

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Д-р Николай Атанасов Гешев
СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД – София

**Клинико-епидемиологично проучване върху карцинома на
ендометриума**

АВТОРЕФЕРАТ

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
“ДОКТОР”**

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1. Медицина

Научна специалност: 03.01.45 Акушерство и гинекология

Научен ръководител : доц. д-р Румен Димитров, дм

София 2023г.

Дисертационният труд е написан в обем от 125 страници, онагледен с 38 таблици и 22 фигури. Библиографията включва 273 източника.

Проучването е проспективно и е проведено в СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД – София, като всички участници са пациентки на гинекологичните клиники на болницата.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрен съвет на Катедра по Акушерство и гинекология, Медицински университет – София на 29.11.2022 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 27.04.2023 г. от 13:00 часа в аудиторията на СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД – София, ул. „Здраве“ 2, ет. 2 на открито заседание на научно жури в състав:

Председател:

1. Доц. д-р Весела Иванова Карамешева, дм– вътрешен член

Членове:

2. Проф. Алексей Славков Савов, дб – вътрешен член

3. Проф. д-р Емил Георгиев Ковачев, дмн – външен член

4. Проф. д-р Явор Димитров Корновски, дмн – външен член

5. Доц. д-р Стефан Василев Кисьов, дм – външен член

Резервни членове:

1. Доц. д-р Борислав Маринов Маринов, дм – вътрешен резервен член

2. Доц. д-р Станислав Христов Славчев, дм – външен резервен член

Материалите по защитата са на разположение в отдел Наука на МФ, МУ – София.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	3
I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	4
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	5
III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	6
IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	11
V. ИЗВОДИ.....	52
VI. ПРИНОСИ.....	53
VII. ПРИЛОЖЕНИЕ.....	54

Използвани съкращения

АХ - артериална хипертония

ДТУ - двуизмерна трансвагинална ултрасонография

ЕЕК - ендометроиден ендометриален карцином

ЕК - ендометриален карцином

ИТМ - индекс на телесна маса

КОК - комбинирани орални контрацептиви

КТ - компютърна томография

МИ - миометрална инвазия

МШ - маточна шийка

ПЕТ - позитронно-емисионна томография

САЩ - Съединени Американски Щати

СЗО - Световна Здравна Организация

СЛВ - сентинелни лимфни възли

ССЗ - сърдечно-съдови заболявания

ТТУ - триизмерна трансвагинална ултрасонография

УЗИ - ултразвуково изследване

ЦСИ - цервикална стромална инвазия

ЯМР - ядрено-магнитен резонанс

ESGO - Европейско дружество по гинекологична онкология

ESMO - Европейско дружество по медицинска онкология

ESTRO - Европейско дружество за радиотерапия и онкология

FIGO - Международна федерация по акушерство и гинекология

ITCs - отделните туморни клетки

LVM - метастази с нисък обем

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Ендометриалният карцином (на латински език: Carcinoma endometrii, на английски език: Endometrial cancer, Endometrial carcinoma) представлява злокачествено новообразуване, произлизащо от лигавицата на матката. Това е най - често срещаният гинекологичен рак в развитите страни.

В световен мащаб има 320 000 нови случая годишно. Северна Америка притежава най-високата честота 19,1 на 100 000, а Южна и Централна Азия са с най-ниската 2,7 на 100 000, оставяйки Северна Европа със средно висока честота от 14,1 на 100 000.

По-голямата част от случаите на рак на ендометриума се диагностицират в ранен стадий поради симптома на постменопаузално кървене, но както много други злокачествени заболявания той може да започне скрито и без ранни изяви, което е най-сериозният диагностичен проблем.

Епидемиологичните характеристики, липсата на ефективни скринингови програми, комплексната етиология, неспецифичната клинична картина води до по-късно диагностициране при част от случаите, което определя ниската преживяемост. Това прави ендометриалния карцином значим медико-социален проблем.

За пациенти с ранен стадий на заболяването хистеректомията се счита за лечебна. За разлика от това, ракът на ендометриума в напреднал стадий е смъртоносен. Определени рискови фактори са добре характеризирани и проучвани, като менопауза, затлъстяване, диабет, хипертония и неопонизиран естроген. Въпреки че механизмите, по които това се случва не са напълно разбрани при затлъстяването.

Интерес представляват взаимовръзките между клиничните прояви на заболяването, епидемиологичните и анамнестични данни, както и рисковите фактори за неговото възникване.

Данните от проведеното проучване могат да бъдат база за разработване на разширени критерии за съставяне на рисков профил, който да се използва за идентифициране на високорискови групи, към които да се приложат мерки за по-ранното му диагностициране.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ: Целта на дисертационния труд е да се изследват и анализират епидемиологичните и етиологични фактори, диагностичните методи, както и данните от клиничните прояви, хистологичните резултати и вида на проведените оперативни интервенции при пациентките с ендометриален карцином.

ЗАДАЧИ:

1. Да се определят клинично-епидемиологичните данни за включените пациенти.
2. Да се анализират хистологичните характеристики на тумора и да се съпоставят предварителните хистологични резултати с тези от проведеното оперативно лечение по отношение на вида и диференциацията му.
3. Да се анализира хирургичният подход при включените пациенти.
4. Да се определи връзката между менопаузалния статус и хистологичните резултати.
5. Да се анализира връзката на клиничните симптоми с окончателните хистологични резултати.
6. Да се направи оценка на чувствителността и специфичността на предоперативното ултразвуково изследване по отношение на миометралната и цервикална стромална инвазия.
7. Да се изследва прогностичната възможност на ултразвуковата диагностика по отношение на диференциацията на тумора.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

III.1. Клиничен материал и критерии за разпределението на пациентите

Проучването е с проспективен характер. Използван е клиничен материал от СБАЛАГ „Майчин дом“, гр. София в периода декември 2018 г. – септември 2021г. Включени са общо 180 пациенти, при които е диагностициран ендометриален карцином от дилатация и кюретаж или оперативна хистероскопия, както и тези от тях, при които диагнозата се потвърждава в окончателния препарат.

Хистологичните изследвания са извършени в лабораторията по клинична патология на болницата от нейните патолози.

От всички включени 180 пациенти:

- при 178 от тях имаме хистологичен резултат относно вида на ендометриалния карцином получен чрез описаните диагностични методи;
- при 174 от тях е направена оценка на диференциацията на тумора в материала от диагностичния метод;
- при 162 от тях е направена оценка на диференциацията на тумора от окончателния препарат.

Критерии за включване:

- пациентки с хистологично доказан ендометриален карцином от дилатация и кюретаж или оперативна хистероскопия в СБАЛАГ „Майчин дом“, гр. София
- пациентки с доказан хистологично ендометриален карцином от окончателния оперативен препарат

Критерии за изключване:

- пациентки, които не са диагностицирани и/или оперирани в СБАЛАГ „Майчин дом“, гр. София
- вторични тумори на ендометриума от яйчниците и шийката на матката
- рецидивиращ ендометриален карцином

Всички пациентки, при които е диагностициран ендометриален карцином от дилатация и кюретаж или оперативна хистероскопия чрез хистопатологично изследване, бяха включени в проучването, както и тези от тях при които се потвърждава диагнозата в трайния следоперативен препарат.

Техният клиничен профил беше анализиран за различни демографски подробности, наличие на съпътстващи заболявания, клинични симптоми, менструална история, паритет и фамилна анамнеза. Клиничните резултати от прегледите и резултатите от различни изследвания са представени в глава „Собствени резултати и обсъждане“. Подробности за извършените хирургични процедури са записани. Анализирани са предоперативните и следоперативни хистологични резултати. Използвани са критериите за стадиране на Международната федерация по акушерство и гинекология 2009, базирани на хирургични находки при хистеректомия.

III.2. Методи

Използвани са следните групи методи:

- Епидемиологични методи
- Клинико-лабораторни методи
- Апаратни методи
- Статистически методи

III.2.1 Епидемиологични методи

- Гинекологична анамнеза
- Анализ на история на заболяването

III.2.2 Клинико-лабораторни методи

- Гинекологичен статус
- Клинични симптоми
- Определяне на ИТМ, като за затлъстяване се приемат стойности с показател над 30 кг/м^2
- Пато-хистология

След оперативното лечение патолог със значителен опит в гинекологичната онкология изследва патологичните проби. Оценените хистопатологични променливи са хистологичен тип, степен на диференциация, дълбочина на миометрална инвазия и наличие на цервикална стромална инвазия. Ендометриоидният и муцинозният рак бяха класифицирани в три степени:

- Степен 1 - високо диференциран (G1);
- Степен 2 - умерено диференциран (G2);
- Степен 3 – ниско диференциран (G3).

В зависимост от хистологичния тип и степен на тумора и предоперативната оценка на инвазията в миометриума и цервикалната строма, хирургичното лечение беше адаптирано, вариращо от тотална хистеректомия с двустранна салпингоофоректомия до хистеректомия със селективна лимфонодектомия и хистеректомия с дисекция на тазови лимфни възли. Пациентите са оперирани чрез отворена хирургия, лапароскопски или робот-асистирани методи.

III.2.3. Апаратни методи – ултразвуково изследване

Предоперативно ултразвуково изследване

Ултразвуковите изследвания бяха извършени с апарат HS40 с ендокавитарна сонда EVN4-9 (Samsung, Корея).

Пациентите са изследвани в дорзална литотомична позиция с празен пикочен мехур чрез трансвагинален 2D ултразвук преди хирургичното лечение. Матката е изобразена в лонгитудинален и трансверзален срез като са измерени предно-заднен размер, дебелина на ендометриум, най-малка свободна от инфилтрация дебелина на миометриума преди хирургичното лечение. Освен измерванията е взета предвид и субективната оценка на изследвателя.

Инвазията на миометриума е оценена чрез:

1. съотношението между дебелината на ендометриалната сянка и предно-задния размер на матката в сагитален план. Когато то е над 50% се приема, че и инфилтрацията е над $\frac{1}{2}$ от миометриума.

2. най-малката свободна от инфилтрация /според ехографската преценка/ дебелина на миометриума. Когато тя е над 9 мм се приема, че инфилтрацията е под $\frac{1}{2}$ от миометриума

Цервикалната стромална инвазия на тумора се оценява чрез идентифициране на най-ниската откриваема точка на тумора и нейната връзка с вътрешната цервикална ос. Ако най-ниската точка на тумора е над вътрешния цервикален отвор, не се предполага цервикална инвазия. Всички пациенти са оперирани до 3 дни след ултразвуковото изследване.

III.2.4. Статистически методи

Данните бяха въведени в стандартна платформа и анализирани. SPS версия 20.0.

Дескриптивна статистика - средна аритметична, медиана (Mean, Median); стандартно отклонение (SD); честотни таблици - абсолютни честоти (n) и относителни честоти (%).

Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) - при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.

Тест на Мак Немар-Боукер (McNemar-Bowker Test) - за изследване на връзката между две зависими групи при категорийни променливи.

Оценка на чувствителността и специфичността на предоперативното ултразвуково изследване относно миометралната и цервикална стромална инвазия, спрямо окончателния хистологичен резултат за описаните инвзии.

Приетото критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Статистическа значимост се приема, когато р стойността е по-малка от α ($p<0.05$). За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0.

IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

IV.1. Общи клинико-епидемиологични резултати при пациентите с ЕК

IV.1.1. Изчисляване на средна възраст на пациентите към момента на поставяне на диагнозата ЕК

Нашите резултати установиха средна възраст на пациентите към момента на поставяне на диагнозата ЕК от 65 години с възрастов диапазон от 36 до 86 годишни пациенти. Тези данни са представени в таблица 1.

На фигура 1 е представено възрастово и процентно разпределение на пациентките към момента на поставяне на диагнозата ЕК.

Прави впечатление, че най-многобройна е групата във възрастов диапазон от 60 до 70 годишна възраст, следвана от 70 до 80 годишни пациентки. Общият процент на пациентите на възраст от 50 до 80 години е 86,1%. Пациентките под 50 годишна възраст са 6,1 %.

Табл.1 Средна възраст на поставяне на диагнозата ЕК и средна възраст на настъпване на менопауза при постменопаузалните пациентки

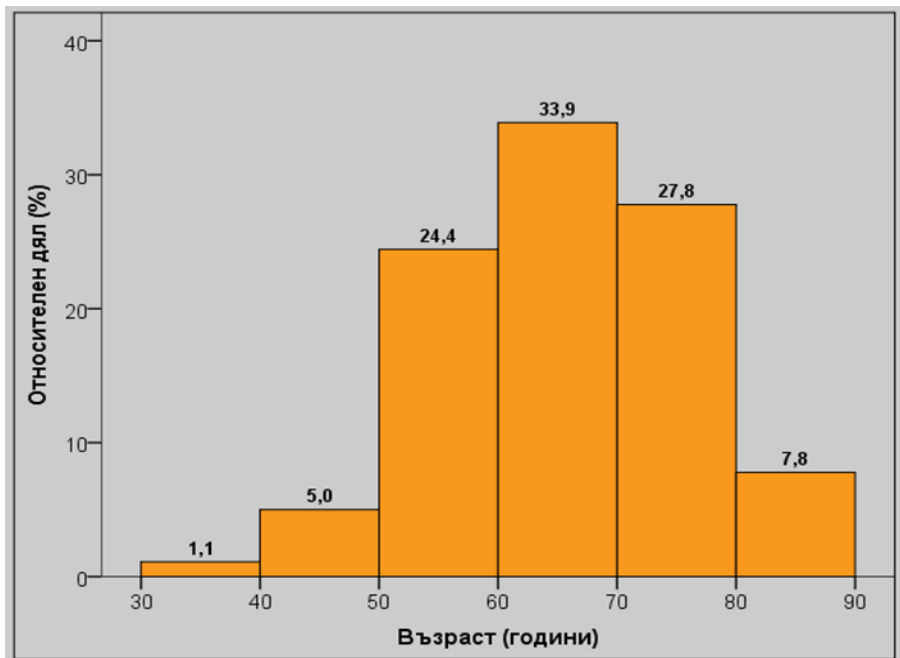
	N	Mean	SD	Min	Max
Години	180	65,11	10,32	36,00	86,00
Менопауза	158	51,06	3,04	41,00	61,00

Въпреки, че ракът на ендометриума може да засегне жени от всички възрасти, той най-често се диагностицира на възраст между 55 и 64 години, със средна възраст от 63 години. Тези резултати на Националния раков институт в САЩ са близки до нашите.

Във Финландия за 2016 година средната възраст на диагностициране е 69 години, а само 5% от случаите се диагностицират при пациентки на възраст под 50 години. Отново тези резултати показват сходство с нашите.

Според D. Purdie по-голямата част от жените, диагностицирани с рак на ендометриума са в пери- или постменопауза на възраст между 50 и 65 години. В изследване на N. Howlader и сътрудници, обхващащо 33 годишен период е

изчислена средна възраст на пациентите с ЕК от 61 години. Тези резултати отново показват сходство с нашето изследване.



Фиг.1 Възрастово и процентно разпределение на пациентките към момента на поставяне на диагнозата ЕК

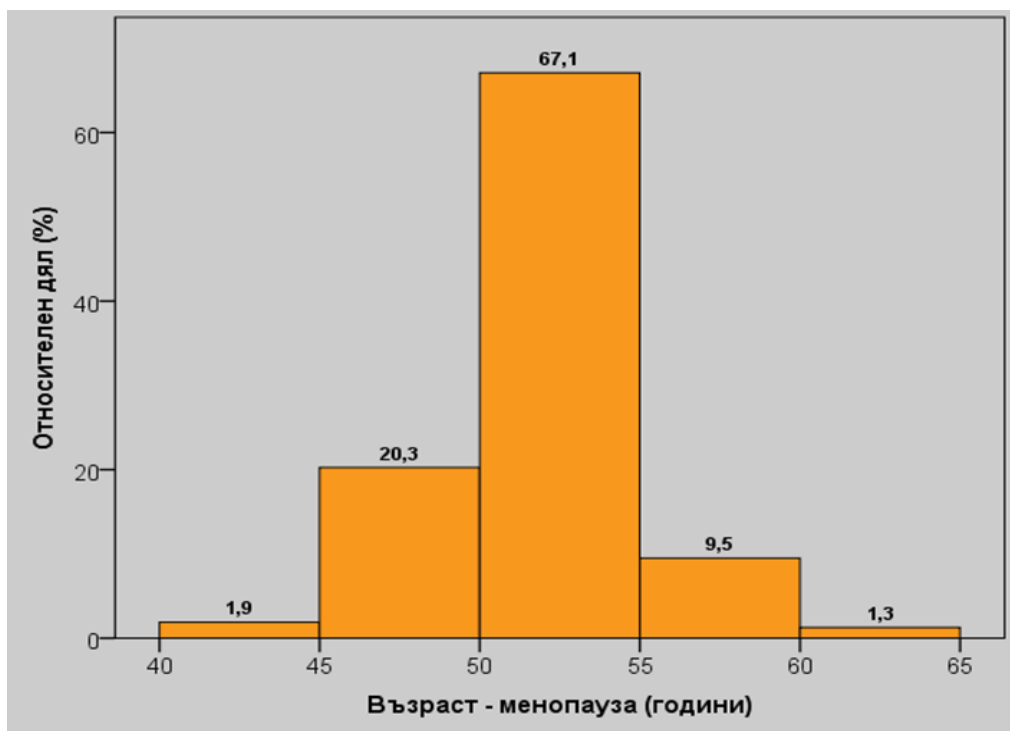
IV.1.2. Изчисляване на средна възраст на настъпване на менопауза при пациентките в постменопаузална възраст с ЕК

Изчисли се средна възраст на настъпване на менопауза от 51 години при включените пациентки в постменопаузална възраст. На таблица 1 са представени тези резултати, които съвпадат със средната възраст за настъпване на менопауза при българската жена. Средната възраст, на която жените навлизат в менопауза за България е 50-51 години.

Още в по-стари проучвания е описана късната менопауза като рисков фактор от множество изследователи. МасМаһон в свое проучване установява, че жените под 52-годишна възраст, които са в менопауза, имат два пъти по-голям риск от развитие на ЕК в сравнение с жените, които са в менопауза под 49-годишна възраст. Тези открития са потвърдени и от други автори.

На фигура 2 е представено възрастово и процентно разпределение на пациентките според възрастта на настъпване на менопаузата. Най-голяма е

групата във възрастов диапазон между 50 и 55 години, следвана от 45 и 50 години. За пациентки с късна менопауза говорим едва при 10,8 %.



Фиг.2 Възрастово и процентно разпределение на пациентките според възрастта на настъпване на менопауза

IV.1.3. Менопаузален статус на пациентките с ЕК

На таблица 2 са представени включените пациенти спрямо техния менопаузален статус.

Табл.2 Менопаузален статус на пациентките с ЕК

Менопаузален статус	N	%
Пременопауза	22	12,2
Постменопауза	158	87,8
Общо	180	100,0

Пациентките, които са в постменопауза, са 87,8 % (158 случая), а останалите 12,2 % от тях са в пременопаузална възраст (22 случая). Процентното разпределение е представено на фигура 3.

Показателите потвърждават световните данни, относно превалирането на пациенти с ендометриален карцином в постменопаузална възраст. В Съединените щати ракът на ендометриума е значително по-често срещан при жени след 50-годишна възраст.



Фиг.3 Процентно разпределение на пациентките с ЕК спрямо техния менопаузален статус

IV.1.4. Репродуктивен статус (паритет) на пациентките с ЕК

На таблица 3 е представено разпределението на пациентките с ЕК спрямо техния репродуктивен статус – паритет.

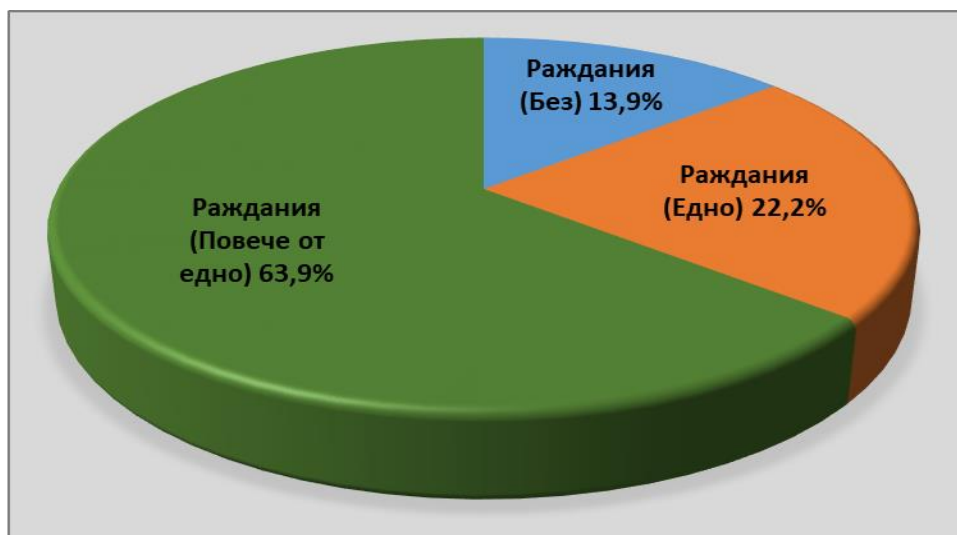
Табл.3 Разпределение на пациентките с ЕК спрямо техния репродуктивен статус – паритет

Паритет – брой раждания	N	%
Без раждания	25	13,9
Едно раждане	40	22,2
Повече от едно раждане	115	63,9
Общо	180	100,0

Паритетът на пациентите с ендометриален карцином е широко изследван в множество проучвания. Счита се, че промяната на репродуктивните модели към по-малко раждания и нулипаритет допринася за нарастването на случаите, особено в страните с ниска фертилност.

Нашето проучване установява, че само 13,9% от жените нямат раждания, а най-много от случаите ни – имат повече от едно раждане. Над 85% от включените пациентки имат едно и повече от едно раждания.

На фигура 4 е представено процентното разпределение на пациентките спрямо броя на ражданията.



Фиг.4 Процентно разпределение на пациентките с ЕК спрямо броя на ражданията

Положителна връзка между нулипаритета и рака на ендометриума е призната за първи път през 50-те години на миналия век. Проучванията от тогава са установили, че нераждалите жени имат два до три пъти по-голям риск от развитие на рак на ендометриума в сравнение с раждащите. Освен това рискът от рак на ендометриума при жените намалява с всяко раждане. Обратно на тези данни, нашите показват превалиране на пациентките с ЕК, които са с едно или повече от едно раждания - 86,1%.

Повечето проучвания не са открили връзка между възрастта при първо раждане и рака на ендометриума. Въпреки това има доказателства, че по-високата възраст при последното раждане намалява риска, като едно проучване отбелязва относителен риск от 0,3 за жени, които са родили последното си дете след 40-годишна възраст.

Въпреки че нулипаритетът може да бъде проява на безплодие, има доказателства, че те са независими рискови фактори за развитие на рак на ендометриума. Установено е, че жените с инфертилитет са изложени на 3,5 пъти по-голям риск от фертилните жени за развитие на заболяването. Малко са проучванията, които изследват как лечението на безплодие променят риска от рак на ендометриума при жените.

IV.1.5. Клинични симптоми при пациентките с ЕК към момента на поставянето на диагнозата

На таблица 4 е представено разпределението на включените пациентки с ЕК спрямо техните клинични оплаквания към момента на поставяне на диагнозата.

Табл.4 Разпределение на пациентките с ЕК спрямо техните клинични симптоми

Клинични симптоми	N	%
Без клинична изява	10	5,6
Неправилно кървене	159	88,3
Болки	11	6,1
Общо	180	100,0

Ракът на ендометриума класически се представя с постменопаузално кървене, като това твърдение се потвърждава и от нашите резултати. В перименопаузална възраст се проявява с неправилно/извънмestруално маточно кървене. Ние установяваме, че 88,3 % от всички пациентките са с неправилно кървене.

Клиничните симптоми - болка, вагинално течение и пиометра са по-редки и обикновено са вторични при напреднал рак. Нашето проучване потвърждава твърдението, че болката е по-рядък симптом – 6,1% от случаите.

Както много други злокачествени заболявания и карциномът на ендометриума може да започне скрито и без ранни изяви, което е най-сериозният диагностичен проблем. Ние установяваме едва 10 случая, при които пациентите нямат клинична изява.

Много проучвания изследват клиничните симптоми при пациентите с карцином на ендометриума. Голяма част от тях включват неправилното маточно кървене (постменопаузално и перименопаузално) в своите резултати и установяват около 90% от пациентите с такава клинична изява. Нашите резултати са идентични с тях, в това число и относно болковия симптом.

На фигура 5 е представено процентно разпределение на пациентките с ЕК спрямо техните клинични симптоми.



Фиг.5 Процентно разпределение на пациентките с ЕК спрямо техните клинични симптоми

IV.1.6. Придружаващи заболявания при пациентките с ЕК

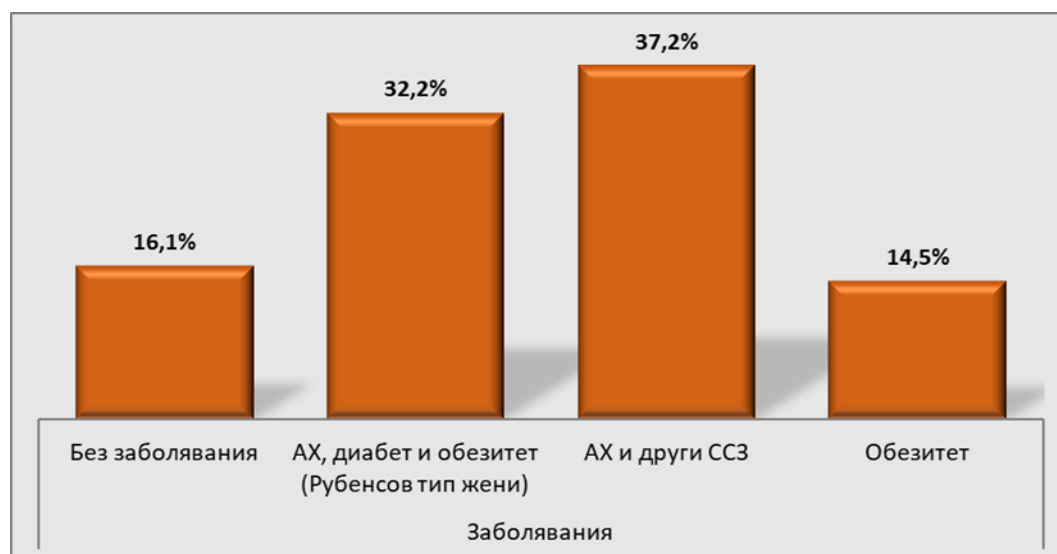
На таблица 5 е представено разпределението на пациентките с ЕК спрямо съпътстващите им заболявания.

Табл.5 Съпътстващи заболявания при пациентките с ЕК

Съпътстващи Заболявания	N	%
Без съпътстващи заболявания	29	16,1
АХ, диабет и обезитет (Рубенсов тип жени)	58	32,2
АХ и други ССЗ	67	37,2
Обезитет	26	14,4
Общо	180	100,0

Най-честите придружаващи заболявания при пациентките с ЕК в проучването са тези с АХ и други ССЗ, следвани от триадата ендокринно-метаболитни нарушения – АХ, диабет и обезитет. Само 26 от включените пациентки са само с обезитет, а при 29 има липса на съпътстващи заболявания.

На фигура 6 са представени процентно разпределени съпътстващите заболявания на изследваните пациенти.



Фиг.6 Процентно разпределение на съпътстващите заболявания при пациентките с ЕК

Захарният диабет тип II отдавна се счита за независим рисков фактор за ЕК с приблизителен релативен риск от 2,0. Тъй като затлъстяването е често срещано при него, то може да представлява съпътстващ рисков фактор, което повдига въпроса за независимата роля на диабета.

Поради високата корелация между обезитетата и инсулиновата резистентност, много проучвания показват важната роля на диабета като независим рисков фактор. Един изчерпателен мета-анализ на 29 проучвания последователно открива почти двойно увеличение на риска от ЕК при жени с диабет.

И нашите резултати показват, че обезитетът самостоятелно и в комбинация с диабет е представено при почти от половината ни пациенти – 46,7 %.

Хипертонията е свързана с повишен риск от ЕК. Въпреки че точният патологичен механизъм не е определен, се предполага, че хроничната хипертония инхибира апоптозата и насърчава клетъчното стареене.

В дисертационния труд на Lakshmi въпреки, че са включени по-малко пациенти в сравнение с нашето проучване броят на пациентите без придружаващи заболявания е близък до нашия; докато пациентите с АХ са по-малко на брой.

IV.1.7. Корелация между придружаващите заболявания на пациентките с ЕК и техните клинични симптоми

На таблица 6 е представено статистическото изследване на връзката между придружаващите заболявания на пациентките с ЕК и техните клинични симптоми.

Табл.6 Връзка между придружаващите заболявания на пациентите с ЕК и техните клинични симптоми

Клинични симптоми		Съпътстващи Заболявания				Общо	p
		Без съпътстващи заболявания	АХ, диабет и обезитет (Рубensoв тип жени)	АХ и други ССЗ	Обезитет		
Без клинична изява	N	2	2	1	5	10	<0,001
	%	6,9%	3,4%	1,5%	19,2%	5,6%	
Неправилно кървене	N	22	56	63	18	159	
	%	75,9%	96,6%	94,0%	69,2%	88,3%	
Болки	N	5	0	3	3	11	
	%	17,2%	0,0%	4,5%	11,5%	6,1%	
Общо	N	29	58	67	26	180	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Разгледа се връзката между придружаващите заболявания на пациентките с ЕК и техните клинични симптоми и се установи:

- най-висока е честота на симптома неправилно маточно кървене при пациентите с триадата – обезитет, АХ и диабет, както и при тези с АХ и др. ССЗ ($p < 0,001$);

- най-висока честота на липса на клинични симптоми при пациентите само с обезитет ($p < 0,001$);

- при пациентите без придружаващи заболявания е висока честотата на клиничния симптом болка ($p < 0,001$).

IV.1.8. Корелация между менопаузалния статус и клиничните симптоми при пациентките с ЕК

На таблица 7 и фигура 7 са представени резултатите относно връзката между менопаузалния статус и клиничните симптоми при пациентките с ЕК.

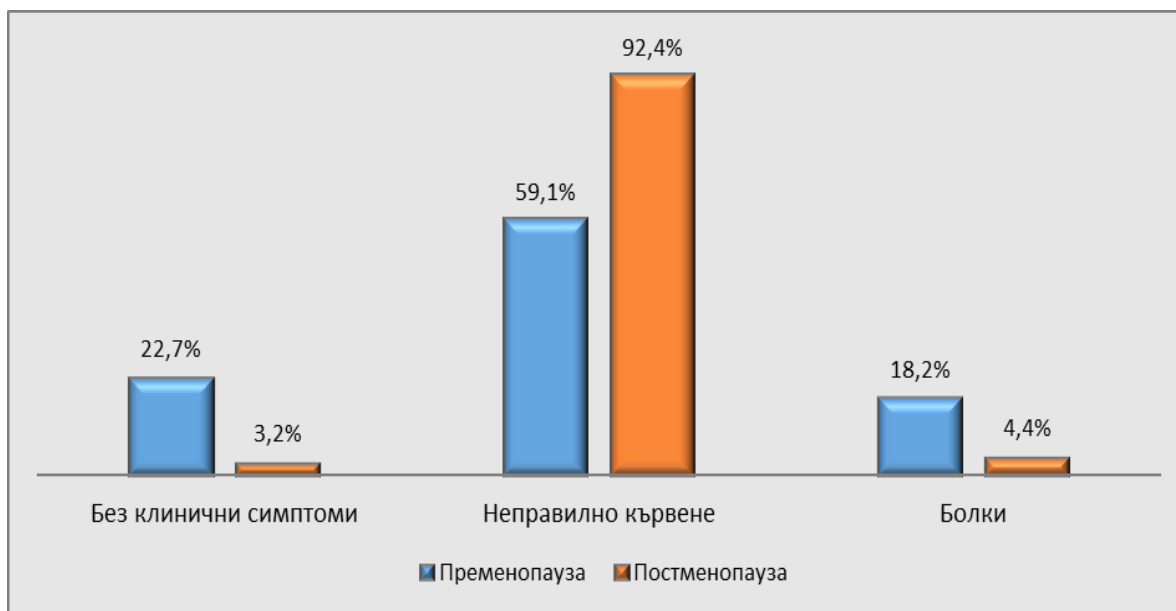
Табл.7 Връзка между менопаузалния статус и клиничните симптоми при пациентите с ендометриален карцином

Клинични симптоми		Менопаузален статус		Общо	p
		Пременопауза	Постменопауза		
Без клинични симптоми	N	5	5	10	<0,001
	%	22,7%	3,2%	5,6%	
Неправилно кървене	N	13	146	159	
	%	59,1%	92,4%	88,3%	
Болки	N	4	7	11	
	%	18,2%	4,4%	6,1%	
Общо	N	22	158	180	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Разгледа се връзката между менопаузалния статус и клиничните симптоми при пациентите с ендометриален карцином и се установи статистическа значимост $p < 0.001$:

- най-висока честота на неправилно кървене установяваме при пациентките в постменопауза ($p < 0,001$);

- най-висок процент на пациентки без клинични симптоми и тези с болки имаме при пременопаузалните случаи ($p < 0,001$).



Фиг.7 Процентно разпределение на връзката между менопаузалния статус и клиничните симптоми при пациентите с ендометриален карцином

От направената корелация се установява:

- 92,4 % от постменопаузалните пациентки са с неправилно кървене, за разлика от пременопаузалните, при които този симптом се явява при 59,1 % от случаите.

Получените резултати са сходни с друго проучване, проведено в Сърбия от Saša Andrijašević и сътрудници, като броят на включените пациенти не се различава значително.

Аномалното маточно кървене е кардиналният симптом (90%) на ЕК, често се проявява в ранна фаза на заболяването. В зависимост от индивидуалните рискови фактори, ЕК е причина за 1–14% от постменопаузалното кървене. Спрямо неправилното кървене като основен клиничен симптом и нашите резултати показват такъв висок процент на изява.

IV.2. Хистологична характеристика на ЕК при включените пациентки

IV.2.1. Хистологични резултати на пациентките от проведените диагностични методи

На таблица 8 са представени хистологичните резултати от диагностичните методи при пациентите с ЕК след проведена оперативна хистероскопия или дилатация и кюретаж.

Табл.8 Хистологични резултати от проведените диагностични методи

Хистологични резултати от диагностичните методи	N	%
Без предоперативен хистологичен резултат	2	1,1
G1 (високо диференциран) аденокарцином на ендометриума	31	17,2
G2 (умерено диференциран) аденокарцином на ендометриума	96	53,3
G3 (ниско диференциран) аденокарцином на ендометриума	27	15,1
G1 (високо диференциран) аденосквамозен карцином на ендометриума	14	7,8
Серозен карцином на ендометриума – неендометроиден тип	2	1,1
Светлоклетъчен карцином – неендометроиден тип	2	1,1
G2 (умерено диференциран) аденосквамозен карцином на ендометриума	6	3,3
Общо	180	100,0

Хистологични резултати от диагностичните методи установяват следното:

- най-висока честота на хистологичния вариант – аденокарцином;
- по-добре диференцираните му варианти превалират;
- ниско диференцираните случаи са 27;
- по-ниска честота на хистологичния вариант – аденосквамозен карцином;
- неендометроидните варианти са с ниска честота.

Нашите резултати показват едно превалиране на ендометроидния тип ЕК с хистологичен вариант аденокарцином – над 80 % от изследваните материали. Като неендометроиден тип ЕК се установява само в 2,2 % от случаите. Тип 1 ЕК включващ G1 - високо диференцираните и G2 – умерено диференцираните случаи на ендометроиден тип в нашето изследване са малко над 80 %, което съвпада с повечето световни проучвания.

IV.2.2. Хистологични резултати от окончателния препарат при включените пациентки

На таблица 9 са представени хистологичните характеристики на ендометриалните карциноми от окончателния препарат при включените пациенти.

Табл.9 Хистологични резултати от окончателния препарат при пациентите с ЕК

Хистологични резултати от окончателния препарат	N	%
G1 (високо диференциран) аденокарцином на ендометриума	25	13,9
G2 (умерено диференциран) аденокарцином на ендометриума	58	32,2
G3 (ниско диференциран) аденокарцином на ендометриума	14	7,8

G2 (умерено диференциран) аденокарцином на ендометриума от смесен тип – серозен и ендометроиден	2	1,1
Ca in situ с Атипична хиперплазия на ендометриума	7	3,9
G1 (високо диференциран) аденосквамозен карцином на ендометриума	3	1,7
G2 (умерено диференциран) аденосквамозен карцином на ендометриума	50	27,8
G3 (ниско диференциран) аденосквамозен карцином на ендометриума	10	5,6
Светлоклетъчен карцином ин ситу – неендометроиден тип	1	0,6
Микропапиларен серозен карцином – неендометроиден тип	2	1,1
Светлоклетъчен карцином – неендометроиден тип	8	4,4
Общо	180	100,0

От получените хистологичните резултати се установява следното:

- 55 % от случаите са с хистологичен вариант ендометриален аденокарцином, от които 1,1 % са от смесен тип серозен и ендометроиден;
- 35,1 % от случаите с хистологичен вариант ендометриален аденосквамозен карцином;
- 6,1 % от случаите са неендометроиден тип ендометриален карцином - микропапиларен серозен карцином и светлоклетъчен карцином, от които един от резултатите е светлоклетъчен карцином ин ситу;
- 3,9 % от резултатите са ЕК ин ситу с атипична хиперплазия на ендометриума.

Разделянето на ЕК на подгрупи тип I и тип II се основава на клиничко-патологични находки. Тип I обхваща около 80% от всички ЕК и представлява естроген-зависим добре диференциран ендометроиден карцином. Обикновено се диагностицира в ранен стадий при по-млади жени със затлъстяване. Тип II ЕК е предимно ниско диференциран ендометроиден

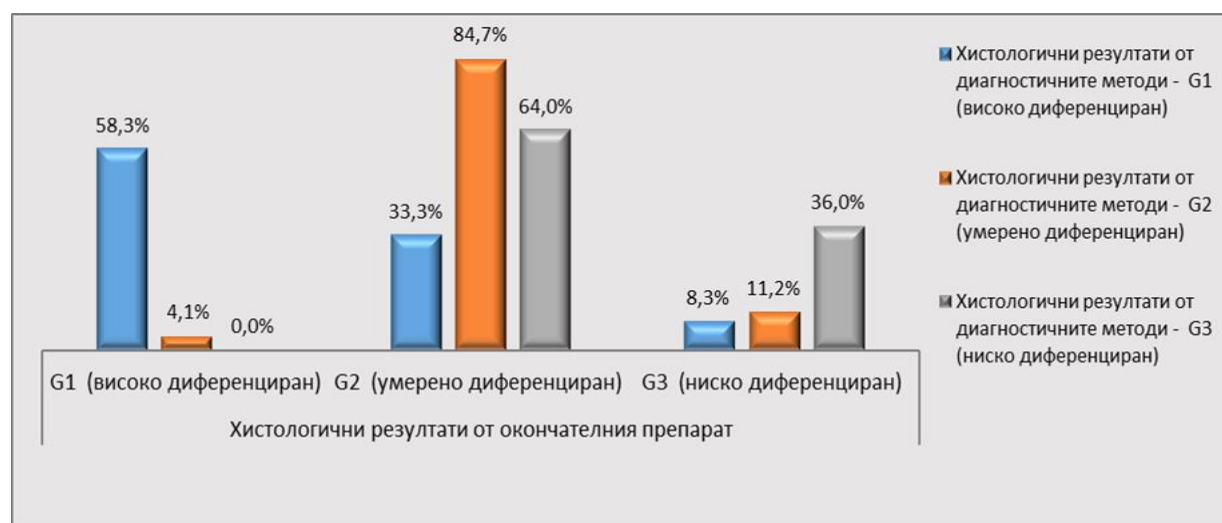
карцином или неендометриоиден, който се среща по-често при възрастни пациенти. Той е естроген-независим и се свързва с по-висок риск от метастази и по-лоша прогноза. ЕК тип II съставлява около 15–20% от всички тях, но причинява 40% от смъртните случаи. Нашите резултати показват пълно сходство, относно получените проценти на разпределение на случаите за тип I и тип II ЕК.

От получените окончателни хистологични резултати се потвърждават случаите на висок процент ендометриоден тип ЕК, докато неендометриодният тип ЕК се доказват при 11 пациентки. Тип II ЕК съставлява 19,5 % от включените пациенти.

Редица проучвания установяват, че честотата на ЕК при пациенти с атипична хиперплазия не е никак ниска. Едно от тях установява 31,58% от включените пациенти с атипична хиперплазия са с ЕК. Тези резултати са подобни на други такива проучвания.

IV.2.3. Корелация между хистологичните резултати от диагностичните методи и тези от окончателния препарат съобразно диференциацията на тумора

На фигура 8 е представено сравнението между хистологичните резултати от диагностичните методи и тези от окончателния препарат съобразно диференциацията на тумора.



Фиг.8 Сравнение между хистологичните резултати от диагностичните методи и тези от окончателния препарат съобразно диференциацията на тумора

На таблица 10 е представено статистическото изследване по McNemar, относно сравнението на хистологичните резултати между диагностичния и окончателния препарат по отношение на диференциацията на тумора.

Табл.10 Статистическото изследване по McNemar, относно сравнението на хистологичните резултати между диагностичния и окончателния препарат по отношение на диференциацията на тумора

Хистологични резултати от окончателния препарат		Хистологични резултати от диагностичните методи			Общо	p
		G1 (високо диференциран)	G2 (умерено диференциран)	G3 (ниско диференциран)		
G1 (високо диференциран)	N	14	4	0	18	0,235
	%	58,3%	4,1%	0,0%	12,2%	
G2 (умерено диференциран)	N	8	83	16	107	
	%	33,3%	84,7%	64,0%	72,8%	
G3 (ниско диференциран)	N	2	11	9	22	
	%	8,3%	11,2%	36,0%	15,0%	
Общо	N	24	98	25	147	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

При сравнение на хистологичните резултати между диагностичния и окончателния препарат по отношение на диференциацията на тумора се установява високо съвпадение.

Съвпадението между диагностичния и окончателния хистологичен резултат по отношение на високо диференцираните случай е 58,3 %, а по отношение на умерено диференцираните е 84,7%. По-ниска честота на съвпадение се установява при ниско диференцираните ЕК – 36 %.

IV.3. Проведено хирургично лечение при включените пациентки с ЕК

На таблица 11 са представени всички извършени оперативни интервенции по отношение на хирургичното лечение при включените пациентки с ЕК.

Табл.11 Оперативни интервенции по отношение на хирургичното лечение при включените пациентки с ЕК

Операция	N	%
Тотална хистеректомия с двустранна аднексектомия	73	40,6
Радикална хистеректомия	35	19,4
Тотална лапароскопска хистеректомия с двустранна аднексектомия	8	4,4
Тотална хистеректомия с двустранна аднексектомия, оментектомия с/без апендектомия	5	2,8
ТРАН – тотална робот асистирана хистеректомия	47	26,1
Вагинална хистеректомия	2	1,1
ТРАН – тотална робот асистирана хистеректомия с лимфонодектомия	10	5,6
Общо	180	100,0

От получените резултати се установява следното:

- чрез лапаротомия са оперирани 62,8 %;
- чрез минимално инвазивна ендоскопска хирургия – лапароскопски и робот-асистирана хирургия са оперирани 36,1 %;
- чрез вагинална хистеректомия попадат 1,1 % от оперираните пациенти.

На фигура 9 са представени в процентно разпределение извършените оперативни интервенции по отношение на хирургичното лечение при включените пациентки с ЕК.



Фиг.9 Процентно разпределение на извършените оперативни интервенции при пациентките с ЕК

В едно голямо проучване на Tiffany L. и съавтори, относно хирургичния подход при пациенти с ЕК в периода 2008 – 2013 година в щата Вашингтон (САЩ) се установява:

- 43,86 % от пациентите са оперирани чрез отворена хирургия;
- 45,45 % са оперирани чрез робот-асистирана хирургия;
- 10,69 % са оперирани лапароскопски.

Тези резултати корелират добре спрямо нашите, относно хирургичния подход при пациенти с ЕК, като се има предвид огромния икономически потенциал на САЩ.

IV.3.1. Стадиране на пациентите с ЕК

След проведено хирургично лечение и хистопатологично изследване на окончателните препарати пациентите се разпределиха съгласно международната класификация по FIGO.

На таблица 12 са представени резултатите относно стадирането на пациентите след хирургично лечение и хистопатологично изследване на окончателните препарати.

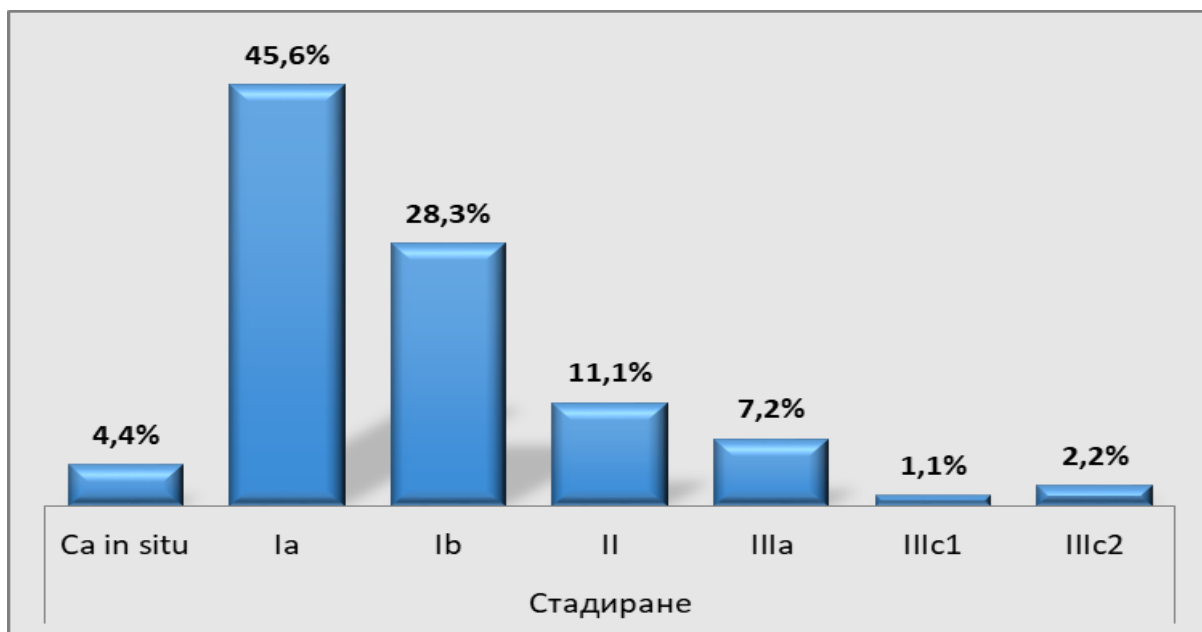
Табл.12 Стадиране при пациентите с ЕК

Стадиране	N	%
Ca in situ	8	4,4
Ia	82	45,6
Ib	51	28,3
II	20	11,1
IIIa	13	7,2
IIIc1	2	1,1
IIIc2	4	2,2
Общо	180	100,0

След направеното стадиране при пациентите с ЕК установихме:

- 133 случая от оперираните пациенти са в I стадий;
- 20 от изследваните са във II стадий;
- 19 от случаите попадат в III стадий;
- останалите 8 случая са Carcinoma in situ, като един от които е светлоклетъчен – неендометриден тип ЕК.

На фигура 10 са представени в процентно разпределение резултатите относно стадирането на пациентите след хирургично лечение и хистопатологично изследване на окончателните препарати.



Фиг.10 Процентно разпределение на пациентите с ЕК при стадиране

IV.3.2. Корелация между съпътстващите заболявания на пациентките с ЕК и проведеното оперативно лечение.

Връзката между придружаващите заболявания на пациентите с ЕК и проведените оперативни интервенции са представени на таблица 13 и фигура 11.

Табл.13 Връзката между придружаващите заболявания на пациентите с ЕК и проведените оперативни интервенции

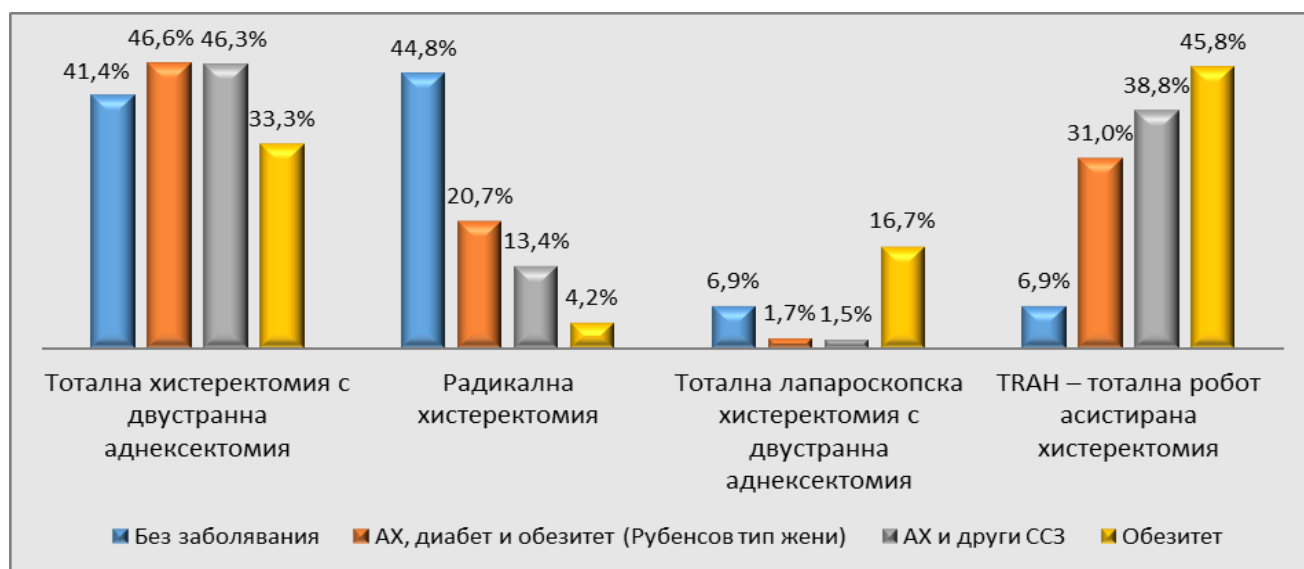
Операция		Заболявания				Общо	p
		Без съпътстващи заболявания	АХ, диабет и обезитет (Рубенсонов тип жени)	АХ и други ССЗ	Обезитет		
Тотална хистеректомия с двустранна аднексектомия	N	12	27	31	8	78	<0,001
	%	41,4%	46,6%	46,3%	33,3%	43,8%	
Радикална хистеректомия	N	13	12	9	1	35	
	%	44,8%	20,7%	13,4%	4,2%	19,7%	

Тотална лапароскопска хистеректомия с двустранна аднексектомия	N	2	1	1	4	8
	%	6,9%	1,7%	1,5%	16,7%	4,5%
ТРАН – тотална робот асистирана хистеректомия	N	2	18	26	11	57
	%	6,9%	31,0%	38,8%	45,8%	32,0%
Общо	N	29	58	67	24	178
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

При разглеждане на връзката между придружаващите заболявания на пациентите с ЕК и проведеното оперативно лечение се установи статистическа значимост $p < 0.001$:

- над 60 % от пациентите само с обезитет са оперирани ендоскопски – лапароскопски и робот-асистирана хирургия;

- над 40 % от пациентите без съпътстващи заболявания са оперирани чрез радикална операция.



Фиг.11 Процентно разпределение на връзката между придружаващите заболявания на пациентите с ЕК и проведените оперативни интервенции

Отново при разглеждане на проучването на Tiffany L. и съавтори се установява, че 53,3 % от пациентките с обезитет са оперирани чрез робот-асистирана хирургия и лапароскопски, което съвпада с нашите резултати.

IV.3.3. Корелация между клиничните симптоми и проведеното оперативно лечение при пациентките с ЕК

На таблица 14 са представени резултатите относно връзката между клиничните симптоми и проведеното оперативно лечение при пациентите с ЕК.

Табл.14 Връзка между клиничните симптоми и проведеното оперативно лечение при пациентите с ЕК

Операция		Клинични симптоми			Общо	p
		Без клинични симптоми	Неправилно кървене	Болки		
Тотална хистеректомия с двустранна аднексектомия	N	4	69	5	78	<0,001
	%	40,0%	43,9%	45,5%	43,8%	
Радикална хистеректомия	N	0	29	6	35	
	%	0,0%	18,5%	54,5%	19,7%	
Тотална лапароскопска хистеректомия с двустранна аднексектомия	N	4	4	0	8	
	%	40,0%	2,5%	0,0%	4,5%	
ТРАН – тотална робот асистирана хистеректомия	N	2	55	0	57	
	%	20,0%	35,0%	0,0%	32,0%	
Общо	N	10	157	11	178	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Разгледа се връзката между клиничните симптоми и проведеното оперативно лечение при пациентите с ЕК и се установи статистическа значимост ($P < 0,001$):

- над 50 % от пациентите с болки са оперирани чрез радикална хирургия;

- над 50 % от пациентите без клинична изява са оперирани чрез ендоскопска хирургия.

Тези резултати кореспондират добре с направената корелация между клиничните симптоми и окончателния хистологичен резултат, относно диференциацията на тумора, където се установи, че статистически по-висока честота на по-ниско диференцираните ендометриални карциноми се срещат при пациентите с болков синдром.

IV.3.4. Корелация между проведеното оперативно лечение и стадирането при пациентките с ЕК

На таблица 15 са представени резултатите при направената корелация между проведеното оперативно лечение и стадирането при пациентките с ЕК.

Табл.15 Корелация между проведеното оперативно лечение и стадирането при включените пациентки

Операция		Стадиране							Общо
		Ca in situ	Ia	Ib	II	IIIa	IIIc1	IIIc2	
Тотална хистеректомия с двустранна аднексектомия	N	3	43	17	7	8	0	0	78
	%	42,9%	53,1%	33,3%	35,0%	61,5%	0,0%	0,0%	43,8%
Радикална хистеректомия	N	2	14	8	1	4	2	4	35
	%	28,6%	17,3%	15,7%	5,0%	30,8%	100,0%	100,0%	19,7%
Тотална лапароскопска хистеректомия с двустранна аднексектомия	N	2	3	3	0	0	0	0	8
	%	28,6%	3,7%	5,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	4,5%
ТРАН – тотална робот асистирана хистеректомия	N	0	21	23	12	1	0	0	57
	%	0,0%	25,9%	45,1%	60,0%	7,7%	0,0%	0,0%	32,0%
Общо	N	7	81	51	20	13	2	4	178
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

От направената корелация между проведеното оперативно лечение и следоперативното стадиране при пациентките с ЕК установяваме:

- 100 % от пациентките в стадий IIIc1 и IIIc2 са оперирани чрез радикална хирургия;
- над 30 % от пациентките в стадий IIIa отново са оперирани чрез радикална хирургия;
- 60 % от пациентите в стадий II са оперирани чрез робот-асистирана хирургия;
- над 50 % от пациентите в стадий Ia са оперирани класически чрез тотална хистеректомия с двустранна аднексектомия;
- над 40 % от пациентите в стадий Ib са оперирани чрез робот-асистирана хирургия, а над 30 % от останалите чрез класическата хистеректомия.

IV.4. Корелация между менопаузалния статус и хистологичните резултати при пациентките с ЕК

IV.4.1. Корелация между менопаузалния статус и хистологичните резултати от диагностичните методи за ЕК по отношение диференциацията на тумора

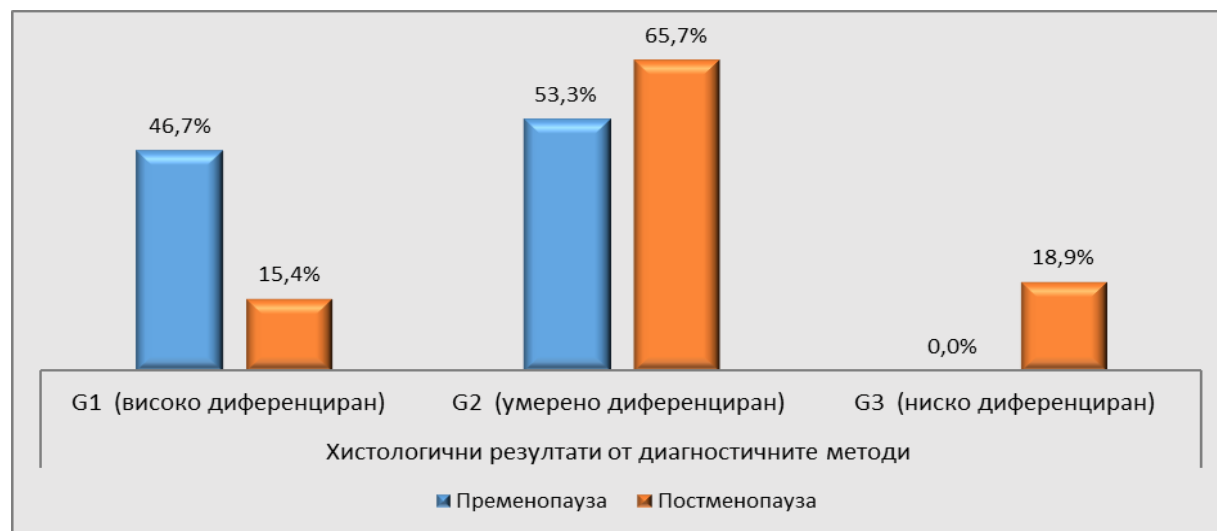
На таблица 16 и фигура 12 са представени резултатите относно връзката между менопаузалния статус и хистологичните резултати от диагностичните методи за ендометриалния карцином по отношение диференциацията на тумора.

Табл.16 Връзка между менопаузалния статус и хистологичните резултати от диагностичните методи за ЕК по отношение диференциацията на тумора

Хистологични резултати от диагностичните методи		Менопаузален статус		Общо	p
		Пременопауза	Постменопауза		
G1 (високо диференциран) на ендометриума	N	7	22	29	0,006
	%	46,7%	15,4%	18,4%	
G2 (умерено диференциран) на ендометриума	N	8	94	102	
	%	53,3%	65,7%	64,6%	
G3 (ниско диференциран) на ендометриума	N	0	27	27	
	%	0,0%	18,9%	17,1%	
Общо	N	15	143	158	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Разгледа се връзката между менопаузалния статус и хистологичните резултати от диагностичните методи за ЕК по отношение диференциацията на тумора и се установи статистическа значимост $P=0,006$.

Установяваме статистически по-висока честота на по-добре диференцираните ендометриални карциноми при пациентите в пременопаузална възраст в сравнение с постменопаузалните $P=0,006$.



Фиг.12 Процентно разпределение на връзката между менопаузалния статус и хистологичните резултати от диагностичните методи за ЕК по отношение диференциацията на тумора

От направената корелация установяваме следното:

- високо и умерено диференцираните случаи на ЕК от диагностичните методи преобладават при пременопаузалните пациенти;

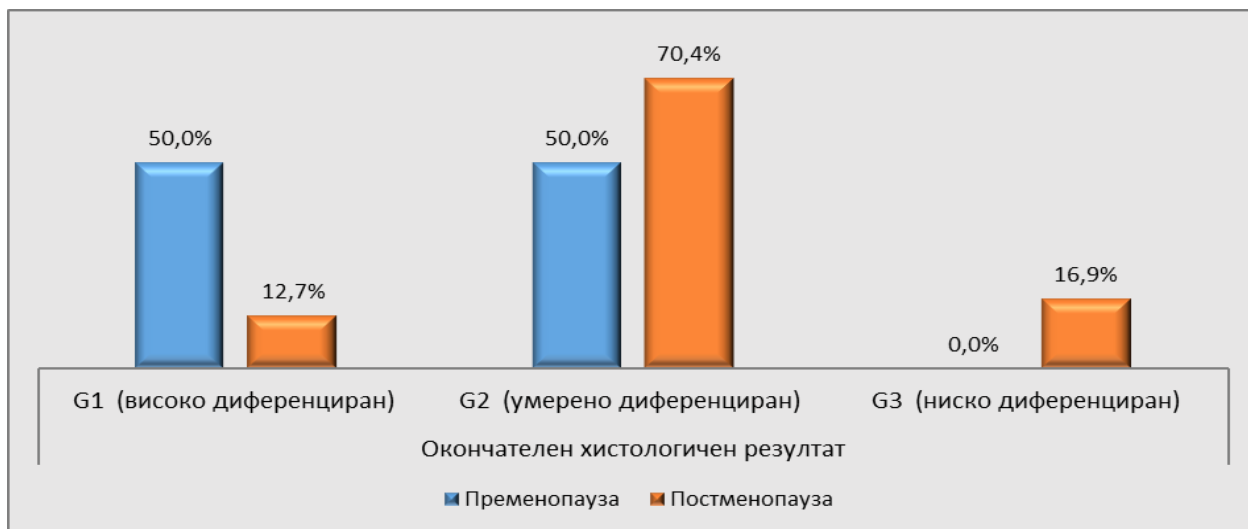
- ниско диференцираните случаи на ЕК от диагностичните методи преобладават при постменопаузалните пациенти.

IV.4.2. Корелация между менопаузалния статус и окончателния хистологичен резултат по отношение диференциацията на тумора

На таблица 17 и фигура 13 са представени резултатите относно връзката между менопаузалния статус и окончателните хистологични резултати по отношение диференциацията на тумора.

Табл.17 Корелация между менопаузалния статус и окончателните хистологични резултати по отношение диференциацията на тумора

Окончателен хистологичен резултат, относно диференциацията на тумора		Менопаузален статус		Общо	p
		Пременопауза	Постменопауза		
G1 (високо диференциран)	N	10	18	28	<0,001
	%	50,0%	12,7%	17,3%	
G2 (умерено диференциран)	N	10	100	110	
	%	50,0%	70,4%	67,9%	
G3 (ниско диференциран)	N	0	24	24	
	%	0,0%	16,9%	14,8%	
Общо	N	20	142	162	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	



Фиг.13 Процентно разпределение на връзката между менопаузалния статус и окончателните хистологични резултати по отношение диференциацията на тумора

Разгледа се връзката между менопаузалния статус и окончателните хистологични резултати по отношение диференциацията на тумора и се установи статистическа значимост $P < 0,001$.

Установяваме и потвърждаваме статистически по-висока честота на по-добре диференцираните ендометриални карциноми при пациентите в пременопаузална възраст в сравнение с постменопаузалните ($p < 0,001$).

Този извод се потвърждава и в проучването на Saša Andrijašević и съавтори.

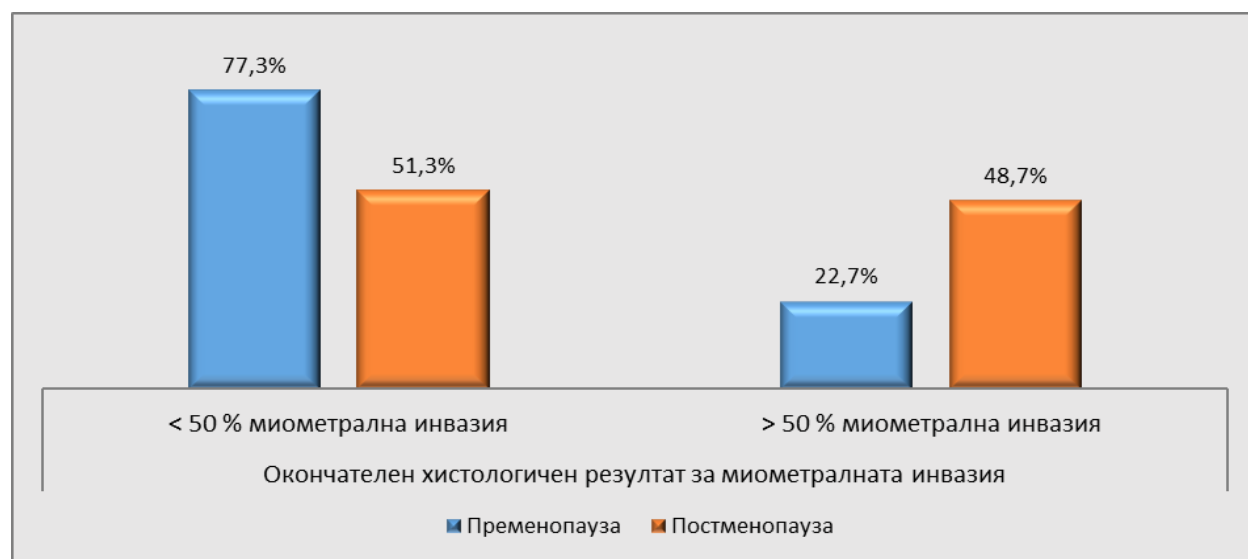
Нашите резултати се потвърждават и от друго голямо проучване, при което се установява, че дялът на пациентите с ендометриоиден тип ЕК в пременопаузална възраст е значително по-висок, отколкото в постменопаузална.

IV.4.3. Корелация между менопаузалния статус и окончателния хистологичен резултат по отношение на миометралната инвазия

На таблица 18 и фигура 14 са представени резултатите относно връзката между менопаузалния статус и окончателните хистологични резултати по отношение на миометралната инвазия.

Табл.18 Корелация между менопаузалния статус и окончателните хистологични резултати по отношение на миометралната инвазия

Окончателен хистологичен резултат за МИ		Менопаузален статус		Общо	X ²	df	p
		Пременопауза	Постменопауза				
< 50 % миометрална инвазия	N	17	81	98	5,27	1	0,022
	%	77,3%	51,3%	54,4%			
> 50 % миометрална инвазия	N	5	77	82			
	%	22,7%	48,7%	45,6%			
Общо	N	22	158	180			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			



Фиг.14 Процентно разпределение на връзката между менопаузалния статус и окончателните хистологични резултати по отношение на миометралната инвазия

Разгледа се връзката между менопаузалния статус и окончателните хистологични резултати по отношение на миометралната инвазия и се установи статистическа значимост P=0,022.

От направената корелация установяваме статистически по-висока честота на миоетрална инвазия < 50 % при пациентите в пременопаузална възраст в сравнение с постменопаузалните пациентки (p=0,022).

IV.5. Корелация между клиничните симптоми и хистологичните резултати при пациентките с ЕК

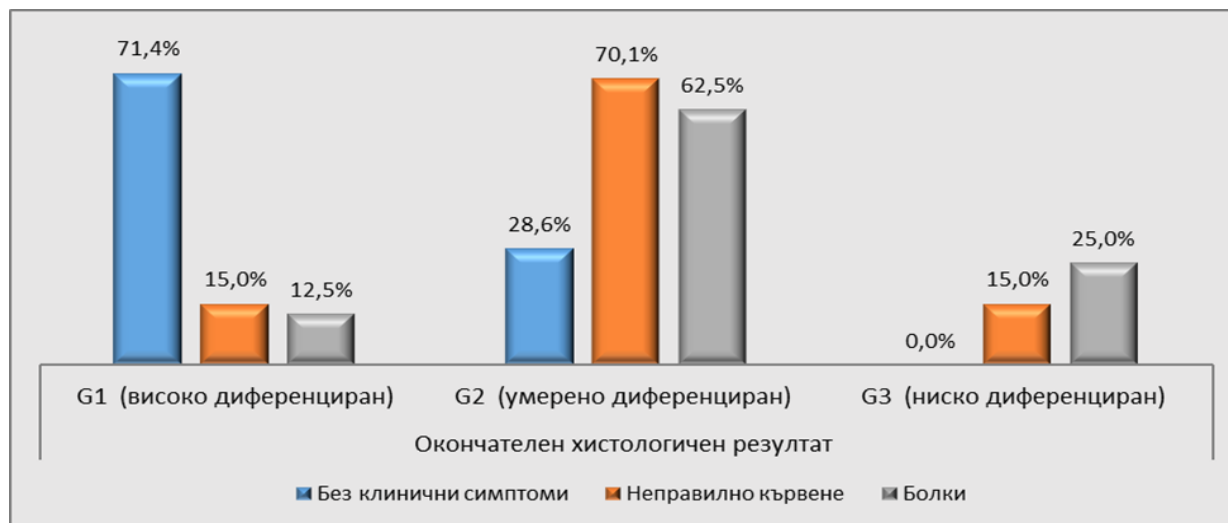
IV.5.1. Корелация между клиничните симптоми и окончателния хистологичен резултат по отношение диференциацията на тумора

На таблица 19 и фигура 15 са представени резултатите за връзката между клиничните симптоми и окончателните хистологични резултати по отношение диференциацията на тумора.

Табл.19 Корелация между клиничните симптоми на пациентите и окончателните хистологични резултати по отношение диференциацията на тумора

Окончателен хистологичен резултат, относно диференциацията на тумора		Клинични симптоми			Общо	p
		Без клинични симптоми	Неправилно кървене	Болки		
G1 (високо диференциран)	N	5	22	1	28	0,013
	%	71,4%	15,0%	12,5%	17,3%	
G2 (умерено диференциран)	N	2	103	5	110	
	%	28,6%	70,1%	62,5%	67,9%	
G3 (ниско диференциран)	N	0	22	2	24	
	%	0,0%	15,0%	25,0%	14,8%	
Общо	N	7	147	8	162	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Разгледа се връзката между клиничните симптоми на пациентките и окончателните им хистологични резултати, относно диференциацията на тумора и се установи статистическа значимост $P=0,013$.



Фиг.15 Връзка между клиничните симптоми на пациентите и окончателните хистологични резултати, относно диференциацията на тумора

От направената корелация установяваме:

- статистически по-висока честота на по-добре диференцираните ендометриални карциноми при пациентите без клинични симптоми. $P=0,013$;
- статистически по-висока честота на по-ниско диференцираните ендометриални карциноми при пациентите с болков синдром. $P=0,013$.

IV.5.2. Корелация между клиничните симптоми и окончателния хистологичен резултат по отношение на миометралната и цервикалната стромална инвазия

На таблици 20 и 21 са представени резултатите относно връзката между клиничните симптоми и окончателните хистологични резултати по отношение на миометралната и цервикалната стромална инвазия.

Табл.20 Връзка между клиничните симптоми и окончателните хистологични резултати по отношение на миоетралната инвазия при пациентките с ЕК

Окончателен хистологичен резултат за МИ		Клинични симптоми			Общо	X ²	df	p
		Без клинични симптоми	Неправилно кървене	Болки				
< 50 % миоетрална инвазия	N	6	88	4	98	1,626 ^a	2	0,443
	%	60,0%	55,3%	36,4%	54,4%			
> 50 % миоетрална инвазия	N	4	71	7	82			
	%	40,0%	44,7%	63,6%	45,6%			
Общо	N	10	159	11	180			
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%			

Табл.21 Връзка между клиничните симптоми и окончателните хистологични резултати по отношение на цервикалната стромална инвазия при пациентките с ЕК

Окончателен хистологичен резултат за ЦСИ		Клинични симптоми			Общо	p
		Без клинични симптоми	Неправилно кървене	Болки		
Без инвазия на маточната шийка	N	10	135	9	154	0,532
	%	100,0%	84,9%	81,8%	85,6%	
С инвазия на маточната шийка	N	0	24	2	26	
	%	0,0%	15,1%	18,2%	14,4%	
Общо	N	10	159	11	180	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

След като се разгледаха връзките между клиничните симптоми и окончателните хистологични резултати по отношение на миоетралната и

цервикалната стромална инвазия при включените в проучването пациентки не се установи статистически значима разлика.

Въпреки, че не се намери статистически значима разлика, установяваме:

- по-висока честота на миоетрална инвазия < 50 % при пациентите без клинични симптоми $P=0,443$;

- по-висока честота на липсваща цервикална стромална инвазия при пациентите без клинични симптоми $P=0,532$

IV.6. Предоперативно ултразвуково изследване при пациентките с ЕК

IV.6.1. Оценка на чувствителността и специфичността на предоперативното ултразвуково изследване по отношение на миоетралната и цервикалната стромална инвазия

IV.6.1.1. Корелация между предоперативното УЗИ относно миоетралната инвазия и окончателния хистологичен резултат

На фигура 16 са представени резултатите относно връзката между предоперативното УЗИ относно МИ и окончателните хистологични резултати за МИ.



Фиг.16 Корелация между предоперативното УЗИ относно миоетралната инвазия и окончателния хистологичен резултат

Установява се статистически значима разлика между предоперативното ултразвуково изследване за миометрална инвазия и окончателния хистологичен резултат ($P < 0,001$).

От направената корелация установяваме:

- 81,7 % съвпадение между предоперативното УЗИ за МИ <50% и окончателните хистологични резултати;

- 83,8 % съвпадение между предоперативното УЗИ за МИ >50% и окончателните хистологични резултати.

Изчисли се чувствителност и специфичност на метода по отношение на миометралната инвазия според окончателния хистологичен резултат.

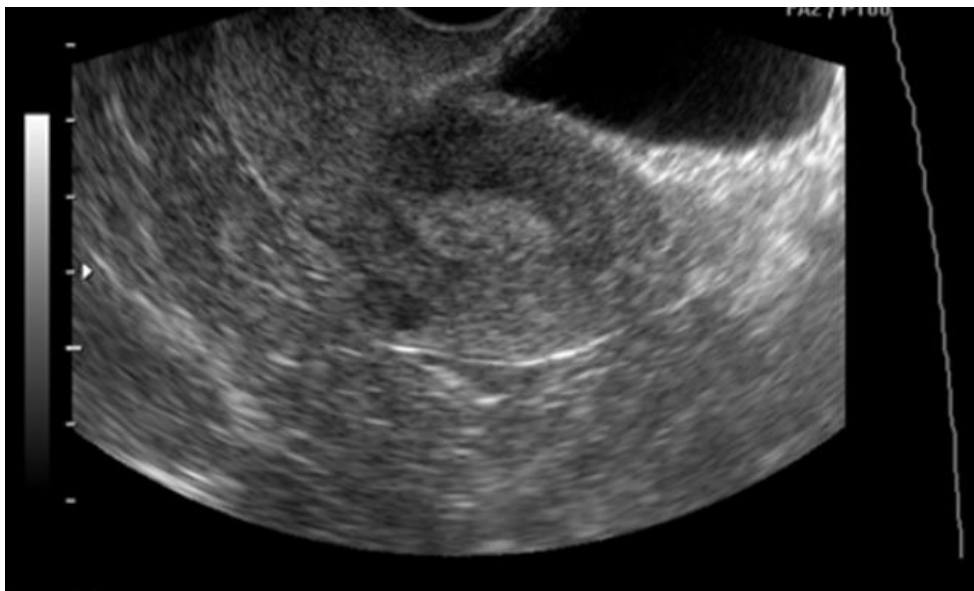
Тези резултати са представени на таблица 22.

Табл.22 Чувствителност и специфичност на предоперативното ултразвуково изследване по отношение на миометралната инвазия

Предоперативно УЗИ относно миометралната инвазия		
Статистика	Стойност	95% CI
Чувствителност	81.73%	72.95% до 88.63%
Специфичност	83.78%	73.39% до 91.33%
Позитивна предиктивна стойност	87.63%	80.72% до 92.30%
Негативна предиктивна стойност	76.54%	68.22% до 83.22%

Установяваме чувствителност на метода от 81,73 % и специфичност от 83,78 %. При сравнение на данните в литературата виждаме, че субективната оценка на миометралната инвазия в ръцете на опитни изследователи достига чувствителност от 61 до 93% и специфичност от 71% до 92%. Нашите резултати кореспондират добре спрямо гореописаните резултати от литературата.

На фигури 17 и 18 са представени предоперативни УЗИ на пациентки с ЕК, при които инфилтрацията на тумора е под половината от миометриума.

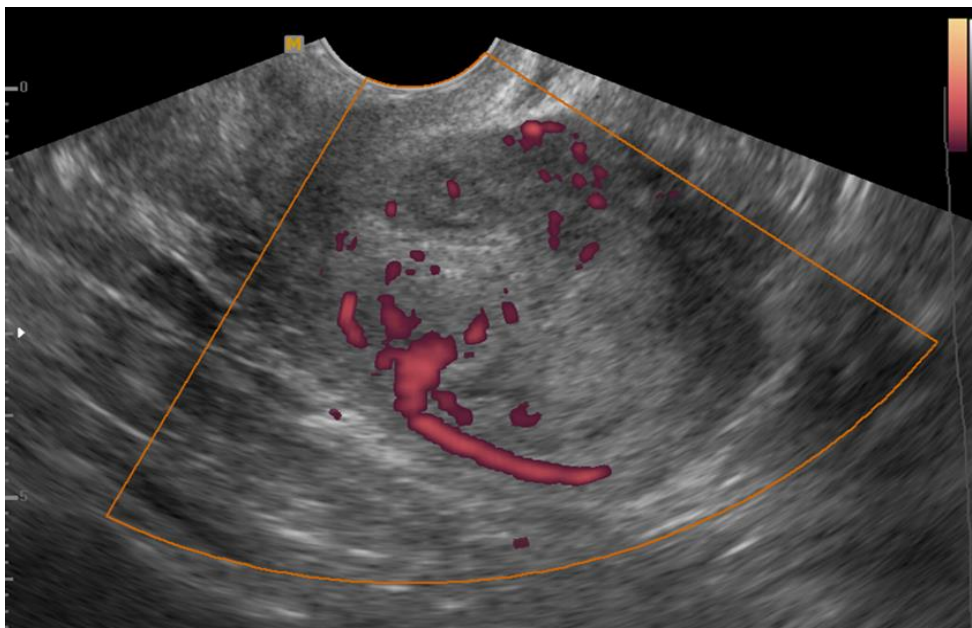


Фиг.17 Предоперативно УЗИ при МИ по-малко от 50 %



Фиг.18 Предоперативно УЗИ при МИ по-малко от 50 %

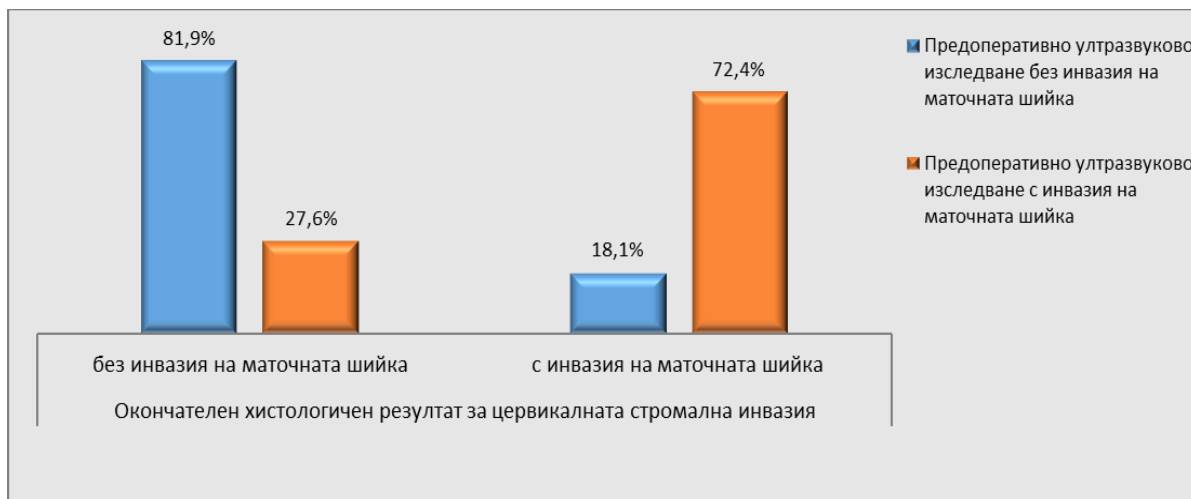
На фигура 19 е представено предоперативно УЗИ при пациентка с ЕК с инфилтрация на тумора повече от половината на миометриума.



Фиг.19 Предоперативно УЗИ при МИ повече от 50 %

IV.6.1.2. Корелация между предоперативното УЗИ относно цервикалната стромална инвазия и окончателния хистологичен резултат

На фигура 20 и таблица 23 са представени резултатите относно връзката между предоперативното УЗИ относно ЦСИ и окончателните хистологични резултати за инвазията на маточната шийка.



Фиг.20 Процентно разпределение на направената корелация между предоперативното УЗИ относно цервикалната стромална инвазия и окончателния хистологичен резултат

Табл.23 Корелация между предоперативното УЗИ относно инвазията на маточната шийка и окончателния хистологичен резултат

Окончателен хистологичен резултат за ЦСИ		Предоперативно УЗИ		Общо	p
		Без инвазия на маточната шийка	С инвазия на маточната шийка		
Без инвазия на маточната шийка	N	122	8	130	<0.001
	%	81,9%	27,6%	73,03%	
С инвазия на маточната шийка	N	27	21	48	
	%	18.1%	72,4%	26.97%	
Общо	N	149	29	178	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Установява се статистически значима разлика между предоперативното ултразвуково изследване за инвазия на маточната шийка и окончателния хистологичен резултат ($P < 0,001$).

От направената корелация установяваме:

- 81,9 % съвпадение между предоперативното УЗИ за липса на ЦСИ и окончателните хистологични резултати;

- 72,4 % съвпадение между предоперативното УЗИ за наличие на ЦСИ и окончателните хистологични резултати.

Изчисли се чувствителността и специфичността на метода по отношение на цервикалната стромална инвазия според окончателния хистологичен резултат.

Тези резултати са представени на таблица 24.

Табл.24 Чувствителност и специфичност на предоперативното ултразвуково изследване по отношение на цервикалната стромална инвазия

Предоперативно УЗИ относно цервикалната стромална инвазия		
Статистика	Стойност	95% CI
Чувствителност	81.9%	74.74% до 87.71%
Специфичност	72.41%	52.76% до 87.27%
Позитивна предиктивна стойност	93.85%	89.38% до 96.51%
Негативна предиктивна стойност	43.75%	34.08% до 53.92%

Установяваме чувствителност на метода от 81,9 % и специфичност от 72,41 %. При сравнение на данните в литературата виждаме, че чувствителността и специфичността на субективната оценка на цервикалната стромална инвазия варира съответно от 25% до 93% и от 85% до 99%.

Нашите резултати показват добра корелация с описаните в литературата.

IV.6.2. Прогностична възможност на ултразвуковата диагностика по отношение на диференциацията на тумора

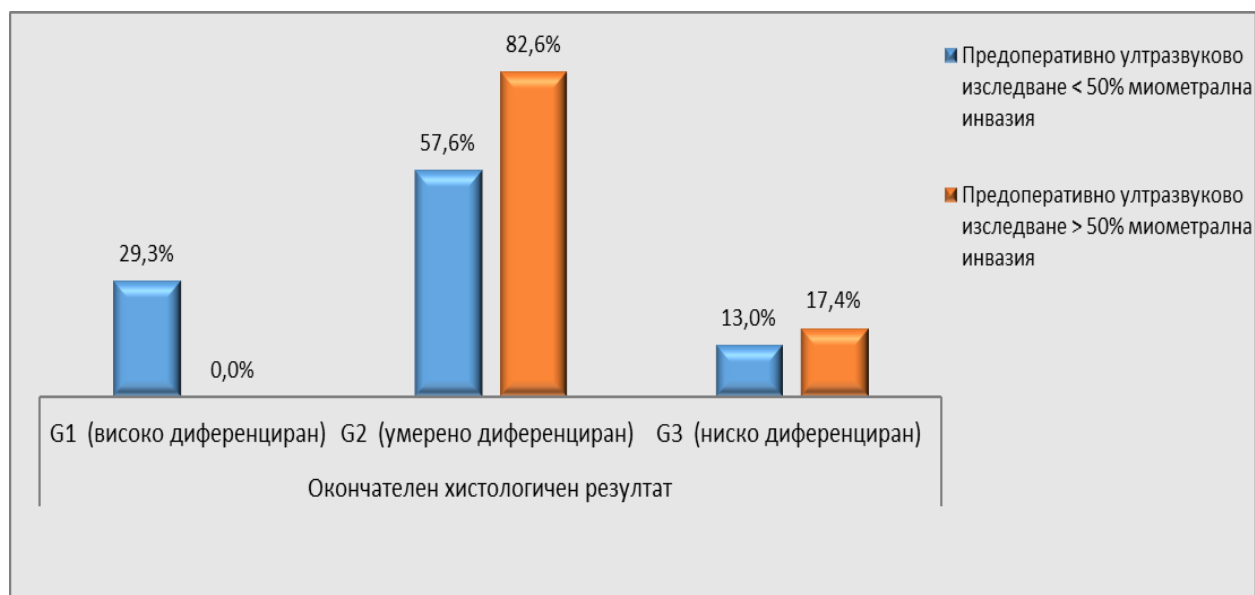
V.6.2.1. Корелация между предоперативното УЗИ за миометралната инвазия и диференциацията на тумора от окончателния хистологичен резултат

На таблица 25 и фигура 21 са представени резултатите относно връзката между предоперативното УЗИ за МИ и диференциацията на тумора от окончателните хистологични резултати.

Табл.25 Корелация между предоперативното УЗИ за МИ и диференциацията на тумора от окончателния хистологичен резултат

Окончателен хистологичен резултат за диференциацията на ЕК		Предоперативно УЗИ за МИ		Общо	X ²	df	p
		< 50 % миоетрална инвазия	> 50 % миоетрална инвазия				
G1 (високо диференциран)	N	27	0	27	24,36	2	<0,001
	%	29,3%	0,0%	16,8%			
G2 (умерено диференциран)	N	53	57	110			
	%	57,6%	82,6%	68,3%			
G3 (ниско диференциран)	N	12	12	24			
	%	13,0%	17,4%	14,9%			
Общо	N	92	69	161			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Установява се статистически значима корелация между проведеното предоперативно ехографско изследване за степента на миоетрална инвазия и диференциацията на тумора ($P < 0,001$).



Фиг.21 Процентно разпределение на направената корелация между предоперативното УЗИ за МИ и диференциацията на тумора от окончателния хистологичен резултат

От направената корелация установяваме, че по-добре диференцираните варианти на ендометриалния карцином се наблюдават при установяване на по-малко от 50 % миометрална инвазия при предоперативното ултразвуково изследване.

IV.6.2.2. Корелация между предоперативното УЗИ за ЦСИ и диференциацията на тумора от окончателния хистологичен резултат

На таблица 26 са представени резултатите относно връзката между предоперативното УЗИ за инвазия на маточната шийка и диференциация на тумора от окончателните хистологични резултати.

Табл.26 Корелация между предоперативното УЗИ за инвазия на маточната шийка и диференциация на тумора от окончателните хистологични резултати

Окончателен хистологичен резултат за диференциацията на ЕК		Предоперативно УЗИ		Общо	p
		Без инвазия на маточната шийка	С инвазия на маточната шийка		
G1 (високо диференциран)	N	27	0	27	0,007
	%	20,0%	0,0%	16,8%	
G2 (умерено диференциран)	N	91	19	110	
	%	67,4%	73,1%	68,3%	
G3 (ниско диференциран)	N	17	7	24	
	%	12,6%	26,9%	14,9%	
Общо	N	135	26	161	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

При разглеждане на резултатите прави впечатление, че 87,4 % от случаите, при които предоперативно сме установили липса на инвазия на МШ представляват високо и умерено диференцирани карциноми. От направеното изследване установяваме статистически значима разлика – $p=0,007$.

От направената корелация установяваме, че по-добре диференцираните варианти на ендометриалния карцином се наблюдават при липса на инвазия на МШ при предоперативното ултразвуково изследване.

V. ИЗВОДИ

1. Ендометриалният карцином е най-често срещан в декадата 60-70 годишна възраст.
2. Корелацията между постменопаузалните пациенти с неправилно кръвотечение и ендометриален карцином е изключително висока.
3. Съвпадението между диагностичния и окончателния хистологичен резултат по отношение на диференциацията на тумора е високо.
4. По-добре диференцираните варианти на ендометриалния карцином се наблюдават при пременопаузалните пациенти.
5. По-добре диференцирани тумори се срещат при пациентите без съпътстваща клинична изява.
6. Ултразвуковата оценка на миометралната и цервикалната стромална инвазия е надежден и полезен метод, който може да помогне при вземането на решение за вида на основното оперативно лечение и да се използва за предоперативното стадиране.
7. По-добре диференцирани варианти на ендометриален карцином се наблюдават при установяване на по-малко от 50 % миометрална инвазия при предоперативното ултразвуково изследване.

VI. ПРИНОСИ

VI. 1 Приноси с оригинален характер

1. За първи път у нас е направено проучване относно възможността на ултразвуковата диагностика за оценка на миоетралната и цервикална стромална инвазия при пациентите с ендометриален карцином, което може да помогне при вземането на решение за вида на основното оперативно лечение и да се използва за предоперативното стадиране.

VI. 2 Приноси с потвърдителен характер

1. Определена е честотата на епидемиологичните и клинични данни при пациентите с ендометриален карцином.

2. Анализирани са клиничните изяви и ролята им спрямо менопаузалния статус при пациентите с ендометриален карцином.

3. Оценена е честотата на съвпадение относно диференциацията на тумора между диагностичния и окончателния хистологичен резултат.

4. Анализирани са честотата на различните варианти на диференциация на тумора и са оценени групите с нисък риск и по-добра прогноза на заболяването.

VII. ПРИЛОЖЕНИЕ

Списък с публикации, свързани с дисертационния труд:

1. N. Geshev, R. Dimitrov, V. Kirkov, A. Vodenicharova, A. Yanakieva, S. Slavov, Preoperative ultrasound assessment of myometrial invasion in endometrial cancer and prediction of surgical stage. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2022, Vol. 36, no. 1, 753-758. DOI: 10.1080/13102818.2022.2108340 [**Impact factor 1.632**]
2. Н. Гешев, Р. Димитров, В. Кирков, С. Славов. Ендометриален карцином - литературен обзор – първа част – епидемиологична характеристика, рискови и превантивни фактори, преканцерози и клинична картина. *Praemedicus since 1925*, 2022, Vol. 40, Issue 2, 9-15. ISSN: 1314-8079
3. Н. Гешев, Р. Димитров, В. Кирков, С. Славов. Ендометриален карцином - литературен обзор – втора част – диагноза и хирургично лечение. *Praemedicus since 1925*, 2022, Vol. 40, Issue 2, 16-23. ISSN: 1314-8079