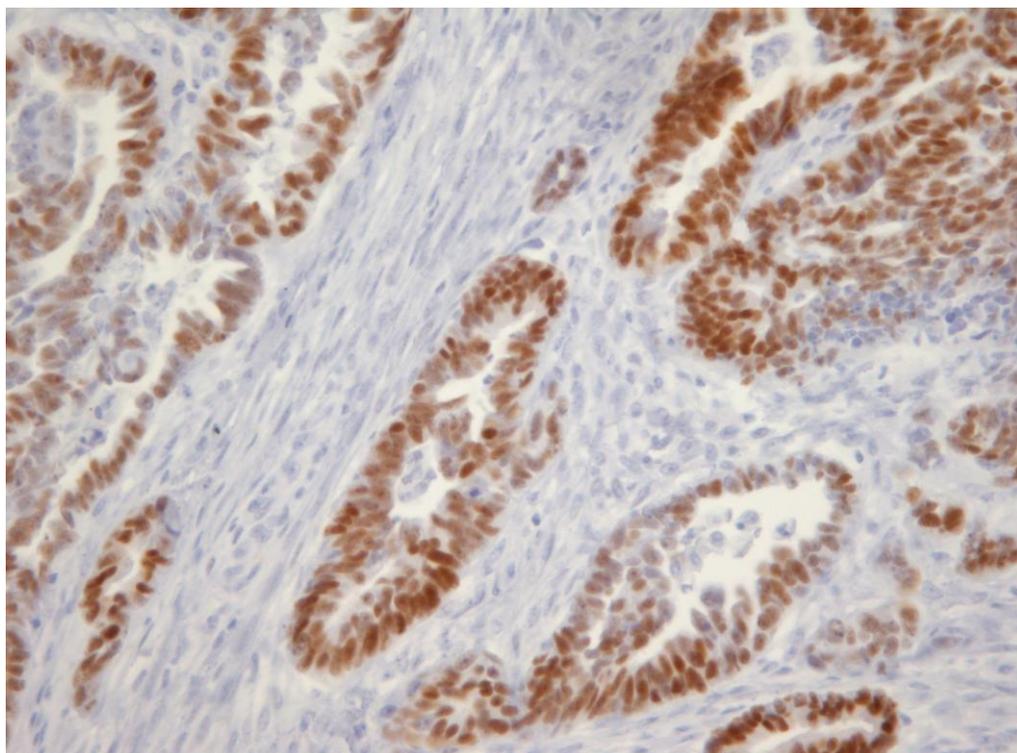


Рисунок 15. Выраженная экспрессия рецепторов эстрогена в опухоли карциномы маточной трубы и отсутствие ее в строме (4+3=7 баллов по Allred D.C.) Ув. x 400,0

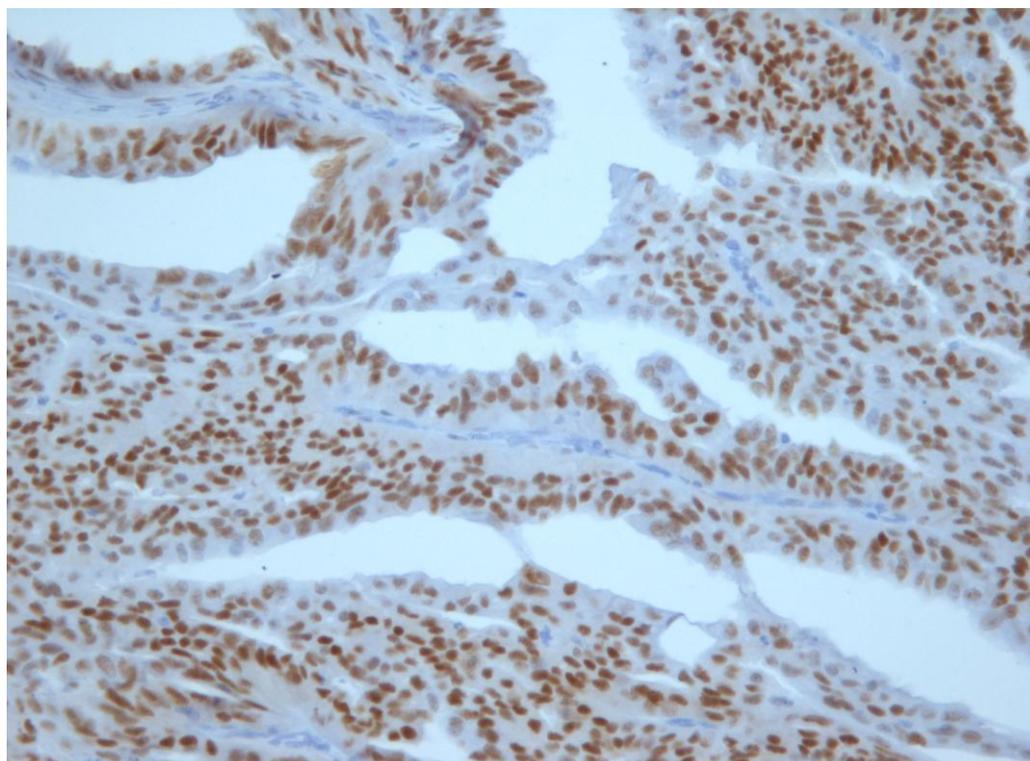


Рисунок 16. Выраженная экспрессия рецепторов эстрогена как в опухоли карциномы маточной трубы, так и в строме (4+3=7 баллов по Allred D.C.) Ув. x 100,0

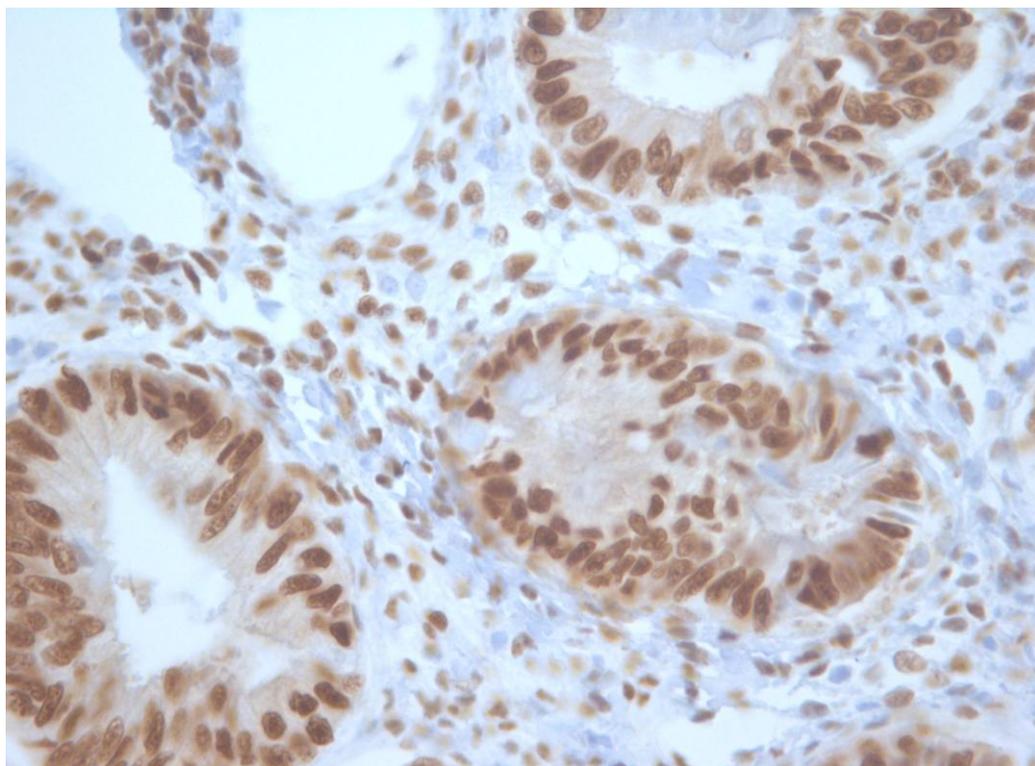


Рисунок 17. Положительная экспрессия рецепторов прогестерона в карциноме маточной трубы 4+3=7 баллов по Allred D.C. Ув. x 400,0.

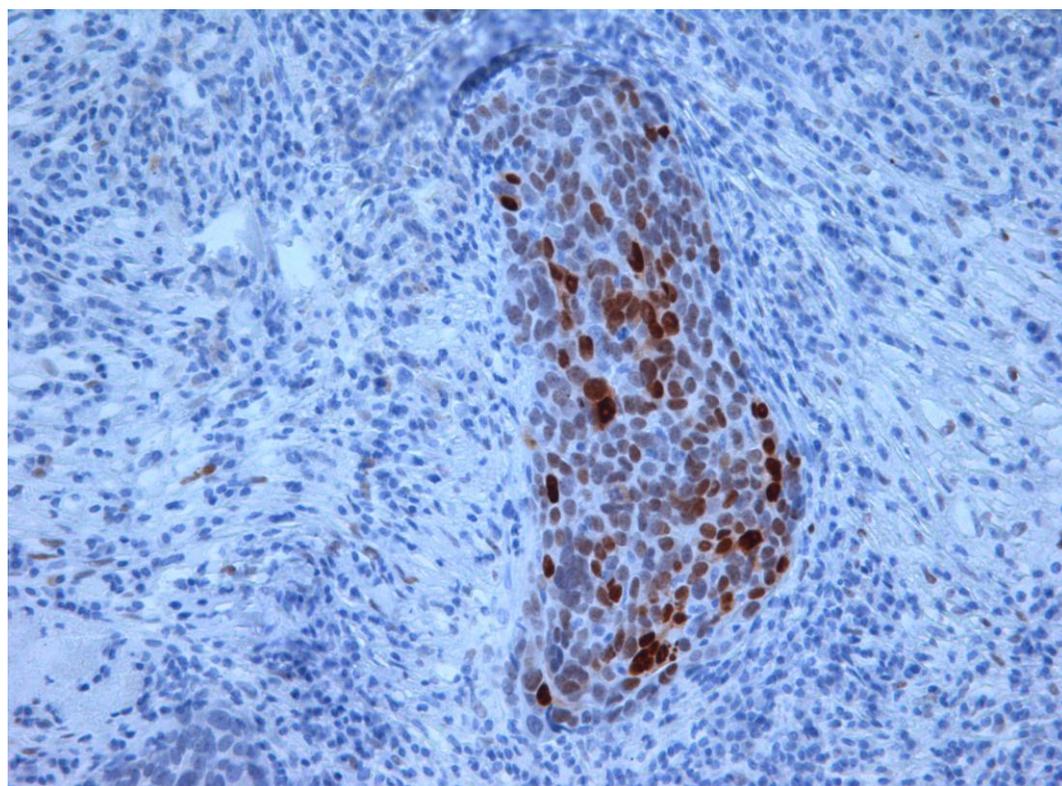


Рисунок 18. Низкая экспрессия рецепторов прогестерона в карциноме маточной трубы 1-3 баллов по Allred D.C. Ув. x 100,0.

Рецепторный статус и возраст больных

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, статистически значимых различий и влияния возраста на рецепторный статус опухоли не обнаружено (рис.19).

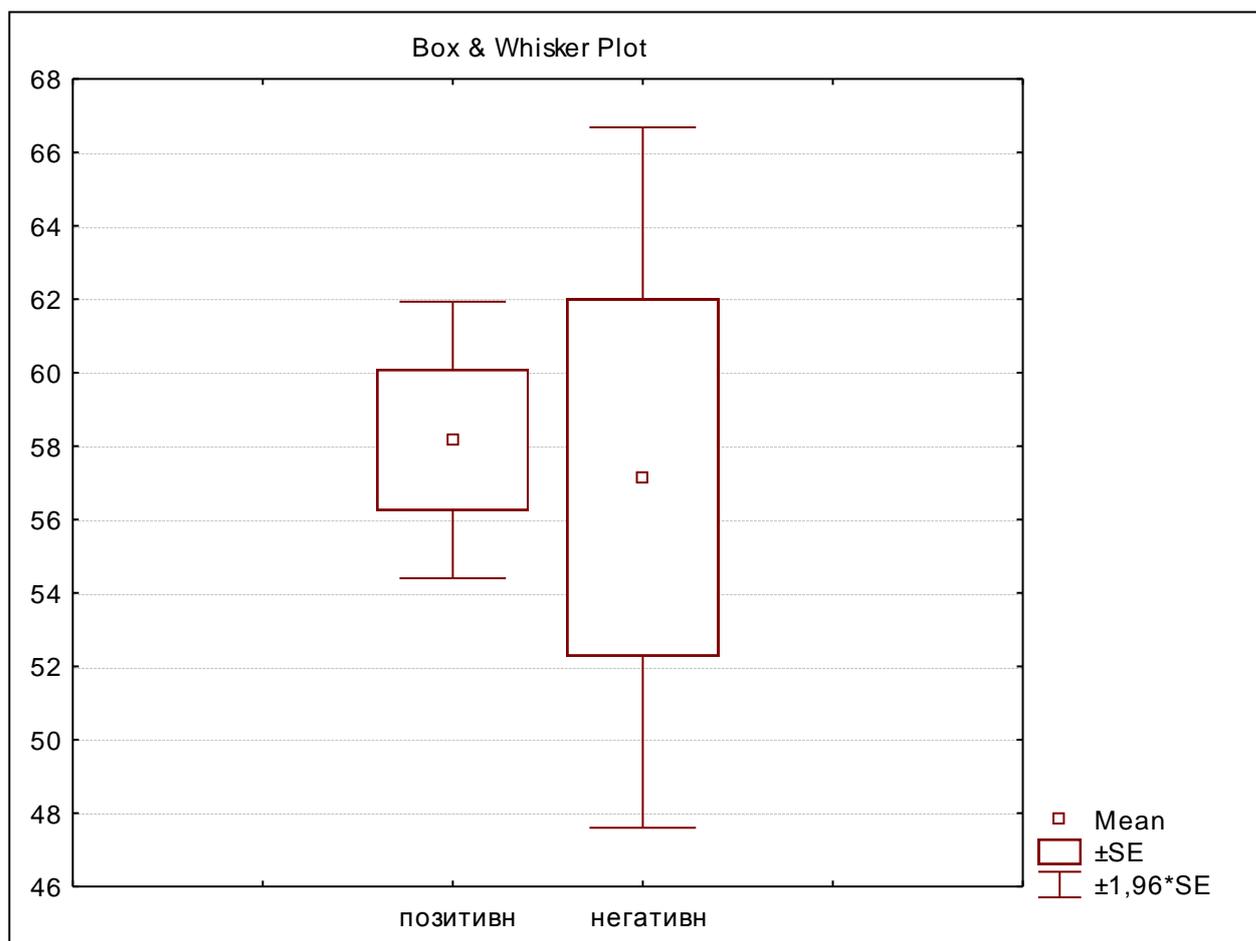


Рисунок 19. Рецепторный статус больных раком фаллопиевой трубы в зависимости от возраста

Рецепторный статус и степень злокачественности опухоли

В группе с позитивным рецепторным статусом (ER+PR+, ER+PR-, ER-PR+) распределение гистологической степени злокачественности было следующим: умеренной степени злокачественности (Grade 2) – 20% (n=5), высокой степени злокачественности (Grade 3) – 80% (n=20) случаев.

Из группы пациенток с негативным рецепторным статусом (ER-,PR-) в четырех случаях опухоли были высокой степени злокачественности (Grade3), в двух случаях карцинома была представлена опухолью низкой степени злокачественности (Grade 1), рис.20.

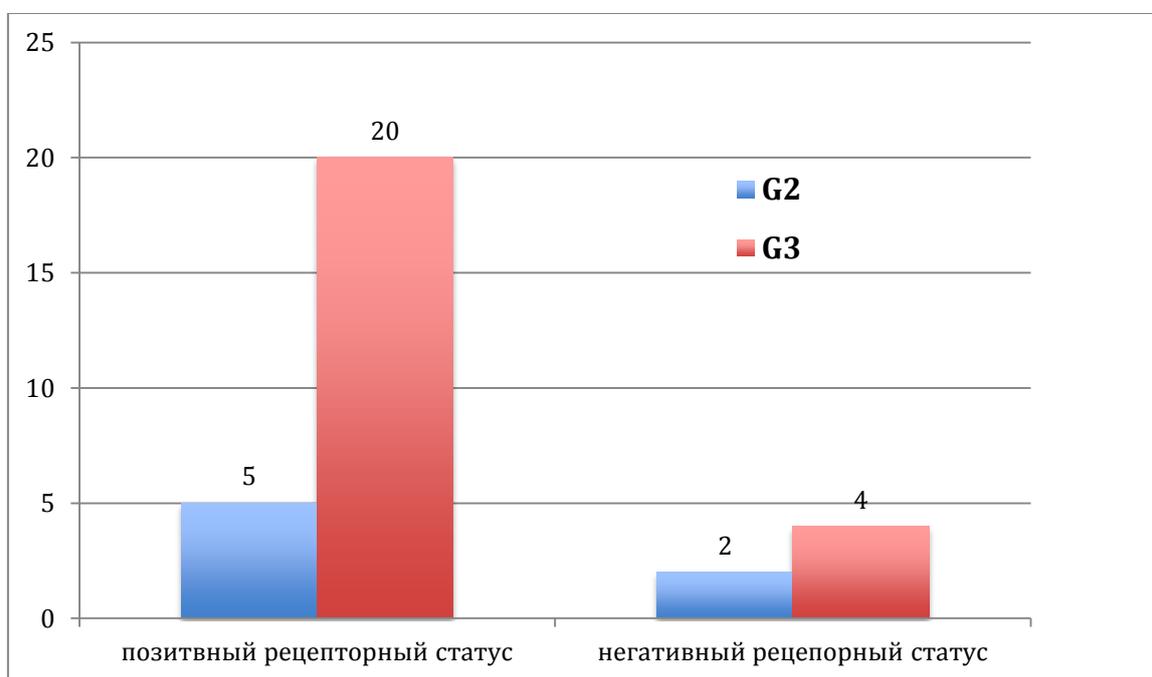


Рисунок 20. Степень гистологической злокачественности в зависимости от рецепторного фенотипа больных раком маточной трубы

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 (рис.21).

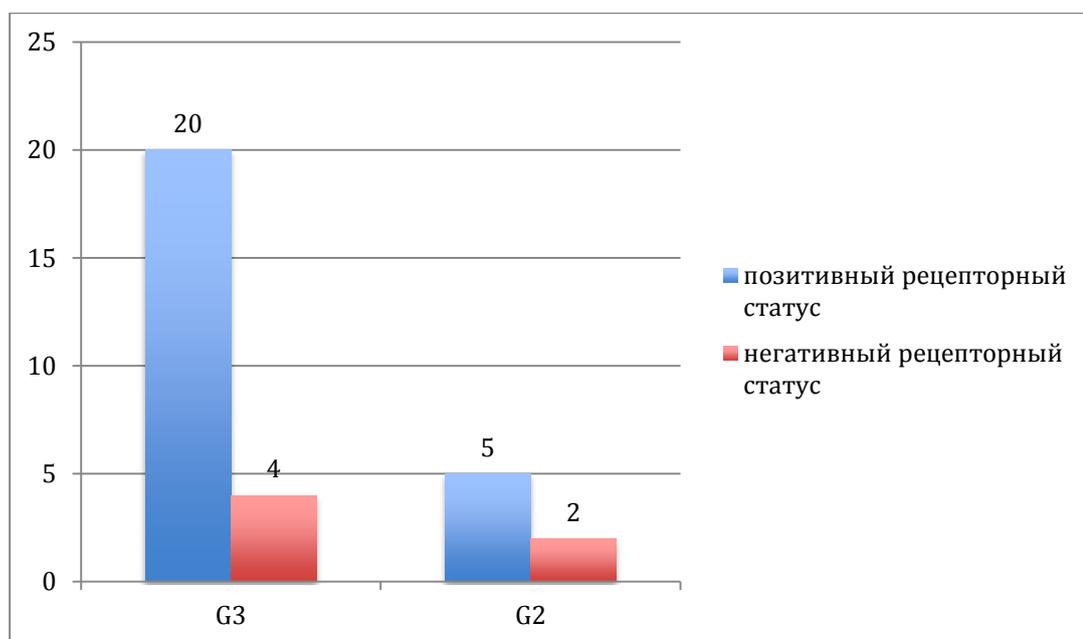


Рисунок 21. Рецепторный фенотип больных раком маточной трубы в зависимости от степени злокачественности опухоли.

Рецепторный статус и клиническая стадия заболевания

В группе с положительным рецепторным статусом I клиническая стадия была в 9 случаях, II клиническая стадия – в 7 случаях, III клиническая стадия – в 9 случаях. При третьей стадией распространенность в двух случаях была обусловлена метастазами в регионарные лимфатические узлы. Эти данные проиллюстрированы в диаграмме (рис.22).

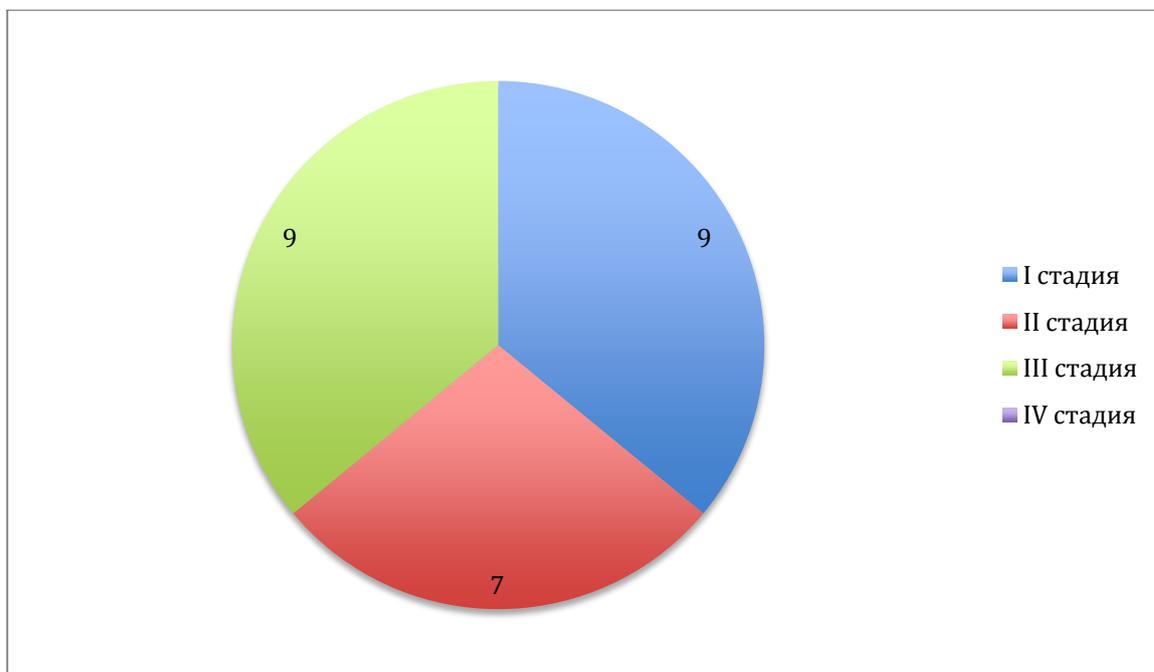


Рисунок 22. Распределение по стадиям больных раком фаллопиевой трубы с позитивным рецепторным статусом

В группе с негативным рецепторным статусом одна больная имела I клиническую стадию, три пациентки – II стадию, одна пациентка – III стадию заболевания.

HER2 статус рака 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-), (рис.23, 24).

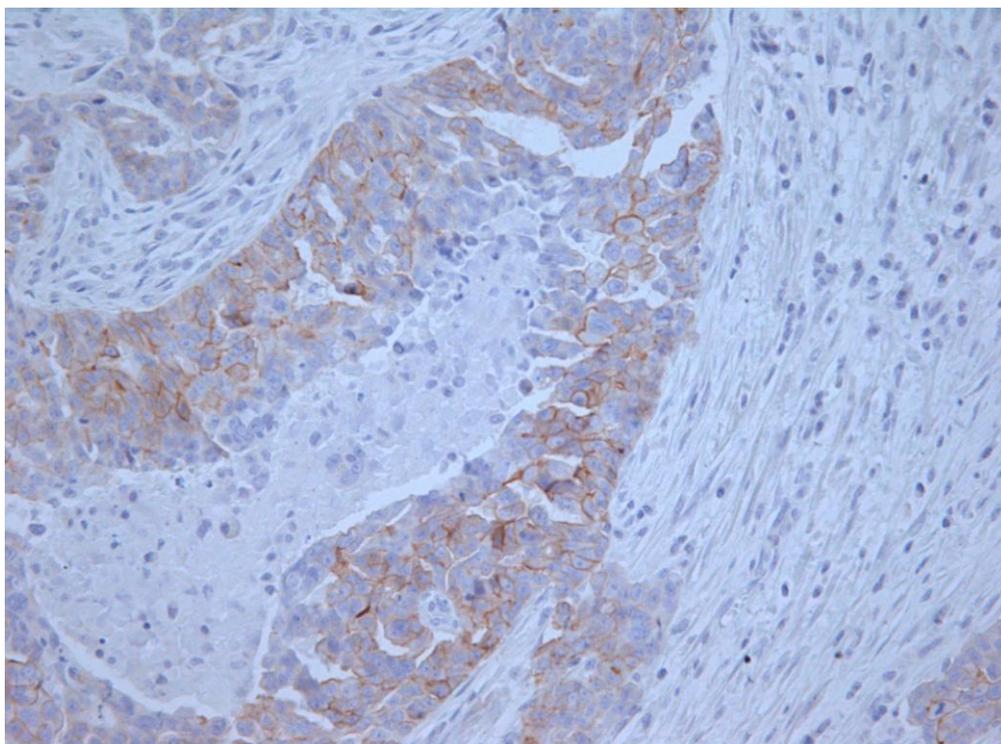


Рисунок 23. Низкая экспрессия онкобелка HER2/neu только в опухоли рака фаллопиевой трубы(1+ по HERCETEST).. Ув. x 400,0

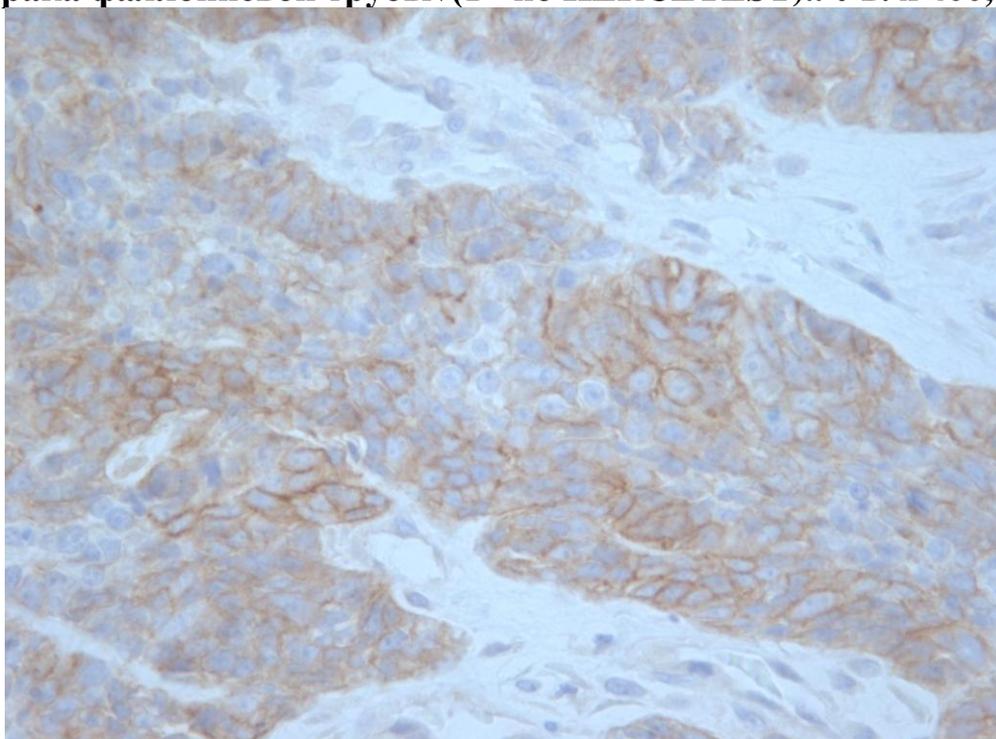


Рисунок 24. Умеренная экспрессия онкобелка HER2/neu со слабопозитивной окраской (2+ по HERCETEST). Ув. X 400,0

Пролиферативная активность (Ki67)

Распределение индекса пролиферативной активности Ki 67 имело следующий характер: средняя индекса составила 58,03%±4,08, медиана соста-

вила 60%, показатели индекса пролиферации варьировали от 15% до 95% (рис.25).

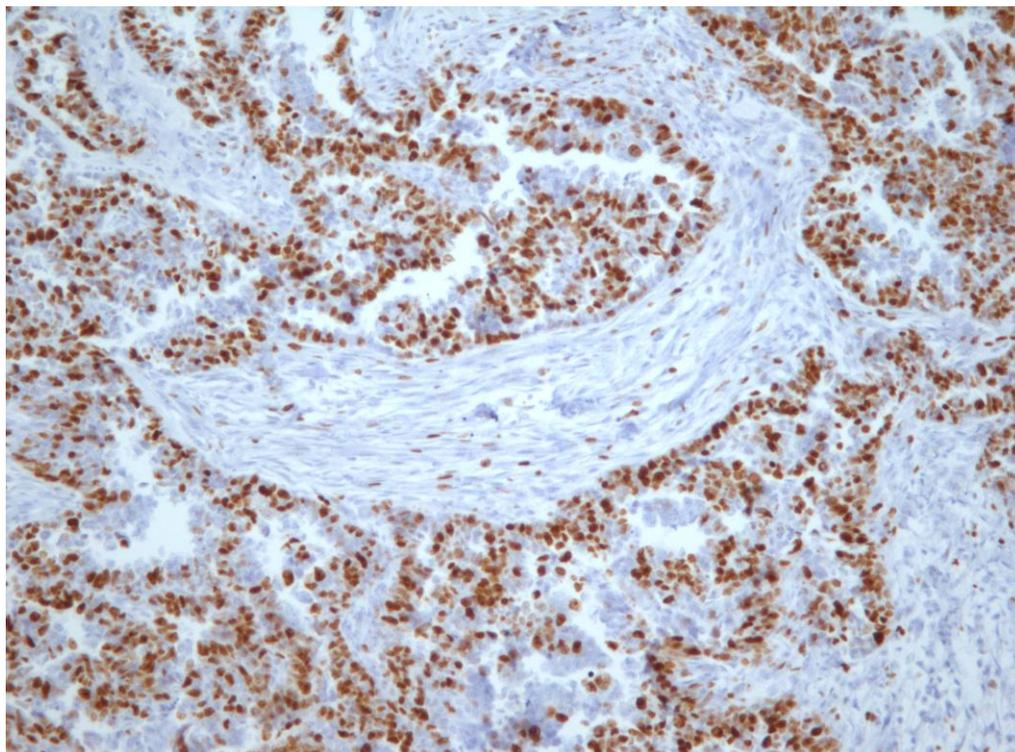


Рисунок 25. Большое количество пролиферирующих клеток, индекс Ki67 90% Ув. x 100,0

Пролиферативная активность и возраст больных

Нам не удалось обнаружить различий в показателях пролиферативной активности в зависимости от возраста пациенток. Возраст пациенток не имел достоверной разницы в зависимости от показателей Ki67 (выше или ниже медианы 60%) и составлял 58,14 для пациенток с высоким уровнем пролиферативной активности и 57,76 для пациенток с низким уровнем Ki67 (рис.26).

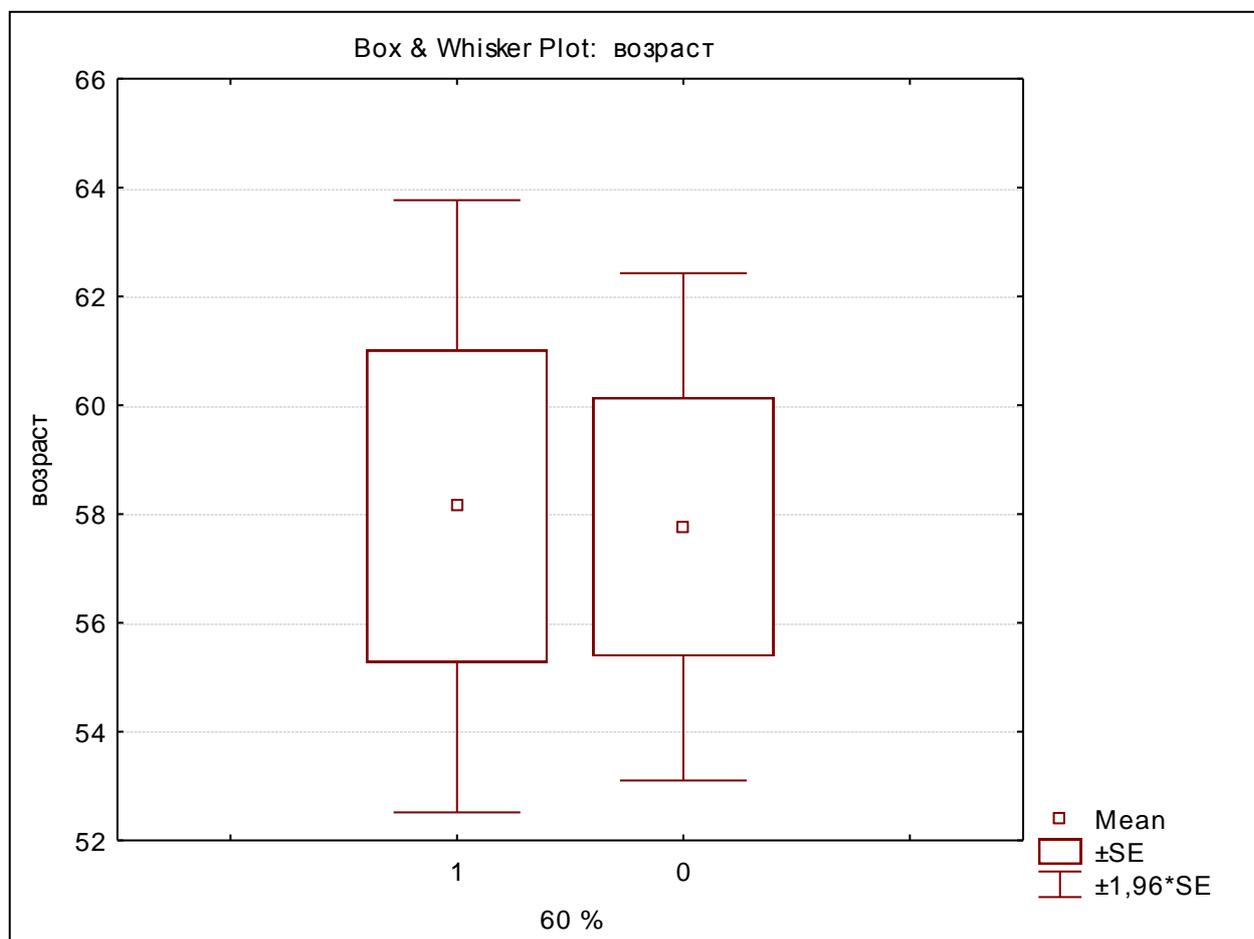


Рисунок 26. Распределение индекса пролиферативной активности в зависимости от возраста пациенток

Пролиферативная активность и степень злокачественности опухоли

Значения индекса пролиферации в опухолях высокой степени злокачественности составили $58,3 \pm 5,26$, в опухолях умеренной степени злокачественности – $56,3 \pm 7,01$ (рис.27).

Ввиду небольшого числа наблюдений и крупного диапазона полученных данных нам не удалось подтвердить обнаруженную разницу в показателях пролиферативной активности по Ki67 в зависимости от степени гистологической злокачественности, $p > 0,05$ (рис.27).

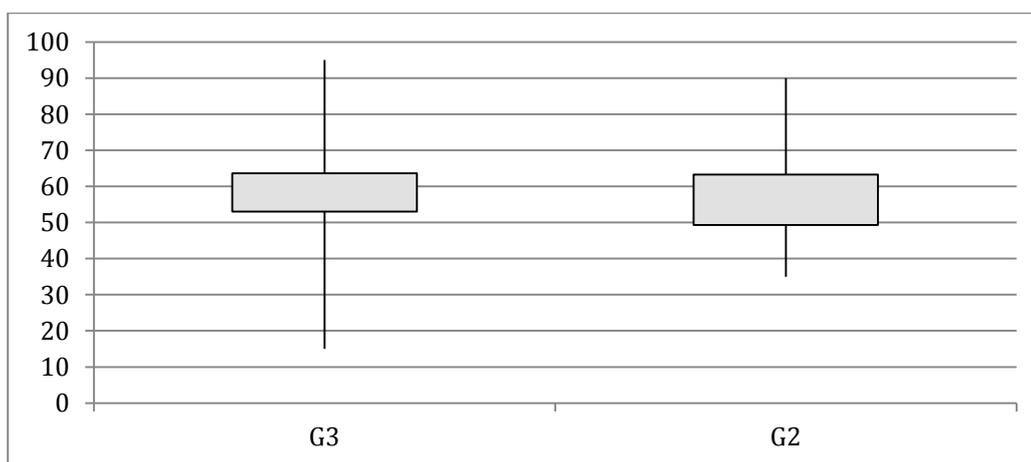


Рисунок 27. Распределение индекса пролиферативной активности Ki67 в зависимости от степени злокачественности опухоли

Пролиферативная активность и распространенность заболевания

Средний показатель индекса Ki 67 в I клинической стадии – $64,0\% \pm 7,9\%$, во II клинической стадии показатели пролиферативной активности составили $58,8\% \pm 3,3\%$, в III клинической стадии составил $51,2\% \pm 6,4\%$. Эти данные представлены на рисунке 28.

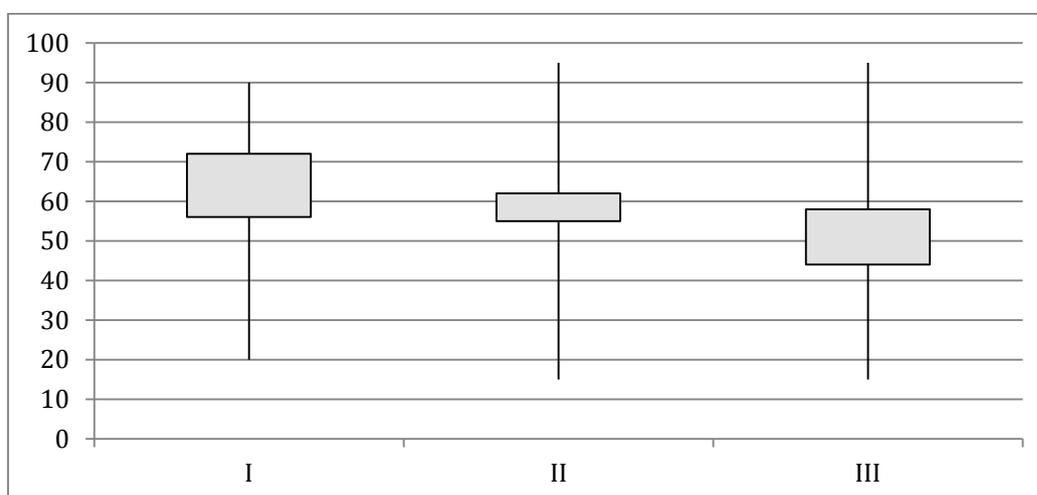


Рисунок 28. Распределение индекса пролиферативной активности Ki67 в зависимости от клинической стадии заболевания

Пролиферативная активность и наличие метастазов рака маточной трубы

Показатель пролиферативной активности в группе больных раком маточной трубы с метастазами составил $30,3 \pm 6,5\%$, что статистически досто-

верно ниже аналогичного показателя среди пациенток без метастазов ($57,6 \pm 5,41\%$), $p=0,003$, рис. 29.

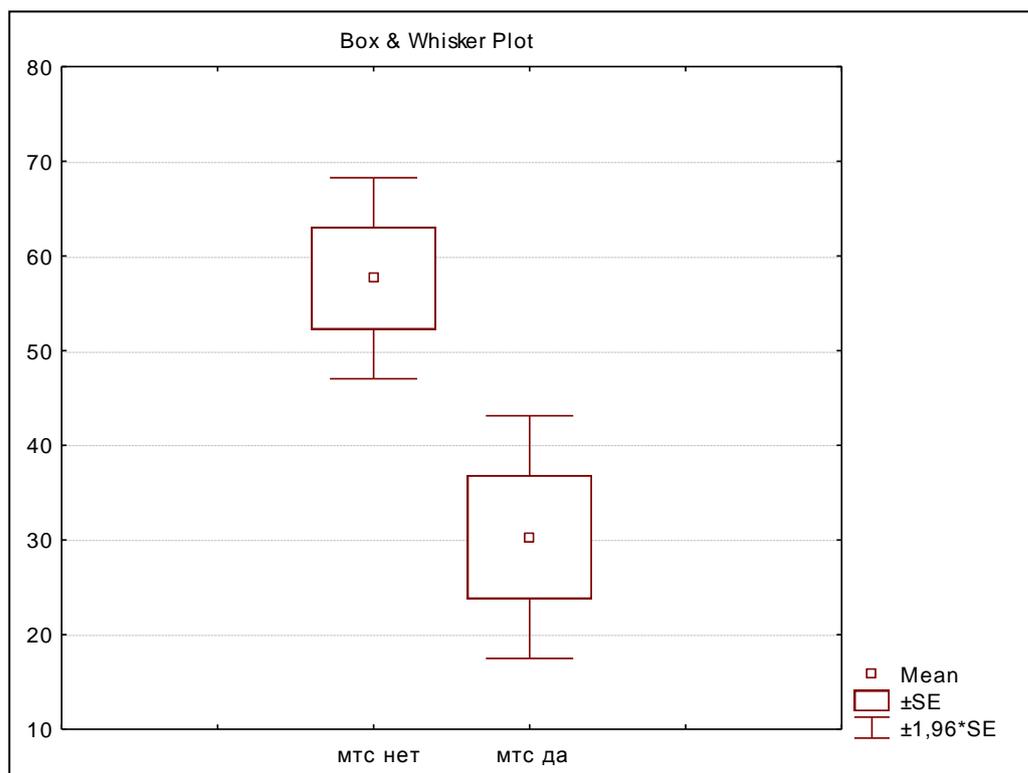


Рисунок 29. Распределение индекса пролиферативной активности Ki67 в зависимости от наличия или отсутствия метастазов

Уровень пролиферативной активности в опухолях до обнаружения метастазов оказался достоверно выше, чем в опухолях в распространенной стадии.

Пролиферативная активность и рецепторный статус опухоли

Средний уровень Ki67 составил $58,03\% \pm 4,08\%$.

Нам не удалось выявить закономерностей между уровнем пролиферации и рецепторным статусом рака маточных труб. Во всех четырех группах мы не наблюдали статистически значимой разницы между уровнем Ki 67 и наличием или отсутствием стероидных гормонов.

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 опре-

делялись, а были позитивны только рецепторы прогестерона (ER-PR+) 62,5%±27,5%, в группе с негативным рецепторным статусом (ER-PR-) – 60%±10,4%. Эти данные проиллюстрированы на рисунке 30.

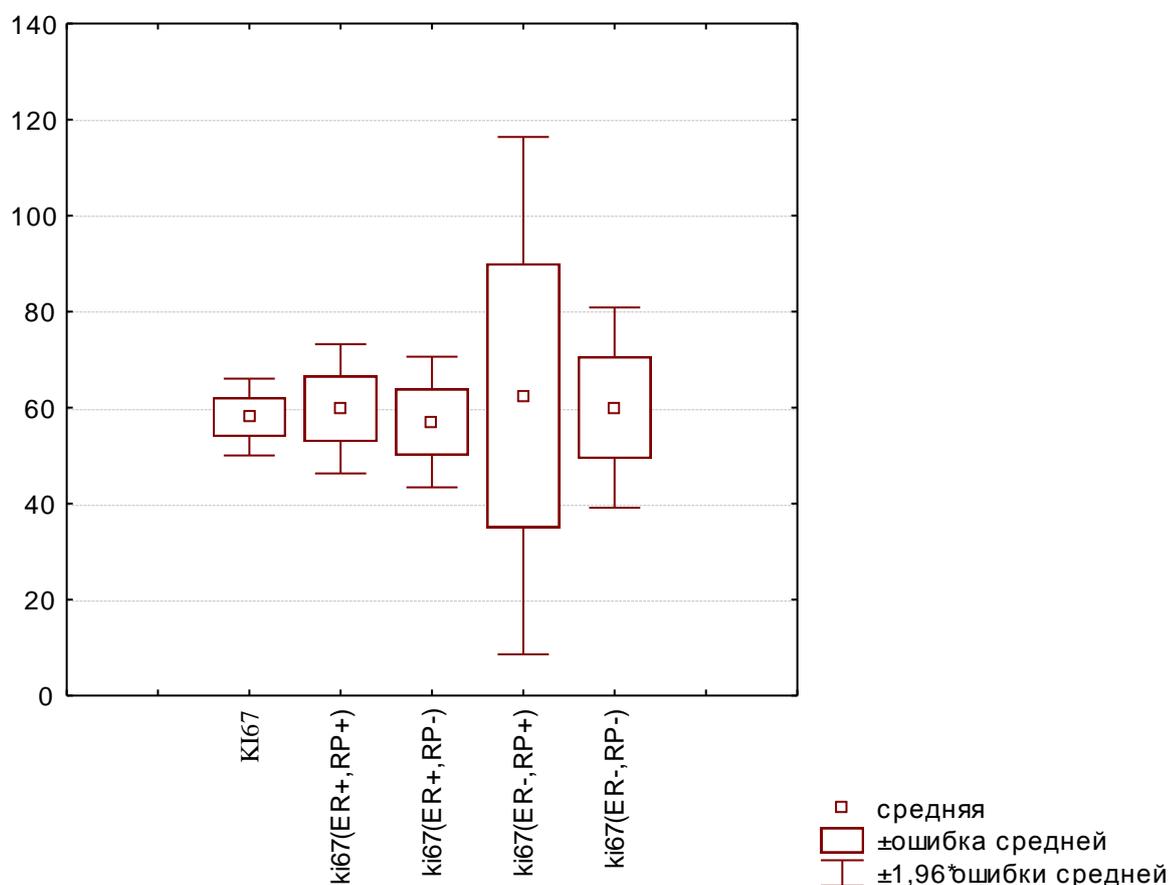


Рисунок 30. Распределение индекса пролиферативной активности Ki67 в группах с различным рецепторным фенотипом

Таким образом, в результате изучения рецепторного статуса карцином маточных труб обнаружено, что большинство из них рецептор-положительны по обоим или по одному из рецепторов (80,6%): в двенадцати случаях (38,7%) зарегистрирован позитивный статус и по эстрогеновым, и по прогестероновым рецепторам (ER+PR+), в одиннадцати (35,5%) – по эстрогеновым рецепторам (ER+PR-), в двух (6,5%) – по прогестероновым рецепторам (ER-PR+).

Статистических различий в возрасте пациенток в зависимости от рецепторного статуса не выявлено: 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.

Статистически значимой связи рецепторного статуса и степени дифференцировки опухоли, стадии заболевания, пролиферативной активности не выявлено: среди пациенток с опухолями высокой степени злокачественности позитивный рецепторный статус был в 20 случаях, негативный – в 4 случаях, с опухолями умеренной степени злокачественности позитивный рецепторный статус был в 5 случаях, негативный – в 2 случаях; 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; в группе ER+PR+ опухолей индекс Ki67 составил $59,8\% \pm 6,9\%$, в группе ER+PR– опухолей - $57,0\% \pm 6,9$, в группе ER–PR+ опухолей - $62,5\% \pm 27,5\%$, в группе ER–PR– опухолей – $60\% \pm 10,4\%$.

Средний уровень пролиферативной активности Ki67 составил $58,0\% \pm 4,1\%$, с медианой - 60%, варьируя от 15% до 95% и не зависел от возраста пациенток, стадии заболевания, рецепторного статуса и степени злокачественности опухоли.

Для карциномы маточной трубы не свойственна гиперэкспрессия онкобелка HER2: только в 2 случаях (6%) зарегистрирована слабopозитивная гиперэкспрессия.

3.3. 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 31, 32.

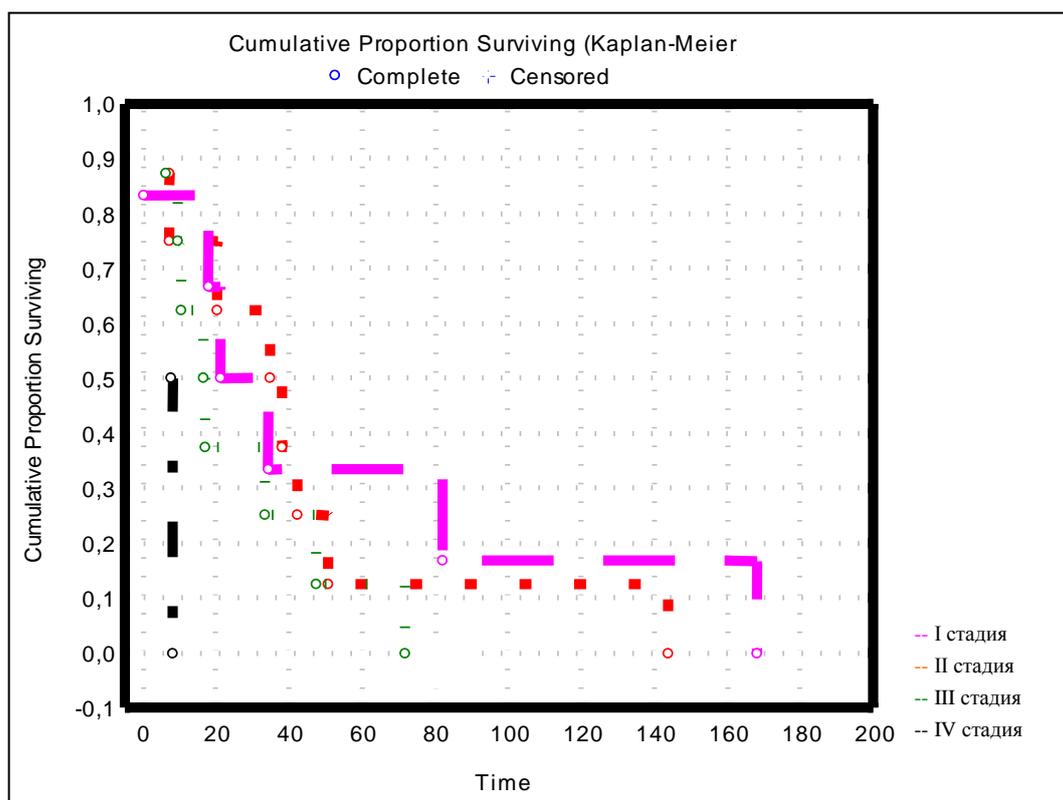


Рисунок 31. Показатели общей выживаемости больных раком маточной трубы в зависимости от стадии заболевания (n=53)

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 33.

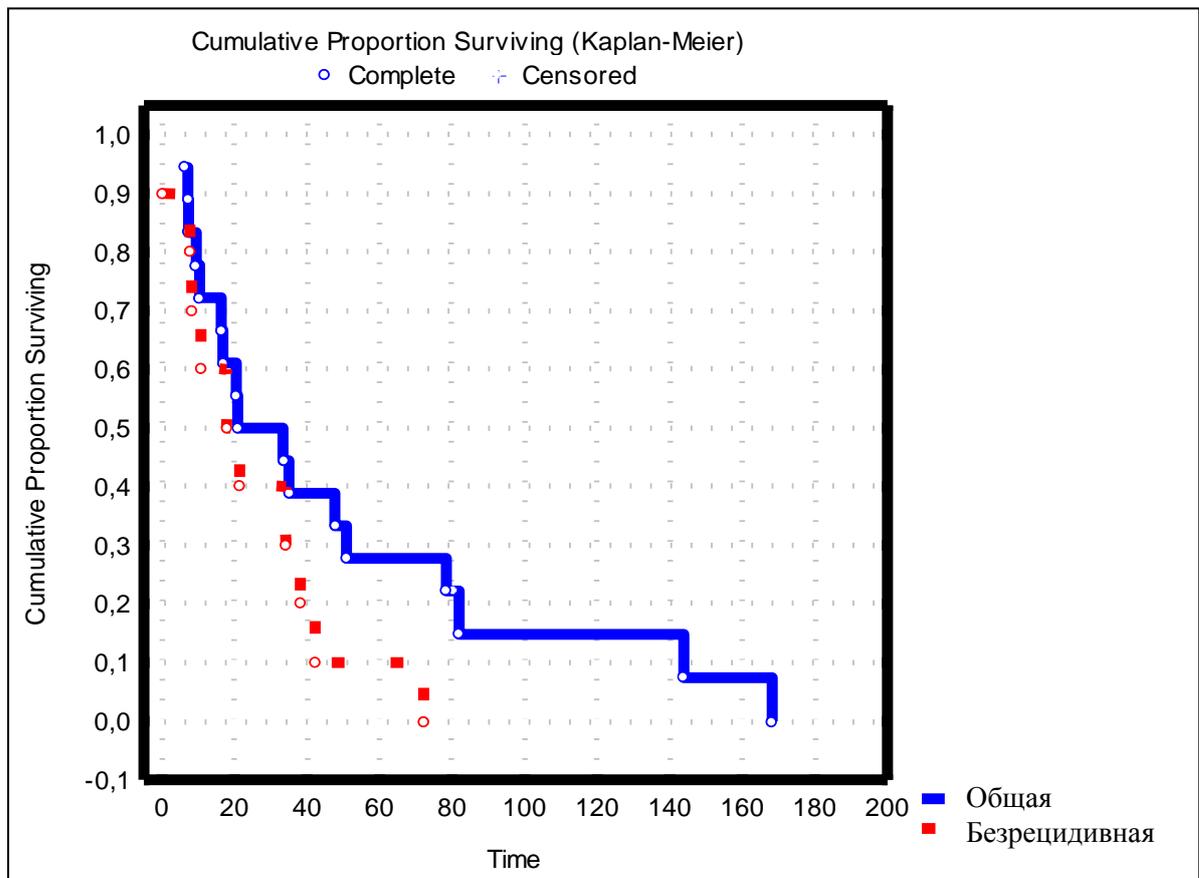


Рисунок 32. Показатели общей и безрецидивной выживаемости больных раком маточной трубы (n=53)

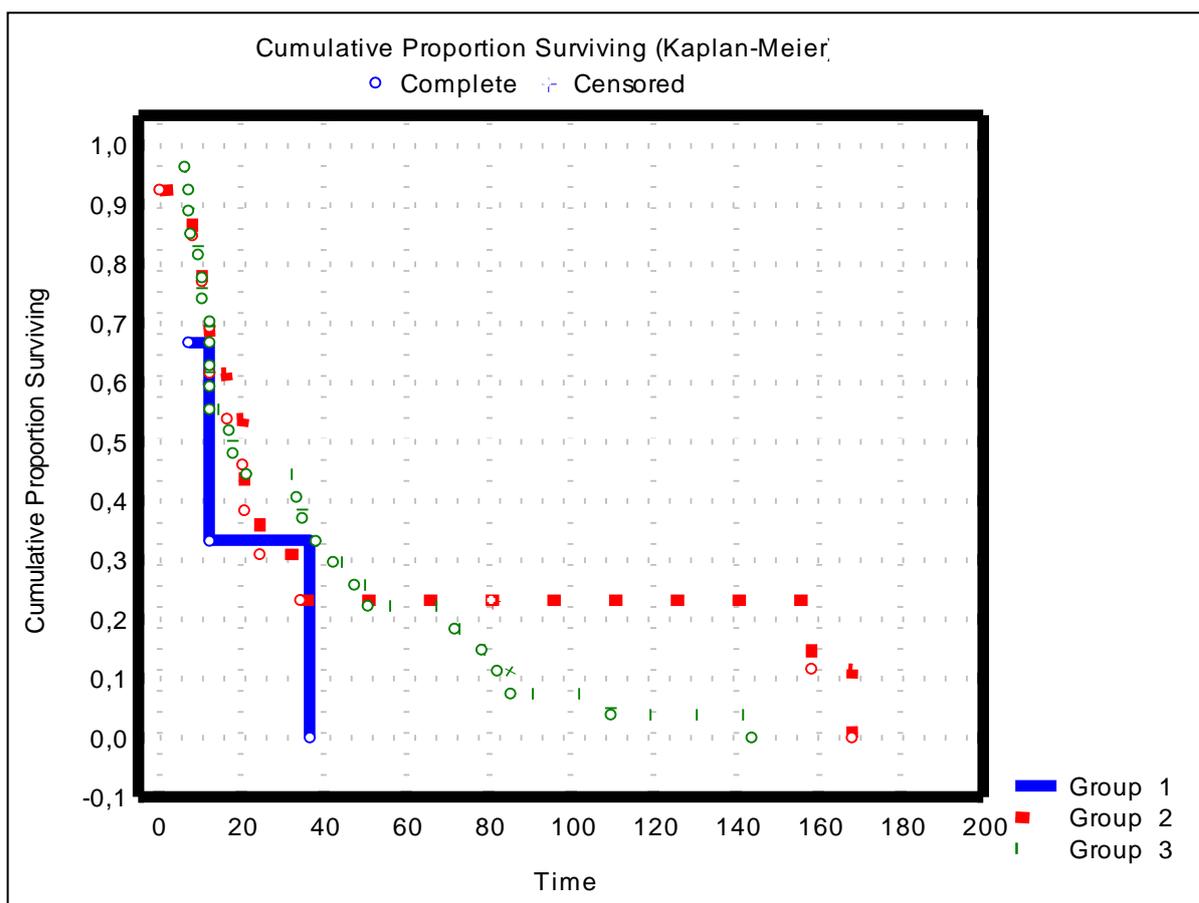


Рисунок 33. Показатели общей выживаемости в зависимости от степени дифференцировки опухоли Group1 – высокодифференцированные, Group2 – низкодифференцированные, Group3 – умереннодифференцированные (n=53)

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: показатели 5-летней выживаемости в первой бесплатиновой группе составили $4,8 \pm 4,7\%$ (1/21), во группе получивших платинсодержащую химиотерапию – $36,0 \pm 9,6\%$ (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%, соответ-

венно). Влияние препаратов платины на показатели 5-летней выживаемости достоверны ($p < 0,05$) и проиллюстрированы на рисунке 34.

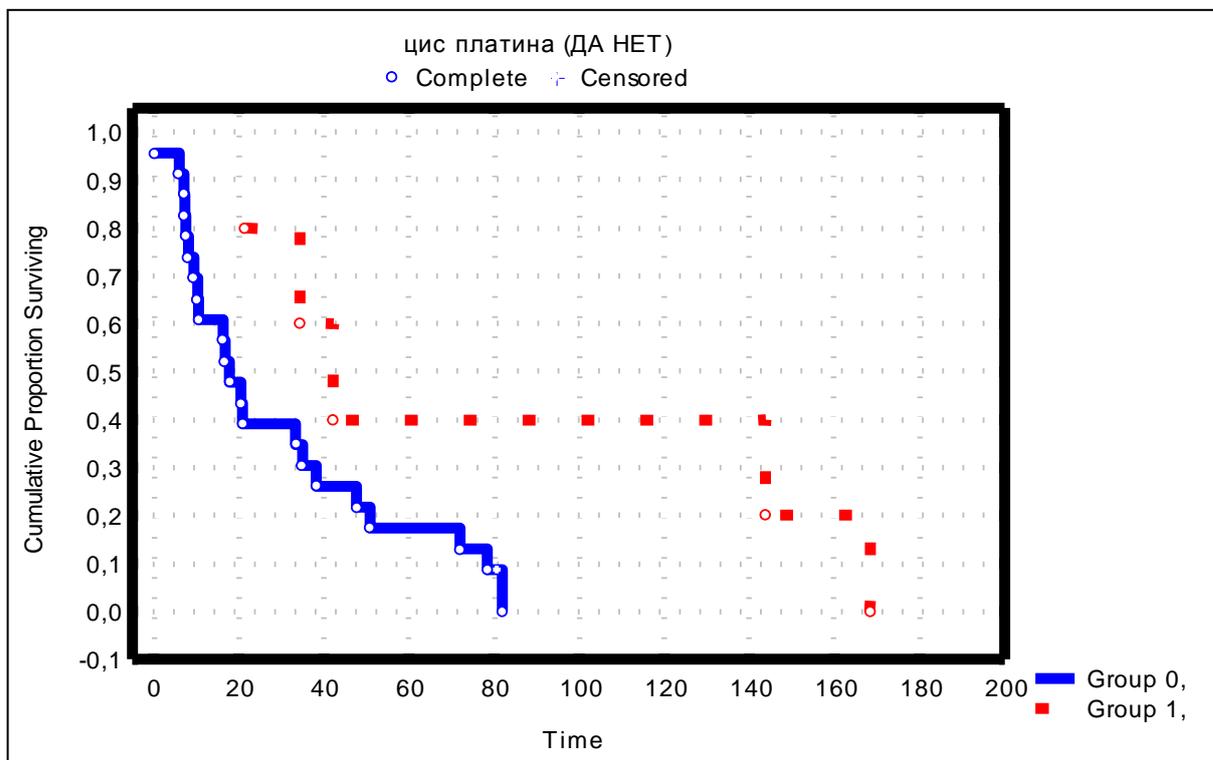


Рисунок 34. Показатели общей выживаемости в группе пациенток, получивших бесплатиновую (группа0) и платинсодержащую (группа1) химиотерапию (n=53)

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 выжила в течение 5 лет, 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 выживаемость в группе пациенток с позитивным рецепторным статусом по одному или обоим рецепторам составила 38,9% (7/18): с ER+PR+ статусом – 66,7% (6/9), с ER+PR– статусом – 12,5% (1/8), с ER–PR+ статусом – 0% (0/1), в группе с негативным рецепторным статусом (ER–PR–) – 33,3% (2/6). Выявленная разница общей выживаемости в группах недостоверна. Уровень p во всех сравниваемых группах превышал 0,1. И хотя по графику мы видим неоднородность полученных результатов, уровень p при сравнении этих групп составил только 0,12, что говорит о недостаточной достоверности различий, возможно, связанной с небольшим числом наблюдений (рис.35).

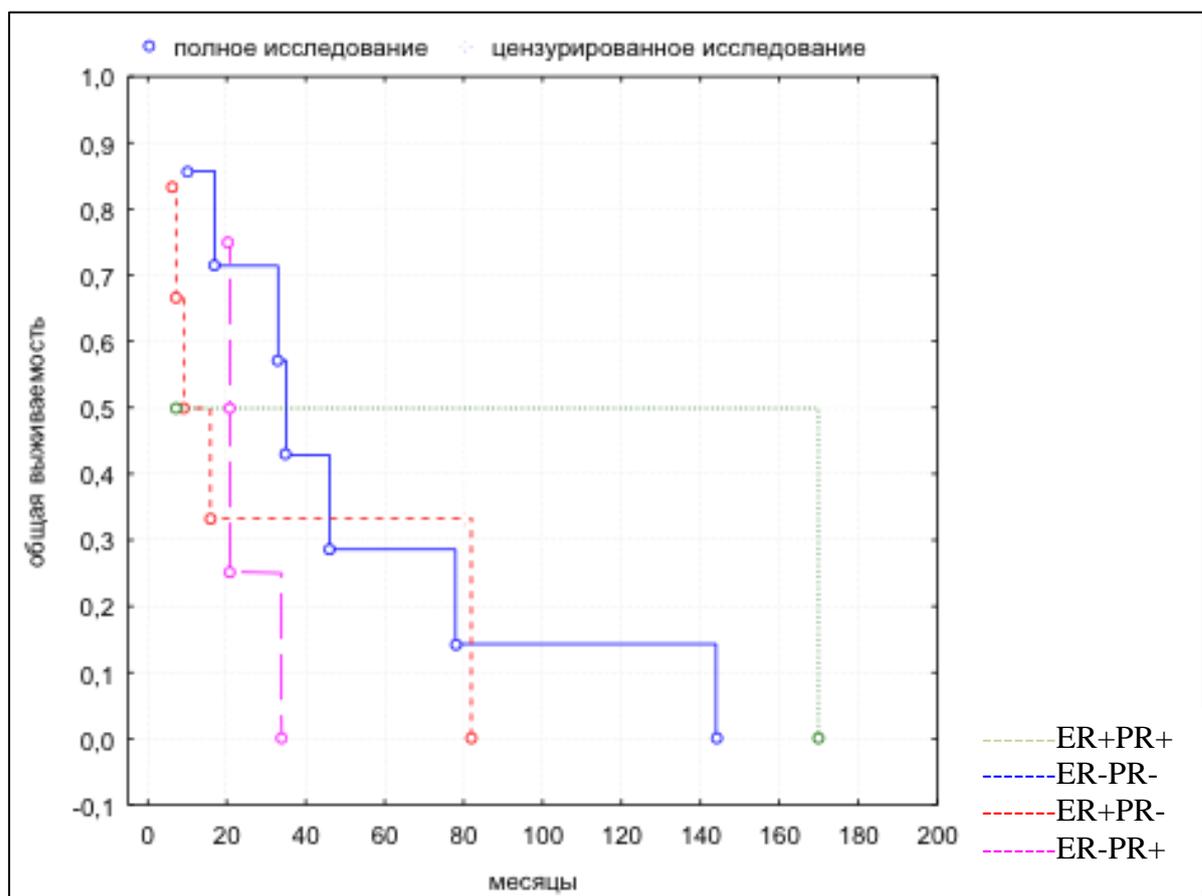
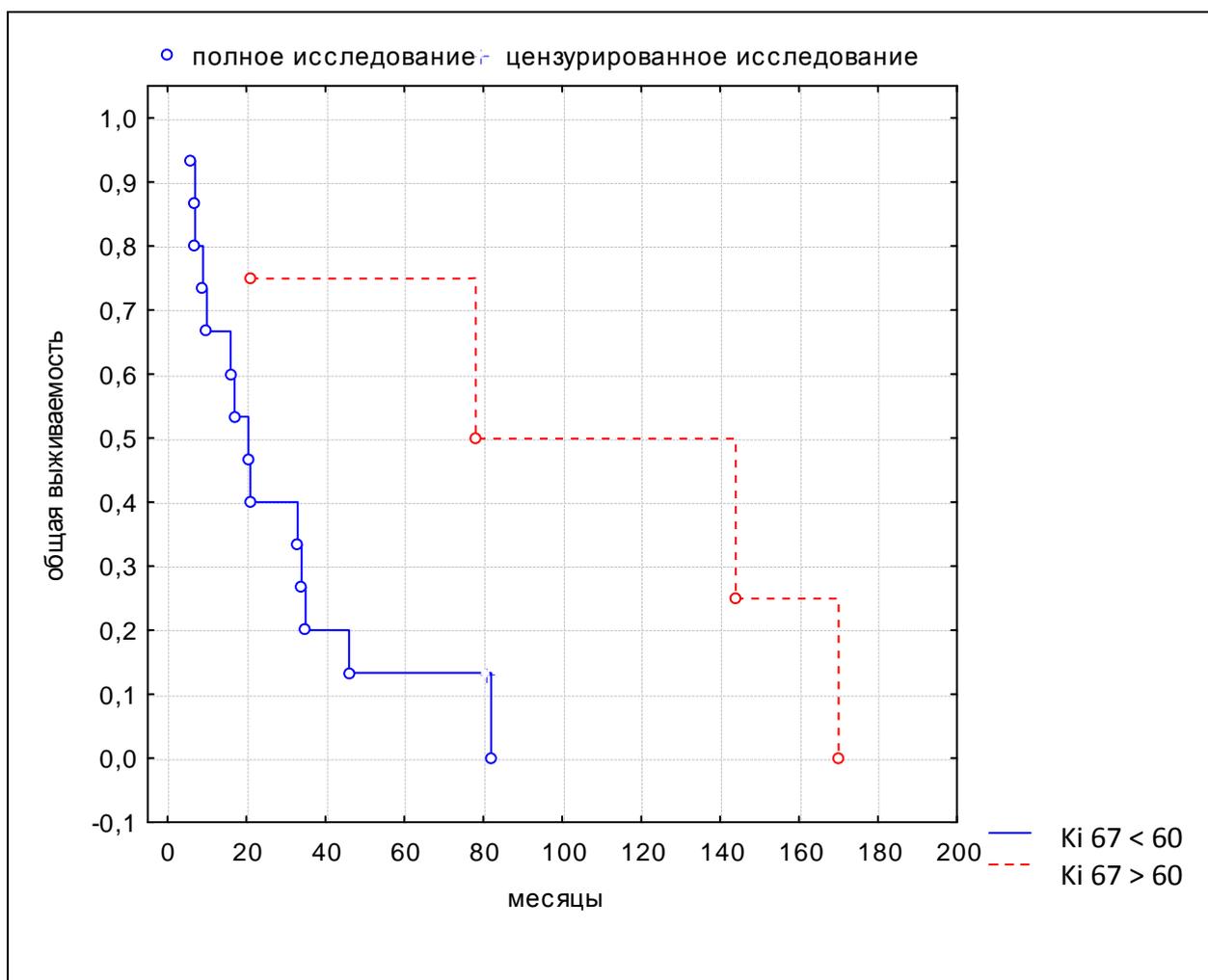


Рисунок 35. Показатели общей выживаемости больных раком маточной трубы в зависимости от рецепторного статуса (n=24)

Выживаемость и пролиферативная активность опухоли

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 проиллюстриро-



ваны в графике ниже, рис.36.

Рисунок 36. Показатели общей выживаемости в группе пациенток с высоким (более 60%) и низким (менее 60%) индексом пролиферативной активности (n=24)

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 (21-73года), 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. Специфичным клиническим проявлением рака фаллопиевой трубы является совокупность симптомов: боль внизу живота (66%), и/или серозные/сукровичные выделения из половых путей (43%), и/или наличие пальпируемого tuboовариального образования (79%). Триада симптомов наблюдалась в 17%, совокупность двух признаков в 73%.

3. Предоперационно диагноз рака маточной трубы не установлен ни в одном случае, поскольку симптомы карциномы фаллопиевой трубы по отдельности симулировали следующие диагнозы: опухоль яичника (60%), рак тела матки (34%), острый аппендицит и трубный аборт (6%). Дополнительными косвенными признаками рака маточной трубы явилось наличие элементов низкодифференцированного рака при цитологическом исследовании полости матки и шейки матки (14,3%).

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 пациентов, 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 (4,8% против 36,0%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рак фаллопиевой трубы – редкая злокачественная эпителиальная опухоль, с неблагоприятным прогнозом, имеющая специфичную клиническую картину (совокупность симптомов: 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%). Изучение иммуногистохимического статуса выявило относительно высокую экспрессию рецепторов стероидных гормонов, высокую экспрессию Ki-67 (медиана составила 60%), что может послужить в дальнейшем поиску таргетной терапии данной опухоли, особенно при прогрессировании опухолевого процесса
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: эффективность платиновой химиотерапии в лечении карцином фаллопиевой

Список литературы

1. Бассалык, Л.С. Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека. – М., 1987, - 224 с.
2. Берштейн, Л.М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). СПб.: Наука, 1998. 172 с.
3. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии. Издательство. - Л.: Медицина, 2007. – 464 с.
4. Жордания К. Два пути развития серозного рака яичников / К. Жордания, Ю. Паяниди, Е. Калиничева // Онкогинекология. – 2014. - № 3. – С. 42 – 48.
5. Мунтян, А. Б. Рак маточной трубы / А. Б. Мунтян, Л. А Коломиец, Н. С. Родичева // Сибирский онкологический журнал. - 2011. - № 3. - С. 91 – 96.
6. Новикова, Е. Г. Причины, диагностика и лечение рецидивов рака яичников. Обзор литературы и анализ собственных данных [Онкология] / Е. Г. Новикова, Е. Ю. Московская // Журнал им. П.А. Герцена. - 2015. – Т.4. - № 3. С. 59 - 67.
7. Носов, Д. А., Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста / Д. А. Носов // Матер. V Ежегодной Российской онкол. конференции. – М., 2002. – С. 48-50.
8. Перване, Н.Б. Рак маточной трубы / К. И. Жордания, Т. И. Захарова, Ю. Г. Паяниди // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007, - № 3. - С. 69 - 73.
9. Пожарисский, К. М. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний / К. М. Пожарисский // Арх. пат. – 2000. – Вып. 5. – С. 3 - 11.
10. Розен В. Б. Основы эндокринологии / В. Б. Розен. - 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: изд-во МГУ, 1994. – 384 с.
11. Самсонова, Е. А. Клиническое значение иммуногистохимического определения рецепторов стероидных гормонов, HER 2 и пролиферативной активности клеток в раке эндометрия: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук / Самсонова Екатерина Александровна. – СПб, 2004. – 24 с.

- 12.Сергеев, П. В. Молекулярные аспекты действия стероидных гормонов / П. В. Сергеев, Р. Д. Сейфулла, А. И. Майский – Москва: «Наука», 1971. – 221 с.
- 13.Сергеев, П. В. Клеточные мембраны и стероидные гормоны: начало или конец диспута? / П. В. Сергеев, А. С. Духанин, Н. Л. Шимановский // Бюлл. exper. биол. - 1995. – Т. 120. – С. 342-348.
- 14.Сергеева, Н. С. Серологические опухолеассоциированные маркеры СА125 И НЕ4 у больных раком яичников / Н. С. Сергеевна, Н. В. Маршутина, И. И. Алентов, И. А. Корнеева, Е. Г. Новикова // Вопросы онкологии. – 2013. - Т. 59. - [№ 2](#). - С. 12-21.
- 15.Урманчеева, А. Ф. Опухоли яичника: клиника, диагностика и лечение / А. Ф. Урманчеева, Г. Ф. Кутушева, Е. А. Ульрих. - СПб, Изд-во «Н – Л», 2012. - 90 с.
- 16.Хансон, К. П., Ген ERBB2(HER2/neu): от открытия до клинического использования / К. П. Хансон // Вопросы онкологии. – 2002. – Т.48. - №2. – С. 137 – 145.
- 17.Цырлина, Е.В. Рецепторы гормонов как основное звено гормонотерапии опухолей / Е. В. Цырлина, Л. М. Берштейн, под ред. чл.-корр. РАМН К.П. Хансона, академика РАМН В.И. Чиссова // Матер. IX Всероссийской конференции онкологов «Гормонозависимые опухоли». – СПб, - 2002. – 518 с.
- 18.Биохимия гормонов и гормональной регуляции / ред. П. А. Юдаев. – Москва, 1976. – 380 с.
- 19.Aaltomaа S. Hormone receptors as prognostic factors in female breast cancer / S. Aaltomaа, P. Lipponen, M. Eskelinen et al // Ann. Med. – 1991. – Vol.23. – p. 643 – 648.
- 20.Alvarado-Cabrero I et al. Carcinoma of the fallopian tube: Results of a multi-institutional retrospective analysis of 127 patients with evaluation of staging and prognostic factors / Ann Diagn Pathol. – 2013. – Apr;17(2). – p. 64 – 159.
- 21.Alvarado-Cabrero I. Carcinoma of the fallopian tube: a clinicopathological study of 105 cases with observations on staging and prognostic factors / I. Alvarado-

- Cabrero, R. Young, E. Vamvakas, RE. Scully // *Gynecol. Oncol.* – 1999. – Vol 72 (3). - p.367 – 79.
22. Anderson WF. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the surveillance, epidemiology, and end results database / WF. Anderson, N. Chatterjee, WB. Ershler, OW. Brawley // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2002. – Vol.76 – p. 27 – 36.
23. Anderson WF. Tumor variants by hormone receptor expression in white patients with node-negative breast cancer from the surveillance, epidemiology, and end results database / WF. Anderson, KC. Chu, N. Chatterjee, O. Brawley, LA. Brinton // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – p. 18–27.
24. Asmussen M. Primary adenocarcinoma localized to the fallopian tubes: report on 33 cases / M. Asmussen, J. Kaern, K. Kjoerstad, PB. Wright, V. Abeler // *Gynecol Oncol.* – 1988. – Vol.30 – p.183 –186.
25. Baekelandt M. Carcinoma of the fallopian tube / M. Baekelandt, A. Jorunn Nesbakken, GB. Kristensen, CG. Trope, VM. Abeler // *Cancer.* – 2000. - Vol.89. – p. 2076 – 84.
26. Baekelandt M. Primary adenocarcinoma of the fallopian tube: review of the literature / M. Baekelandt, M. Kockx, F. Wesling, J. Gerris // *Int J Gynecol Cancer.* – 1993. – Vol. 3 – p. 65 – 71.
27. Baena I.M. Prognostic value of HER2 overexpression in high-risk early breast-cancer patients treated with high dose chemotherapy / I.M. Baena, M.J. Palomo, J.P. Requena et al // *Breast Cancer.* – 2000. – Vol. 11. – P. 36.
28. Bancher-Todesca D. Prognostic significance of tumor angiogenesis in primary fallopian tube cancer / D. Bancher-Todesca, A. Rosen, A. Graf, R. Wasicky, M. Hohlagschwandtner, W. Rebhandl, G. Heinze, G. Breitenecker, G. Gitsch, Baekelandt air A // *Cancer Lett.* – 1999. – vol. 141 (1-2). – p.179 - 86.
29. Bannatyne P. Early adenocarcinoma of the fallopian tubes. A case for multifocal tumorigenesis / P. Bannatyne, P. Russel // *Diagn gynecol obstet.* – 1981. – Vol.3 – P. 49 – 60.
30. Bao L et al. Primary Fallopian Tube Carcinoma: A Single-Institution Experience of 101 Cases A Retrospective Study *Int J Gynecol Cancer* 2016 / Bao L et al. – 26.

– P. 424-430

31. Barakat RR, Rubin SC, Saigo PE, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy in carcinoma of the fallopian tube. // *Gynecol. Oncol* – 1991. – Vol. 42. – p.156 - 60
32. Bardou VJ. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases / VJ. Bardou, G. Arpino, RM. Elledge, CK. Osborne, GM. Clark // *J. Clin. Oncol.* – 2003. - Vol. 21 – P. 1973–1979.
33. Barkhem T. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists / antagonists / B. Carlsson, Y. Nilsson, E. Enmark, J. Gustafsson, S. Nilsson // *Mol. Pharmacol.* – 1998. - № 54. – P. 105 – 112.
34. Bast RC. CA-125: the past and the future / Xu FJ, Yu YH, S. Barnhill, Z. Zhang, GB. Mills // *Int J Biol Markers.* – 1998. - № 13. – P. 179 – 87.
35. Batra S. An unusual case of primary fallopian tube carcinoma in pregnancy / S. Batra, M. Singh, JS. Wynn // *Int J Gynecol Cancer.* – 2006. - Jan-Feb. - № 16. - Suppl 1:365-8.
36. Benedet J. Malignant tumors of the fallopian tube / J. Benedet, G. White // In: Copleston M, ed. *Gynecologic Oncology*. Edinburgh: Churchill Livingstone. – 1981. – P. 621 – 9.
37. Benedett JL. Tumors of the Fallopian Tube: Clinical Features, Staging and Management, in Copleston M (ed) / JL. Benedett, DM. Miller, JL. Benedet, DM. Miller // *Gynecological Oncology*. Edinburgh, Churchill Livingstone. – 1991. - 2nd ed. - Vol 2. – P. 853–860.
38. Benoit MF. A 10-year review of primary fallopian tube cancer at a community hospital: a high association of synchronous and metachronous cancers / MF. Benoit, EV. Hannigan // *Int J Gynecol Cancer.* – 2006. - Jan-Feb. - №16 (1). – P. 29 – 35.
39. Blaustein A. Tubal adenocarcinoma coexistent with other genital neoplasms // *Obstet Gynecol.* – 1963. – 21. – P. 62 - 6.

40. Bonilla-Musoles F. Cyclical changes in the epithelium of the fallopian tube. Studies with scanner electron microscopy (SEM) / F. Bonilla-Musoles, J. Ferrer-Barriendos, A. Pellicer // *Clin Exp Obstet Gynecol.* – 1983. - № 10 (2-3). – P. 79 – 86.
41. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers // *N. Engl. J. Med.* – 2005. - № 353. – P. 1652 – 1654.
42. Callahan MJ. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction / Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al // *J Clin Oncol.* – 2007. - 25(25). – P. 3985–90.
43. Cheung AN. Clinicopathologic study of 16 cases of primary tubal malignancy / Cheung AN, Ngan HY, Cheng D et al // *Int J Gynecol Cancer.* – 1994. - Mar;4(2). – P. 111 – 118.
44. Colditz GA. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer // *J. Natl Cancer Inst.* – 1998. – 90. – P. 814 – 823.
45. Collaborative Group Early Breast Cancer Trialists. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials // *Lancet.* – 1998. – 35. – P. 1451–1467.
46. Cormio G. Primary carcinoma of the fallopian tube. A retrospective analysis of 47 patients / Cormio G., Maneo A., Gabriele A., Rota SM., Lissoni A., Zanetta G // *Ann. Oncol.* – 1996. – Vol.3 – P. 271 - 5.
47. Crowe JP Jr. Estrogen receptor determination and long term survival of patients with carcinoma of the breast / Crowe JP Jr, Gordon NH, Hubay CA et al // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1991. – 173. – P. 273 – 278.
48. Davies AP. Raised serum CA-125 preceding the diagnosis of carcinoma of the fallopian tube: two case reports / Davies AP, Fish A, Woolas R, Oram D. // *Br J Obstet Gynaecol.* – 1991. – 98. – P. 602 – 3.
49. De Bruijn HWA. The value of cancer antigen 125 (CA-125) during treatment and followup of patients with ovarian cancer / De Bruijn HWA, van der Zee AGJ, Aalders JG // *BMJ* 1996. – 313. – P. 1355 – 8.

50. Debuquoy A. Morphological features and molecular markers in rectal cancer from 95 patients included in the European Organization for Research and Treatment of Cancer 22921 trial: prognostic value and effects of preoperative radio (chemo) therapy / Debuquoy A., Libbrecht L., Roobrouck V., Goethals L., McBride W., Haustermans K // *Eur J Cancer.* – 2008. – Apr. - 44(6). – P. 791 – 7.
51. Deliveliotou A. Primary fallopian tube carcinoma associated with ovulation induction; a case report / Deliveliotou A, Hassiakos D, Fotiou S, Karvouni E, Creatsas G // *Int J Gynecol Cancer.* – 2008. - Nov-Dec. - 18(6). – P. 1360 – 3.
52. Denham JW. The management of primary carcinoma of the fallopian tube: Experience of 40 cases / Denham JW, Maclennan KA // *Cancer* 1984. - Vol. 53. – P. 166 – 172.
53. Dodson M. Clinical aspects of fallopian tube carcinoma / Dodson M, Ford J, Jr, Averette H // *Obstet Gynecol.* – 1970. – Vol. 36. – P. 935 – 9.
54. Donnez J. Cyclic changes in ciliation, cell height, and mitotic activity in human tubal epithelium during reproductive life / Donnez J, Casanas-Roux F, Caprasso J, Ferin J, Thomas K // *Fertil Steril.* – 1985 – Vol. 43. – P.554 – 9.
55. Dunnwald LK. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients / Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI // *Breast Cancer Res.* – 2007. – 9. – P. 6.
56. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int.J. Gynecology and Obstetrics* 105-2009 3-4
57. Fisher B. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06 / Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Caplan R // *J. Clin. Oncol.* - 1988. – 6. – P. 1076 – 1087.
58. Frigerio L. Primary carcinoma of the fallopian tube / Frigerio L., Pirondini A, Pireli M, pifarotti G, Busci L., Rabaiotti E, Ferrarri A // *Tumori.* – 1993. – Vol.28. - 79 (1). – P. 40 – 4.

59. Fuqua SA. Variant human breast tumor estrogen receptor with constitutive transcriptional activity / Fuqua SA, Fitzgerald SD, Chamness GC et al // *Cancer Res.* – 1991. – 51. – P. 105 – 109.
60. Gadducci A. The clinical, serological, pathological and immunocytochemical features of a case of primary carcinoma of the fallopian tube / Gadducci A, Madrigali A, Ciancia EM, Campani D, Facchino V, Fioretti P // *Eur J Gynaecol Oncol.* – 1993. – 14. – P. 374 – 9.
61. Garzetti GG. Ki67 antigen immunostaining (MIB 1 monoclonal antibody) in serous ovarian tumors: index of proliferative activity with prognostic significance / Garzetti GG, Ciavattini A, Goteri G, De Nictolis M, Stramazotti D, Lucarini G, Biagini G // *Gynecol Oncol* 1995 Feb. - 56(2). – P. 169 – 74.
62. Goodman M.T. Incidence of Ovarian, Peritoneal, and Fallopian Tube Carcinomas in the United States, 1995–2004 / Goodman M.T., Shvetsov Y.B. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Jan 2009. - 18(1). – P. 132 – 139.
63. Green T. Tumors of the fallopian tube / Green T, Scully R // *Clin Obstet Gynecol* 1962. – 5. – P. 886 – 906.
64. Greene RR. A preinvasive carcinoma of the uterine tube / Greene RR, Gardner GH // *Arch Pathol.* – 1949. – Vol. 48. – P. 362 - 5.
65. Halperin R. Fallopian tube carcinoma presenting as tubo-ovarian abscess: a report of two cases with literature review / Halperin R, Zehavi S, Gayer G, Herman A, Schneider D // *Int J Gynecol Cancer.* – 2005. - Nov-Dec. - 15(6). – P. 1131 – 4.
66. Hanna W. Evaluation of HER-2/neu (erbB-2) status in breast cancer: from bench to bedside / Hanna W, Kahn HJ, Trudeau M // *Mod. Pathol.* – 1999. – 12. – P. 827 – 834.
67. Hanton E, Malkasian G, Dahlin D, Pratt J. Primary carcinoma of the fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94: 832-9.
68. Heffner H.M., Freedman A.N., Asirwatham J.E. et al. Prognostic significance of p53, PCNA and c-erbB-2 in endometrial carcinoma // *Eur. J. Oncol.* – 1999. – Vol. 20. – P. 8-12.

69. Hefler LA. The clinical value of serum concentrations of cancer antigen 125 in patients with primary fallopian tube carcinoma: a multicenter study / Hefler LA., Rosen AC, Graf AH, Lahousen M, Klein M, Leodolter S, Reinthaller A, Kainz C, Tempfer CB // *Cancer*. 2000 Oct. - 1;89(7). – P. 1555 – 60.
70. Hellström AC Primary fallopian tube cancer: a review of the literature *Med Oncol*. 1998 Apr;15(1):6-14
71. Henderson S, Harper R, Salazar O, Rudolph J. Primary carcinoma of the fallopian tube. Difficulties of diagnosis and treatment. *Gynecol Oncol* - 1977; 5: 168-79.
72. Horng HC, Teng SW, Lai CR, et al, Prognostic factors of primary fallopian tube cancer in a single institute in Taiwan, *Int J Gynecol Obstet* (2014) Oct;127(1):77-81.
73. Horwitz KB, Koseki Y, McGuire WL. Estrogen control of progesterone receptor in human breast cancer: role of estradiol and antiestrogen. *Endocrinology* 1978; 103; 1742–1751
74. Hsi ED, Jung SH, Lai R, Johnson JL, Cook JR, Jones D, Devos S, Cheson BD, Damon LE, Said J Ki67 and PIM1 expression predict outcome in mantle cell lymphoma treated with high dose therapy, stem cell transplantation and rituximab: a Cancer and Leukemia Group B 59909 correlative science study *Leuk Lymphoma*. 2008 Nov;49(11):2081-90
75. Hu C, Taymor M, Hertig A. Primary carcinoma of the fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 59: 58-67.
76. Inal MM, Hanhan M, Pilanci B, Tinar S. Fallopian tube malignancies: experience of Social Security Agency Aegean Maternity Hospital. *Int J Gynecol Cancer*. 2004 Jul-Aug;14(4):595-9.
77. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 2006; 354; 809–820
78. Joffe O.B. Papadimitrou J., Drachenberg C.B. Correlation of proliferation indices apoptosis and related overexpression (bcl-2 and c-erbB-2) and p53 in prolifera-

- tive, hyperplastic and malignant endometrium //Hum. Pathol. – 1998. – Vol. 29. – P. 1035-1038
79. Johnson W, Miller A. Primary carcinoma of the oviduct. *Ann Surgery* 1931; 93: 1208-14.
80. Jones O. Primary carcinoma of the uterine tube. *Obstet Gynecol* 1965; 26: 122-9
81. Jovanović MP, Jaković L, Bogdanović A, Marković O, Martinović VC, Mihaljević B Poor outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma is associated with high percentage of bcl-2 and Ki 67-positive tumor cells// *Vojnosanit Pregl.* 2009 Sep;66(9):738-43
82. Kahn M, Norris S. Primary carcinoma of the fallopian tubes. *Am J Obstet Gynecol* 1934; 96: 393-402.
83. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31(2):161–9.
84. Kinzel G. Primary carcinoma of the fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 816-20.
85. Klapper LN., Kirschlaum M.H., Sela M., Yarden Y. Biochemical and clinical implications of the ErbB/HER signaling network of growth factor receptors. In Klein G., Woude V. (eds): *Advances in Cancer Research*. New York //Academic Press. – 2000. – P. 25-7.
86. Kol S, Gal D, Friedman M, Paldi E. Preoperative diagnosis of fallopian tube carcinoma by transvaginal sonography and CA-125. *Gynecol Oncol* 1990;37:129–31
87. Konecny GE, Thomssen C, Luck HJ et al. Her-2 / neu gene amplification and response to paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 2004; 96; 1141– 1151
88. Kosary C, Trimble EL Treatment and survival for women with Fallopian tube carcinoma: a population-based study. *Gynecol Oncol.* 2002 Aug;86(2):190-1
89. Krijff H Primary carcinoma of the Fallopian Tube: a Clinicopathological Review from the Netherlands 1970-1979 with Epidemiological Annotations. Amsterdam: Thesis Vrije Universiteit, 1983, 176 pp. Dissertation.

90. Kuhn E et al. The diagnostic and biological implications of laminin expression in serous tubal intraepithelial carcinoma *Am J Surg Pathol* . 2012 December ; 36(12): 1826–1834
91. Kurjak A, Jurkovic D, Alfirevic Z, et al: Transvaginal color Doppler imaging. *J Clin Ultrasound* 18:227–234, 1990
92. Kurjak A., Kupesic S., Ilijas M., Sparac V., Kosuta D., Preoperative diagnosis of primary Fallopian Tube Carcinoma / *Gynecol. Oncol.*, - 1998 – Vol. 68 – p. 29-34
93. Kurman R.J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S., Young, R.H. World Health Organization classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition / IARC Press: Lyon 2014: 307p.
94. Kurman RJ., Shih IM, The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer - a Proposed Unifying Theory *Am J Surg Pathol*. 2010 March ; 34(3): 433–443
95. Lawrence C. Tessaro I., Dargerian S. et al. Smoking, body weight, and early-stage endometrial cancer // *Cancer*. – 1987. – Vol. 59. – P. 1665-9
96. Leath CA 3rd, Numnum TM, Straughn JM Jr, Rocconi RP, Huh WK, Kilgore LC, Partridge EE Outcomes for patients with fallopian tube carcinoma managed with adjuvant chemotherapy following primary surgery: a retrospective university experience *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Sep-Oct;17(5):998-1002. Epub 2007 Mar 15
97. Leslie K.K. Kumar N.S., Richer J. et al. Differential expression of the A and B isoforms of progesterone receptor in human endometrial cancer cells. Only progesterone receptor B is induced by estrogen and associated with strong transcriptional activation // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1997. – Vol. 828. – P. 17-26.
98. Levite R, Fishman A, Kesler A, Altaras M, Gadoth N. Paraneoplastic cerebellar degeneration heralding fallopian tube adenocarcinoma *Int J Gynecol Cancer*. 2001 Mar-Apr;11(2):169-71
99. Martin B, Paesmans M, Mascaux C, Berghmans T, Lothaire P, Meert AP, Lafitte JJ, Sculier JP Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic

- review of the literature with meta-analysis Br J Cancer. 2004 Dec 13;91(12):2018-25
100. McMurray EH, Jacobs AJ., Perez CA Camel HM, Kao MS Godakatos A., Carcinoma of fallopian tube. Management and sites of failure// Cancer – 1986. – Vol.58. – 2070-5.
101. Mei-Liu M, Gan-Gao, Scheng-Sun, Chou B, Ziang J. Diagnosis of primary adenocarcinoma of the fallopian tube. J Cancer Res Clin Oncol 1985; 110: 136-40
102. Mills SE, Andersen WA, Fechner RE, Austin MB Serous surface papillary carcinoma. A clinicopathologic study of 10cases and comparision with stage III-IV ovarian serous carcinoma. Am. J. Surg. Pathol. 1988 – Vol.12 – p.827-31
103. Miyazaki M., Immunohistochemical study of PCNA, p53 gene product and c-erbB-2 gene product in endometrial carcinoma //Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. – 1996. – Vol. 48. – P. 269-276.
104. Momtazee S, Kempson RL. Primary adenocarcinoma of the fallopian tube. Obstet Gynecol 1968; 32:649-656
105. Montebugnoli L, Badiali G, Marchetti C, Cervellati F, Farnedi A, Foschini MP Prognostic value of Ki67 from clinically and histologically 'normal' distant mucosa in patients surgically treated for oral squamous cell carcinoma: a prospective study Int J Oral Maxillofac Surg. 2009 Nov;38(11):1165-72
106. Moore KN, Moxley KM, Fader AN, Axtell AE, Rocconi RP, Abaid LN, Cass IA, Rose PG, Leath CA 3rd, Rutledge T, Blankenship D, Gold MA Serous fallopian tube carcinoma: a retrospective, multi-institutional case-control comparison to serous adenocarcinoma of the ovary Gynecol Oncol. 2007 Dec;107(3):398-403
107. Mulhollan TJ, Silva EG, Tornos C, Guerrieri C, Fromm GL, Gershenson D Ovarian involvement by serous surface papillary carcinoma Int J Gynecol Pathol. 1994 Apr;13(2):120-6 (это № 53 по AFIP)
108. Muntz HG, Tarazza HM, Granai CO, Fuller AF Jr. Primary adenocarcinoma of the fallopian tube // Eur J Gynaecol Oncol. – 1989. – Vol.10. – p.239-49.

109. Mutch DG, Prat J: 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2014. 133 (3): 401-4
110. Nadasi E.A. Botti C., Natali P.G. et al. Immunohistochemical evaluation of HER2, p53, Fas and Fas ligand in breast cancer and multiple adjacent nonneoplastic breast tissues // *Breast Cancer*. – 2000. – Vol. 11. – P. 35.
111. Neve R.M., Lane H.A., Hynes N.E. The role of overexpressed HER2 in transformation // *Annals of Oncol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 9-13
112. Niloff JM, Klug TL, Schaetzl E, Zurawski VR Jr., Knapp RC, Bast RC Jr. Elevation of serum CA125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium and endocervix. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:1057–8
113. Nilsson S, Makela S, Treuter E et al. Mechanisms of estrogen action. *Physiol. Rev.* 2001; 81; 1535–1565.
114. Nordin AJ: Primary carcinoma of the fallopian tube: a 20-year literature review/ *Obstet Gynecol Surv* 1994, – Vol.49 – p.349 –361
115. Obermair A, Taylor KH, Janda M et al., Primary fallopian tube carcinoma: the Queensland experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2001 Jan-Feb;11(1):69-72.
116. Orthmann EG. Primares karzinom in einer tuberkulosen. *Z Geburtsh Gynecol* 1888; 15: 212.
117. Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res. Treat.* 1998; 51; 227–238
118. Parker D, Bradley C, Bogle SM, Lay J, Masood M, Hancock AK, et al. Serum albumin and CA125 are powerful predictors of survival in epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:888–93
119. Parl FF, Schmidt BP, Dupont WD, Wagner RK. Prognostic significance of estrogen receptor status in breast cancer in relation to tumor stage, axillary node metastasis, and histopathologic grading. *Cancer* 1984; 54; 2237–2242
120. Pauerstein CJ, [Woodruff JD](#). Cellular patterns in proliferative and anaplastic disease of the Fallopian tube. [Am J Obstet Gynecol](#). 1966 Oct 15;96(4):486-92.
121. Penault-Llorka F. Vincent-Salomon A., Mathieu M.C. et al. HER2 expression in first metastatic breast cancer (MBC) progression: preliminary data from

- the French National Epidemiological Studi (ESTHER) //Breast Cancer. – 2000. – Vol. 11. – P. 49.
122. Peters WA III, Andersen W, Hopkins M, Kumar NB, Morley GW. Prognostic features of carcinoma of the fallopian tube/Obstet Gynecol – 1988, - Vol. 71, - p. 757–62.
 123. Pfeiffer P, Mogensen H, Amtrup F, Honore E Acta Oncol. 1989;28(1):7-11. Primary carcinoma of the fallopian tube. A retrospective study of patients reported to the Danish Cancer Registry in a five-year period.
 124. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. J Pathol 2001;195(4):451–6.
 125. Podratz KC, Podczaski ES, Gaffey TA et al. Primary carcinoma of the fallopian tube. Am J Obstet Gynecol. 1986 Jun;154(6):1319-26.
 126. Prat J FIGO Guidelines Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum International. Journal of Gynecology and Obstetrics 124 (2014) 1–5
 127. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. N. Engl. J. Med. 2006; 354; 2103–2111
 128. Prompeler HJ, Madjar H, Sauerbrei W, Latterman U, Dubois A, Breckwoldt M, Fleiderer A: Transvaginale Farbdopplersonographie bei Ovarialtumoren. Geburtsh U Frauenheilk 54:216 –221, 1994
 129. Prowell TM, Armstrong DK. Selecting endocrine therapy for breast cancer: what role does HER-2/neu status play? Semin. Oncol. 2006; 33; 681–687
 130. Puls LE, Davey DD, DePriest PD, Gallion HH, van Nagell JR, Hunter JE, et al. Immunohistochemical staining for CA-125 in fallopian tube carcinomas. Gynecol Oncol 1993;48:360–3.
 131. Rabczyński J, Ziółkowski P Primary endometrioid carcinoma of fallopian tube. Clinicomorphologic study Pathol Oncol Res. 1999;5(1):61-6. Review
 132. Raju [KS](#), [Barker GH](#), [Wiltshaw E](#). Primary carcinoma of the fallopian tube. Report of 22 cases. [Br J Obstet Gynaecol](#). 1981 Nov;88(11):1124-9.

133. Rauthe G, Vahrson HW, Burkhardt E Primary cancer of the fallopian tube. Treatment and results of 37 cases Eur J Gynaecol Oncol. 1998;19(4):356-62
134. Ravdin PM, Green S, Dorr TM et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. J. Clin. Oncol. 1992; 10; 1284–1291
135. Roberts JA, Lifshitz S. Primary adenocarcinoma of the fallopian tube. Gynecol Oncol. 1982 Jun;13(3):301-8.
136. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N. Engl. J. Med. 2005; 353; 1673–1684
137. Rose P., Piver S, Tsukada Y. Fallopian tube cancer. The Roswell Park experience/Cancer,- 1990 - Vol. 66, - p.2661–67
138. Rosen A, Klein M, Lahousen M, Graf AH, Rainer A, Vaura N, for the Austrian Cooperative Study Group for Fallopian Tube Carcinoma: Primary carcinoma of the fallopian tube. A retrospective analysis of 115 patients. Br J Cancer 68:605– 609, 1993
139. Rosen AC, Ausch C, Hafner E, Klein M, Lahousen M, Graf AH, Reiner A A 15-year overview of management and prognosis in primary fallopian tube carcinoma. Austrian Cooperative Study Group for Fallopian Tube Carcinoma// Eur J Cancer. 1998 Oct;34(11):1725-9.
140. Rosenblatt K, Weiss NS., Schwartz SM Incidence of malignant fallopian tube tumors.// Gynecol Oncol – 1989. – Vol.35. – p.236-9
141. Rosenblatt K, Szklo M, Rosenshein NB. Mineral fiber exposure and the development of ovarian cancer. Gynecol Oncol. 1992 Apr;45(1):20-5.
142. Ross W, Ward C, Lindsay V. Primary carcinoma of the fallopian tube. Am J Obstet Gynecol 1962; 83: 425-9.
143. Rubin I., Yarden Y., The basic biology of HER-2 //Annals of Oncol. – 2001. – Vol. 12. – P. 9-13.

144. Rustin GJS, Nelsrop AE, McClean P, Brady MF, McGuire WP, Hoskins WJ, et al. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA-125. *J Clin Oncol* 1996;14:1545–51
145. Ryan GM.Jr. Carcinoma in situ of the fallopian tube // *Am J Obstet Gynecol* – 1962 – Vol. 84 – P. 198.
146. Sakr A.Y. O.E., El-Metenawy W.H., Above-Enein M.A. Prognostic significance of elevated serum HER2 levels in breast cancer // *Breast Cancer*. – 2000. – Vol. 11. – P. 36.
147. Schilder RJ et al. A Phase II Evaluation of Motesanib (AMG 706) in the Treatment of Persistent or Recurrent Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinomas: A Gynecologic Oncology Group Study *Gynecol Oncol* . 2013 April ; 129(1): 86–91
148. Schiller HM, Silverberg SG. Staging and prognosis in primary carcinoma of the fallopian tube. *Cancer*. 1971 Aug;28(2):389-95.
149. Scully RE, Young RH, Clement PB: Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube and Broad Ligament. *Atlas of Tumor Pathology, Third Series*. Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1998
150. Sedlis A. Carcinoma of the fallopian tube. *Surg Clin North Am* 1978; 58: 121-9.
151. Sedlis A. Primary carcinoma of the fallopian tube. // *Obstet Gynecol Surv* – 1961 – Vol. 16. – p 209-26.
152. Singhal P, Odunsi K, Rodabaugh K et al. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2006;27(1):16-8. Primary fallopian tube carcinoma: a retrospective clinicopathologic study
153. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235; 177–182
154. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med*. 2001; 344; 783–792

155. Smith I, Procter M, Gelber RD et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369; 29–36
156. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C *TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition* / Wiley-Blackwell November 2009: 336p.
157. Sonnendecker HE, Cooper K., Kalian KN Primary fallopian Tube adenocarcinoma in situ associated with adjuvant tamoxifen therapy for breast carcinoma // *Gynecol Oncol* – 1994. – Vol. 52 – p.402-7.
158. Suthipintawong C, Wejaranayang C, Vipupinyo C Prognostic significance of ER, PR, Ki67, c-erbB-2, and p53 in endometrial carcinoma *J Med Assoc Thai.* 2008 Dec;91(12):1779-84
159. Takashina T., Ito E., Kudo R., Cytologic diagnosis of primary tubal cancer.// *Acta Cytol.* – 1985. – Vol. 29. – p. 367-72.
160. Takeshima N, Hirai Y, Yamauchi K, Hasumi K. Clinical usefulness of endometrial aspiration cytology and CA-125 in the detection of fallopian tube carcinoma. *Acta Cytol* 1997;41 – p.1445–50.
161. Tavassoli F.A., Devilee P. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* : IARC Press: Lyon 2003: 432p.
162. Tokunaga T, Miyazaki K, Matsuyama S, Okamura H. Serial measurement of CA-125 in patients with primary carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 1990;36:335–7.
163. Tornos C, Silva EG, McCabe KM, Ordonez NG, Gershenson DM, Scully RE. The spindle cell variant of endometrial carcinoma. *Mod. Pathol.*, 1992 – Vol.5 – p.69a
164. Usami T Recurrence Patterns of Advanced Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Cancers After Complete Cytoreduction During Interval Debulking Surgery *Int J Gynecol Cancer* 2014;24: 991-996
165. Vang R et al. Validation of an algorithm for the diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma *Int J Gynecol Pathol* . 2012 May ; 31(3): 243–253

166. Viale G, Dell'Orto P, Biasi MO et al.- Comparative evaluation of an extensive histopathologic examination and a real-time reverse-transcription-polymerase chain reaction assay for mammaglobin and cytokeratin 19 on axillary sentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. *Ann Surg.* 2008 Jan;247(1):136-42.
167. Wang D., Konishi J., Koshiyama M. et al. Expression of c-erbB-2 protein and epidermal growth receptor endometrial carcinomas. Correlation with clinicopathological and steroid receptor status //Cancer. – 1993. – Vol. 72. – P. 2628-37.
168. Watanabe T, Inoue S, Ogawa S et al. Agonistic effect of tamoxifen is dependent on cell type, ERE-promoter context, and estrogen receptor subtype: functional difference between estrogen receptors alpha and beta. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 236; 140–145
169. Weidner N, Folkman J, Pozza F, Bevilacqua P, Allred EN, Moore DH, et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl. Cancer Inst* 1992; 84: 1875-87
170. Wolfson A, Tralins K, Greven K, Kim RY, Corn BW, Kuettel MR, et al. Adenocarcinoma of the fallopian tube: results of a multi-institutional retrospective analysis of 72 patients/ *Int J Radiat Oncol Biol Phys* -1998, – Vol.40 – p.71–76.
171. Xian et al. The LI Fraumeni syndrome (LFS): a model for the initiation of p53 signatures in the distal fallopian tube *J Pathol* . 2010 January ; 220(1): 17–23
172. Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19; 2334–2356
173. Yoonessi M. Carcinoma of the fallopian tube. *Obstet Gynecol Surv* 1979; 34: 257-70.
174. Zellweger T, Günther S, Zlobec I, Savic S, Sauter G, Moch H, Mattarelli G, Eichenberger T, Curschellas E, Rüfenacht H, Bachmann A, Gasser TC, Mihatsch MJ, Bubendorf L Tumour growth fraction measured by immunohistochemical

- staining of Ki67 is an independent prognostic factor in preoperative prostate biopsies with small-volume or low-grade prostate cancer *Int J Cancer*. 2009 May 1;124(9):2116-23
175. Zheng W, Sung CJ, Cao P et al., Early Occurrence and Prognostic Significance of p53 Alteration in Primary Carcinoma of the Fallopian Tube.- *Gynecologic oncology* 64, (1997) C.38–48
176. Zou C, Smith KD, Liu J et al.- Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome *Ann Surg*. 2009 Jun;249(6):1014-22.