

НЕЧУШКИНА В. М., МОРХОВ К. Ю., КУЗНЕЦОВ В. В.
NECHUSHKINA V. M., MORKHOV K. YU., KUZNETSOV V. V.

Эволюция лечения рака тела матки

Цитирование: Нечушкина В. М., Морхов К. Ю., Кузнецов В. В. Эволюция лечения рака тела матки // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. С. – 92–98.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-92-98

Резюме

Статья посвящена эволюции хирургического, лучевого и лекарственного лечения рака тела матки на протяжении последних 20 лет. В ней обсуждаются результаты ключевых исследований по данной проблеме, изменившие подходы к лечению этой патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак тела матки, лимфодиссекция, лапароскопические операции, лучевая терапия, химиотерапия

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Нечушкина Валентина Михайловна – ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: drnechushkina@mail.ru

Морхов Константин Юрьевич – ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Кузнецов Виктор Васильевич – ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Статью об эволюции лечения рака тела матки (РТМ) за последние 20 лет хотелось бы начать с цитаты, которой в этом году исполнилось 40 лет. В 1976 г. известный исследователь РТМ R. C. Boronow в своей работе со знаковым названием «Endometrial cancer: not a benign disease» («Рак тела матки – не доброкачественное заболевание») описал четыре распространенных «мифа» о РТМ: (1) РТМ – относительно доброкачественное заболевание; (2) оптимальный метод его лечения известен; (3) прогностические факторы определены; (4) состояние лимфатических узлов имеет незначительное прогностическое значение [1]. Несмотря на то что за последние 20 лет опубликован ряд знаковых исследований, которые существенно изменили наши позиции относительно всех ключевых аспектов лечения РТМ: хирургического, лучевого и лекарственного, эти «мифы» по сей день оказывают существенное влияние на лечение больных и клинические исследования по этой проблеме.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

За последние 20 лет хирургическое лечение РТМ претерпело значительные изменения. Во-первых, изменились подходы к хирургическому доступу при операциях по поводу этой патологии. Первое сообщение о выполнении лапароскопической операции при РТМ появилось в 1992 г. [2]. Лапароскопический доступ применяют для выполнения как лапароскопически-ассистированных, так и тотальных лапароскопических пангистерэктомий. Логическим продолжением лапароскопических вмешательств при РТМ стали робот-ассистированные операции. По сравнению с лапаротомным доступом лапароскопический снижает риск осложнений со стороны операционной раны и послеоперационного пареза кишечника, длительность пребывания в стационаре и общую стоимость лечения, а также ускоряет послеоперационную реабилитацию и повышает качество жизни больных

[3]. У больных, которым проводят послеоперационную ЛТ, лапароскопические вмешательства сопровождаются более низкой частотой спаечной болезни и лучевых повреждений кишечника [4].

В настоящее время проведено несколько рандомизированных исследований лапароскопических операций при РТМ. Наиболее крупным и известным является рандомизированное исследование LAP II, проведенное Гинекологической исследовательской группой (GOG) и впервые опубликованное в 2006 г. [5]. Лапаротомные вмешательства выполнены 920 больным, лапароскопические – 1696. Частота конверсии составила 26%. В 15% случаев конверсия была обусловлена плохой визуализацией операционного поля, в 4% случаев – диссеминацией РТМ, в 3% случаев – интраоперационным кровотечением. Медиана числа удаленных лимфатических узлов в лапароскопической и лапаротомной группах была одинаковой. Общая частота осложнений в лапаротомной группе составила 7,6%, в лапароскопической – 9,5%. Лапароскопические вмешательства были дольше лапаротомных, однако больные, перенесшие лапароскопические вмешательства, быстрее выписывались из стационара. Частота рецидивов РТМ через 3 года после лечения составила 11,4% в лапароскопической и 10,2% в лапаротомной группе, 5-летняя общая выживаемость была одинаковой в обеих группах и составила 89,8% [6].

Если исследование LAP II и аналогичные работы поставили точку в дискуссиях о возможности лапароскопических операций при РТМ, то дискуссии относительно объема хирургического вмешательства, а именно оценки состояния регионарных лимфатических узлов при РТМ I клинической стадии не прекращаются на протяжении трех последних десятилетий.

Основные исследования лимфогенного метастазирования РТМ пришлось на 70–80-е гг. прошлого столетия. В нашей стране они связаны с именем ярчайшего представителя

отечественной онкогинекологии профессора Я.В. Бохмана, опубликовавшего в 1976 г. монографию «Метастазы рака матки» [7]. Наиболее значимой зарубежной работой можно считать исследование GOG 33 [8]. Отечественные и зарубежные исследователи пришли к одинаковым выводам: вероятность поражения лимфатических узлов при РТМ зависит от факторов риска, наиболее значимыми из которых являются глубина инвазии миометрия и степень дифференцировки опухоли, и впервые подчеркнули два важнейших принципа вмешательств на регионарных лимфатических узлах при РТМ. Во-первых, они должны быть адекватными для суждения о состоянии лимфатических узлов. Во-вторых, хирург не должен определять показания к лимфодиссекции по результатам интраоперационной пальпации лимфатических узлов, поскольку макрометастазы выявляются менее чем у 10% больных РТМ с лимфогенными метастазами, а пальпация регионарных лимфатических узлов через брюшину зачастую не позволяет выявить их изменения даже при наличии метастазов [8]. Последнее наблюдение является крайне важным с практической точки зрения, поскольку ставит под сомнение информативность предоперационной визуализации, интраоперационной ревизии и случайной биопсии регионарных лимфатических узлов у большинства больных РТМ. Важность адекватной лимфодиссекции подтвердил более поздний анализ, проведенный в 2007 г., который продемонстрировал, что чем больше число удаленных лимфатических узлов, тем точнее оценка распространения опухоли [9]. Согласно результатам этого исследования, удаление 21–25 лимфатических узлов статистически значимо повышало вероятность обнаружения единичных метастазов. Удаление более 25 лимфатических узлов не приводило к дальнейшему росту частоты выявления метастазов [9].

Результаты исследований лимфогенного метастазирования РТМ поставили целый ряд вопросов. Имеет ли лимфодиссекция при РТМ терапевтическое значение? Нужно ли выполнять лимфодиссекцию всем больным РТМ? Какой объем вмешательства на регионарных лимфатических узлах следует считать оптимальным?

Первыми знаковыми работами, посвященными хирургическому лечению РТМ, за последние 20 лет, о которых хотелось бы сказать, являются два рандомизированных исследования лимфодиссекции при РТМ: исследование MRC ASTEC и итальянское исследование, проведенное Benedetti Panici P. и соавт.

В многоцентровое исследование MRC ASTEC, проведенное группой ASTEC (A Study in the Treatment of Endometrial Cancer – изучение результатов лечения рака тела матки), были включены 1408 больных РТМ I клинической стадии [10]. После рандомизации 704 больным выполнено стандартное вмешательство (экстирпация матки с придатками, смывы из брюшной полости, пальпация лимфатических узлов), еще у 704 больных стандартное вмешательство дополнено тазовой лимфодиссекцией. Затем больные с промежуточным и высоким риском прогрессирования РТМ (низкодифференцированные опухоли IA – IB стадий, любые опухоли IC стадии по классификации FIGO (1988 г.), РТМ с распространением на эндоцервикальные железы, серозный и светлоклеточный РТМ), за исключением больных с верифицированными метастазами в лимфатических узлах, были включены в рандомизированное исследование адъювантного дистанционного облучения малого таза (ДОМТ). Внутриволостная лучевая терапия (ВЛТ) проводилась по показаниям, принятым в каждом из учреждений – участников исследования. Медиана периода наблюдения составила 37 мес. Абсолютные различия 5-летней общей выживаемо-

сти составили 1% в пользу стандартного лечения, абсолютные различия 5-летней безрецидивной выживаемости – 6% в пользу стандартного лечения [10].

Это исследование подверглось серьезной критике, поскольку у 8% больных из группы, где лимфодиссекция ограничивалась только тазом, по разным причинам не была выполнена (авторы проводили анализ в соответствии с назначенным вмешательством). Кроме того, у 8% больных, рандомизированных для проведения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), ее по разным причинам не проводили. ДОМТ проводили по тем показаниям, по которым у больных после лимфодиссекции, не выявившей метастазов в лимфатических узлах, его обычно не проводят. Центрам, участвовавшим в этом исследовании, было разрешено проводить ВЛТ по своему усмотрению, независимо от рандомизации больной. У 30,4% больных в исследовании число удаленных лимфатических узлов не превысило 9 (медиана числа удаленных лимфатических узлов составила 12), еще почти у 3% больных число удаленных лимфатических узлов было не известно. Между тем, по данным клиники Мейо, среднее число лимфатических узлов, удаляемых при РТМ, составляет 47 (33 тазовых и 14 поясничных) [11].

Больные в исследовании MRC ASTEC были разделены на три группы: (1) низкого риска прогрессирования РТМ (высокой и умереннодифференцированные опухоли IA – IB стадий); (2) промежуточного / высокого риска прогрессирования РТМ (низкодифференцированные опухоли, серозный и светлоклеточный РТМ IA – IB стадий, все опухоли IC – IIA стадий); (3) РТМ поздних стадий (любое распространение опухоли за пределы тела матки, соответствующее IIB – IV стадиям). Частота метастазов в тазовых лимфатических узлах в этих группах составила 2, 8 и 21% соответственно. При аналогичном разделении по группам риска больных из клиники Мейо показано, что частота метастазов достигла 4; 21 и 48%. В исследовании MRC ASTEC метастазы в поясничных лимфатических узлах выявлены только у 5,6% больных с поражением тазовых лимфатических узлов. При выполнении поясничной лимфодиссекции в клинике Мейо этот показатель составил 61% (54, 60 и 63% при анализе по группам риска соответственно). Это подтверждает необходимость тщательного выполнения лимфодиссекции при РТМ [11].

Последующая рандомизация для проведения ЛТ, проведенная в исследовании MRC ASTEC, дополнительно усложняет интерпретацию полученных результатов. Существенным аспектом является отсутствие поясничной лимфодиссекции как компонента хирургического вмешательства, важность которой продемонстрировали не только исследователи из клиники Мейо, но и ряд других авторов [11–13].

Еще одно рандомизированное исследование тазовой лимфодиссекции при РТМ проведено в Италии [14]. В него были включены 514 больных РТМ I клинической стадии. После рандомизации 250 больным была выполнена экстирпация матки с придатками, у 264 больных она дополнена тазовой лимфодиссекцией. Медиана числа удаленных лимфатических узлов была существенно выше, чем в исследовании MRC ASTEC, и составила 30. Тазовая лимфодиссекция статистически значимо повышала точность определения стадии РТМ: метастазы в лимфатических узлах были выявлены у 13,3% больных в группе лимфодиссекции и лишь у 3,2% больных в группе без нее ($p < 0,001$). Медиана периода наблюдения составила 49 мес. Как и в исследовании MRC ASTEC, авторы проводили анализ в соответствии с назначенным вмешательством. Нестандартизованный риск смерти и прогрессирования РТМ у больных, которым была выполнена тазовая лимфодиссекция и которым она не выполнялась, статисти-

чески значимо не различался: отношение рисков (ОР) для прогрессирования РТМ 1,10, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,70–1,71 ($p = 0,68$); для смерти – 1,20 (0,70–2,07) ($p = 0,50$). Не было отмечено статистически значимых различий 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных, которые составили 81,0 и 85,9% в группе лимфодиссекции и 81,7 и 90,0% в группе без лимфодиссекции соответственно. Поясничную лимфодиссекцию в этом исследовании выполняли по усмотрению хирурга (она выполнена 26% больных, у 10% из них выявлены метастазы в поясничных лимфатических узлах). Аналогичным образом, по усмотрению лечащего врача, назначали адъювантную ЛТ. Группы не различались по частоте проведения адъювантной ЛТ, однако, как она влияла на выживаемость больных, не известно, поскольку не была стандартизована [14].

Исследование MRC ASTEC, и исследование Benedetti Panici P. и соавт. подверглись критике, в том числе за большое число больных с низким риском прогрессирования. Однако, по-видимому, при РТМ это неизбежно, поскольку примерно половина всех больных имеют низкий риск прогрессирования. Это и создает миф о том, что «РТМ – относительно доброкачественное заболевание». Продемонстрировать преимущества лимфодиссекции даже в группе низкого риска, по-видимому, можно. Однако для этого нужно включить в рандомизированное исследование десятки тысяч больных. Так, в ретроспективном исследовании роли ЛТ и лимфодиссекции при РТМ ранних стадий с применением базы данных SEER Национального института рака США было отмечено статистически значимое повышение 5-летней общей выживаемости в группе низкого риска при выполнении лимфодиссекции, однако исследуемая группа составила 39 666 больных, а абсолютные различия выживаемости – 1% [15]. Такие различия вряд ли можно считать клинически значимыми, и лимфодиссекция не нужна больным РТМ с низким риском прогрессирования, что отражено в опубликованных в 2015 г. рекомендациях согласительной конференции по диагностике, лечению и наблюдению за больными РТМ, проведенной ESMO, ESGO и ESTRO [16]. Однако эти данные объясняют трудности проведения любых клинических исследований при РТМ.

Диагностическая роль лимфодиссекции при РТМ признается подавляющим большинством авторов, что нашло свое отражение в последнем отчете FIGO [17]. Терапевтическое значение лимфодиссекции, которое ставят под сомнение рандомизированные исследования MRC ASTEC и Benedetti Panici P. и соавт., бесспорно у больных с метастазами. По данным многофакторного анализа, неудаленные макрометастазы в лимфатических узлах является значимым фактором, повышающим вероятность смерти от РТМ в 6,85 раза [18]. Ряд авторов отмечают улучшение выживаемости при выполнении лимфодиссекции у больных РТМ без метастазов в лимфатических узлах. Так, в 2005 г. была опубликована работа Cragun J. M. и соавт. [19]. Они изучили результаты лечения 509 больных РТМ I – IIА стадий, которым выполняли тазовую и поясничную лимфодиссекцию в разных объемах и отметили повышение 5-летней общей выживаемости больных низкодифференцированным РТМ, у которых было удалено более 11 тазовых лимфатических узлов, по сравнению с больными, у которых было удалено менее 11 тазовых лимфатических узлов [19]. При низкой степени дифференцировки, инвазии более половины толщины миометрия, серозном и светлоклеточном РТМ 5-летняя общая выживаемость при удалении более 11 тазовых лимфатических узлов составила 82%, при удалении менее 11–64%. Повышение выживаемости больных при удалении большого числа лимфатических узлов может быть объяснено как повышением точности определения

стадии, так и удалением лимфатических узлов с микрометастазами, не выявляемыми при стандартном гистологическом исследовании. Это демонстрирует более ранняя работа Girardi F. и соавт., которые выполнили тазовую лимфодиссекцию 76 больным РТМ [20]. Среднее число удаленных лимфатических узлов составило 37, частота метастазов – 36%. Удаленные лимфатические узлы подвергались тщательному гистологическому исследованию. В 37% случаев размеры метастазов были менее 2 мм [20].

Высокая частота микрометастазов и большое число больных РТМ с низким риском прогрессирования объясняют, почему выявление лимфогенных метастазов при РТМ носит характер «поиска иголки в стоге сена» [21], а также почему частота поражения регионарных лимфатических узлов, по данным литературы, невысока. Практически хрестоматийными и постоянно цитируемыми являются данные исследования GOG 33 о том, что частота метастазов в регионарных лимфатических узлах при РТМ I клинической стадии составляет 11%, а частота изолированного поражения поясничных лимфатических узлов только 2% [8]. Именно на эти цифры ссылаются противники поясничной лимфодиссекции при РТМ. Однако их нельзя рассматривать в отрыве от контекста. По данным Я. В. Бохмана, частота метастазов в тазовых лимфатических узлах при низкодифференцированном РТМ составляет 27%, по данным Creasman W. T. и соавт. – 18%, при опухолях с глубокой инвазией миометрия 34 и 25% соответственно [7; 8]. При низкодифференцированных опухолях с глубокой инвазией миометрия частота поражения тазовых и поясничных лимфатических узлов достигает 34 и 23% соответственно [8]. Эта группа рассматривается как группа высокого риска лимфогенных метастазов, в которой согласно рекомендациям согласительной конференции ESMO, ESGO и ESTRO показана тазовая и поясничная лимфодиссекция [16].

В 2010 г. были опубликованы результаты исследования SEPAL (Survival Effect of Para-Aortic Lymphadenectomy in endometrial cancer – влияние поясничной лимфаденэктомии на выживаемость больных РТМ) [12]. В это нерандомизированное исследование была включена 671 больная РТМ, получавшая лечение в двух японских онкологических центрах. В одном центре больным выполняли тазовую лимфодиссекцию, в другом – тазовую и поясничную. В группах промежуточного и высокого риска прогрессирования РТМ после операции проводили химиотерапию (ХТ) или ЛТ. Общая выживаемость больных, которым выполняли тазовую и поясничную лимфодиссекцию, была статистически значимо выше таковой больных, которым выполняли только тазовую лимфодиссекцию (ОР 0,53; 95% ДИ 0,38–0,76; $p = 0,0005$). Та же закономерность отмечена в группе больных промежуточного и высокого риска прогрессирования РТМ. Общая выживаемость больных с низким риском прогрессирования РТМ не зависела от объема лимфодиссекции. Согласно результатам многофакторного анализа, при промежуточном и высоком риске прогрессирования РТМ тазовая и поясничная лимфодиссекция статистически значимо снижала риск смерти от РТМ по сравнению с тазовой лимфодиссекцией (ОР 0,44; 95% ДИ 0,30–0,64; $p < 0,0001$). При анализе результатов лечения 328 больных с промежуточным и высоким риском прогрессирования РТМ, которым после операции проводили адъювантную ХТ или ЛТ, показано, что общую выживаемость больных статистически значимо повышали тазовая и поясничная лимфодиссекция и ХТ [12]. Это и аналогичные исследования склонили участников согласительной конференции ESMO, ESGO и ESTRO к рекомендации о том, что если при РТМ имеются показания к лимфодиссекции, она должна захватывать обе регионарные зоны [16].

Рекомендации согласительной конференции ESMO, ESGO и ESTRO отразили еще одно принципиальное изменение подхода к лечению РТМ, произошедшее за последние десятилетия [16]. Если 10–20 лет назад в нашей стране и в Европе при РТМ ранних стадий было принято выполнять экстирпацию матки с придатками и затем оценивать риск по результатам послеоперационного гистологического исследования и назначать адъювантное лечение, то сейчас рекомендуется оценивать риск дважды: до операции, ориентируясь на гистологический тип, степень дифференцировки и глубину инвазии, для планирования лимфодиссекции и после операции для планирования адъювантного лечения с учетом состояния удаленных лимфатических узлов. Таким образом, сегодня при РТМ I клинической стадии, согласно последним европейским рекомендациям, при низком риске лимфогенных метастазов (высоко- и умереннодифференцированные опухоли с инвазией менее половины толщины миометрия) лимфодиссекцию не выполняют; при высоком риске (низкодифференцированные опухоли с инвазией более половины толщины миометрия) всем больным показана тазовая и поясничная лимфодиссекция; при промежуточном риске (низкодифференцированные опухоли с инвазией менее половины толщины миометрия, высоко- и умереннодифференцированные опухоли с инвазией более половины толщины миометрия) лимфодиссекция возможна с диагностической целью (при этом если лимфодиссекцию выполняют, удаляют лимфатические узлы обеих регионарных групп).

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Изменения хирургических подходов к лечению РТМ за последние 20 лет нашли свое отражение в изменениях в подходах к адъювантной ЛТ. Основные рандомизированные исследования ДОМТ при РТМ ранних стадий были проведены более 20 лет назад. Ни исследование PORTEC, ни исследование GOG 99 не продемонстрировало повышения выживаемости при проведении ДОМТ при РТМ I стадии [22; 23]. И наконец, в 2009 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования MRC ASTEC и NCIC CTG EN.5 (точнее это были два исследования, проведенных по одним критериям группой ASTEC и Национальным институтом рака Канады) [24]. Участники этого исследования подвергались рандомизации дважды: в первой части исследования авторы изучали влияние тазовой лимфодиссекции, а во второй – влияние адъювантной ЛТ на выживаемость больных РТМ. Во вторую часть исследования были включены 905 больных низкодифференцированным РТМ IA – IB стадий, РТМ IC – IIA стадий независимо от степени дифференцировки, а также папиллярным серозным и светлоклеточным РТМ I – IIA стадий (FIGO, 1988 г.). Выполнение тазовой лимфодиссекции было необязательным, проведение ВЛТ оставляли на усмотрение лечащего врача. Из 452 больных, рандомизированных в группу ДОМТ (до суммарной очаговой дозы 40–46 Гр), ЛТ была проведена 92% больных. Из 453 больных, рандомизированных в группу наблюдения, 2% больных было проведено ДОМТ (авторы проводили анализ в соответствии с назначенным лечением). Авторы не выявили статистически значимых различий 5-летней общей (84,0% по сравнению с 84,0%) и безрецидивной (85,3% по сравнению с 84,7%) выживаемости, а также 5-летней выживаемости, определяемой РТМ (89,0% по сравнению с 90,0%), между группами больных, которым проводили ДОМТ и которых наблюдали соответственно. Выживаемость не различалась даже в группах промежуточного и высокого риска прогрессирования. В группе ДОМТ существенно чаще наблюдались ранние (57% по сравнению с 27%) и поздние (61% по сравнению с 45%) осложнения лечения. Авторы исследования пришли к заключению, что не следует рекомендовать адъювантное ДОМТ в качестве стандарта лечения больных РТМ ранних стадий с промежуточным и высоким риском прогрессирования [24].

Последние 20 лет изучения роли ЛТ в лечении РТМ можно назвать периодом подведения итогов рандомизированных исследований, проведенных ранее, и обобщений. На это время пришлось публикация целого ряда крупных ретроспективных анализов и метаанализов.

Знаковым стал метаанализ, опубликованный в 2007 г., в который были включены 7 рандомизированных исследований [25]. В нем впервые было показано, что ДОМТ повышал риск смерти при низком риске прогрессирования РТМ (опухоли IA стадии, высоко- и умереннодифференцированные опухоли IB стадии; FIGO, 1988 г.) (ОР 0,71; 95% ДИ 0,52–0,96). ДОМТ не влияло на общую выживаемость больных при промежуточном риске прогрессирования (высоко- и умереннодифференцированный РТМ IC стадии, низкодифференцированный РТМ IB стадии; FIGO, 1988 г.) (ОР 0,97; 95% ДИ 0,69–1,35) и статистически значимо (на 10%) повышало 5-летнюю общую выживаемость больных при высоком риске прогрессирования РТМ (низкодифференцированные опухоли IC стадии; FIGO, 1988 г.) (ОР 1,76; 95% ДИ 1,07–2,89). Кроме того, ДОМТ меняло характер прогрессирования РТМ, статистически значимо повышая риск отдаленных метастазов [25].

В 2012 г. были впервые опубликованы аналогичные результаты рандомизированного исследования [26]. В этой работе были повторно проанализированы результаты лечения больных, включенных в исследование Aalders J. и соавт., опубликованного в 1980 г. [27]. В него были включены 540 больных РТМ I стадии, которым была выполнена экстирпация матки с придатками и проведена послеоперационная ВЛТ. Лимфодиссекцию больным не выполняли. После рандомизации одной группе больных проводили ДОМТ до суммарной очаговой дозы 40 Гр, вторую группу больных наблюдали [27]. К моменту публикации 2012 г. медиана периода наблюдения за больными составила 21 год. Статистически значимых различий общей и безрецидивной выживаемости между группами ДОМТ и наблюдения выявлено не было, хотя ДОМТ статистически значимо снижало риск рецидивов и регионарных метастазов. Между тем, в возрасте моложе 60 лет ДОМТ статистически значимо повышало риск смерти (ОР 1,36; 95% ДИ 1,06–1,76), в первую очередь за счет статистически значимо более частого развития метакронных опухолей (ОР 1,9; 95% ДИ 1,23–3,03). В заключение авторы указали, что не следует рекомендовать ДОМТ больным РТМ I стадии, особенно в возрасте моложе 60 лет [26].

Аналогичные данные были опубликованы нами в 2014 г. [28]. В исследование включены 560 больных раком тела матки I – II стадий, которым проведено хирургическое лечение или хирургическое лечение в сочетании с адъювантной ЛТ. Показано, что адъювантная ДЛТ и СЛТ не улучшают общую и безрецидивную выживаемость больных раком тела матки I стадии. Выявлено, что существует некое пороговое значение возраста больных, при превышении которого статистически значимое влияние ЛТ на общую и безрецидивную выживаемость в старшей возрастной группе исчезает. Для больных РТМ I стадии оно составило 58 лет. У больных РТМ молодой возрастной группы, которым проводили ДЛТ или СЛТ, как общая, так и безрецидивная выживаемость была статистически значимо ниже, чем в группе наблюдения. Так, у больных РТМ I стадии в возрасте 58 лет и моложе 5-летняя общая выживаемость в группе наблюдения составила $95,8 \pm 1,5\%$, в группе ДЛТ – $89,8 \pm 3,9\%$ ($p = 0,037$), у больных в возрасте

старше 58 лет – $85,1 \pm 3,0$ и $74,6 \pm 4,5\%$ соответственно ($p > 0,05$). Аналогичные показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили $91,7 \pm 2,1$ и $83,1 \pm 4,9\%$ ($p = 0,002$); $81,0 \pm 3,3$ и $70,6 \pm 4,7\%$ соответственно ($p > 0,05$) [28].

Чтобы понять причины снижения общей и безрецидивной выживаемости молодых больных РТМ при проведении ДЛТ или СЛТ, нами был изучен кумулятивный риск возникновения метастазов и смерти от причин, не связанных с основным заболеванием. Показано, что проведение ДЛТ или СЛТ самостоятельно или в сочетании с гормонотерапией у больных РТМ I стадии в возрасте 58 лет и моложе статистически значимо повышало этот показатель по сравнению с больными той же возрастной группы, которым проводили гормонотерапию или не проводили дополнительного противоопухолевого лечения, причем риск нарастал с увеличением периода наблюдения: 7,6 и 4,5% через 5 лет и 18,4 и 13,6% через 10 лет соответственно ($p = 0,010$). В старшей возрастной группе наблюдалась обратная зависимость: кумулятивный риск был выше в объединенной группе наблюдения и гормонотерапии, что можно объяснить отказом от проведения адъювантной ЛТ у наиболее соматически ослабленных пожилых больных и более высоким риском смерти от причин, не связанных с основным заболеванием, в этой группе (полученные различия не достигли статистической значимости). Частота метастазов у больных РТМ I стадии в возрасте 58 лет и моложе за период наблюдения, по нашим данным, была одинаковой и составила 6,8% в группе ЛТ, проводимой самостоятельно или в сочетании с гормонотерапией, и 7,0% в группе наблюдения и гормонотерапии. С одной стороны, медианы периода наблюдения за живыми больными 11,9 года, по-видимому, было недостаточно для выявления роста частоты метастазов. С другой стороны, статистически значимые различия в величине кумулятивного риска смерти могут объясняться наличием других отдаленных последствий ЛТ, которые реализуются в течение длительного времени и влияют на выживаемость больных с большой ожидаемой продолжительностью жизни, т.е. больных молодого возраста [29].

Согласно данным последнего Кокрановского обзора, посвященного адъювантной ЛТ при РТМ I стадии, ДОМТ снижает риск рецидивов и регионарных метастазов РТМ, но не оказывает статистически значимого влияния на общую выживаемость и выживаемость, определяемую РТМ. При этом проведение ДОМТ сопряжено с клиническим и статистически значимым повышением частоты осложнений и снижением качества жизни [30]. Несмотря на это, авторы отмечают, что данных для того, чтобы судить о неэффективности ДЛТ при РТМ I стадии, относящемся к группе высокого риска прогрессирования – согласно исследованиям PORTEC и GOG 99, это низкодифференцированные опухоли IC стадии (FIGO, 1988 г.) [22, 23] – все же недостаточно [30].

Как уже отмечалось выше, в последние десятилетия на показания к проведению адъювантной ЛТ сильно повлияло выполнение лимфодиссекции, поскольку при РТМ ранних стадий большинство прогностически неблагоприятных факторов реализуются посредством поражения регионарных лимфатических узлов [31]. Согласно классическим работам, к таким факторам относятся гистологический тип, степень дифференцировки и размер опухоли, а также ее переход на шейку матки [8, 32, 33]. Это нашло свое отражение в рекомендациях согласительной конференции ESMO, ESGO и ESTRO [16]. Если лимфодиссекция исключила поражение регионарных лимфатических узлов, то прогрессирование при РТМ I стадии в виде регионарных метастазов наблюдается редко, а проявляется в большинстве случаев рецидивами в культе вла-

галища и отдаленными метастазами [22; 34; 35]. По данным исследований GOG 99 и PORTEC, ДОМТ обеспечивало местнорегионарный контроль болезни в первую очередь за счет снижения частоты рецидивов в культе влагалища (в группах наблюдения на их долю приходилось 75% случаев местнорегионарного прогрессирования РТМ) [22; 23].

Все это стимулировало исследования адъювантной ВЛТ при РТМ ранних стадий. Крайне важным стало рандомизированное исследование PORTEC-2, результаты которого были опубликованы в 2010 г. [36]. В это исследование были включены 427 больных РТМ, которым выполнена экстирпация матки с придатками и, как и в исследовании PORTEC, не выполнялась лимфодиссекция. Критериями включения были возраст старше 60 лет и высоко- или умереннодифференцированный РТМ IC стадии, возраст старше 60 лет и низкодифференцированный РТМ IB стадии, а также РТМ IIA стадии, за исключением низкодифференцированных опухолей с глубокой инвазией миометрия (FIGO, 1988 г.). Как и в исследовании PORTEC, в исследование PORTEC-2 не включали больных низкодифференцированным РТМ IC стадии. ВЛТ и ДОМТ оказались одинаково эффективны в снижении риска рецидивов РТМ при более низкой частоте осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при проведении ВЛТ. Частота рецидивов в культе влагалища в группе ДОМТ составила 1,6%, в группе ВЛТ – 1,8% ($p = 0,74$); частота регионарных метастазов – 0,5 и 3,8% ($p = 0,02$); частота рецидивов и регионарных метастазов – 2,1 и 5,1% ($p = 0,17$); 5-летняя безрецидивная выживаемость – 78,1 и 82,7% ($p = 0,74$); 5-летняя общая выживаемость – 79,6 и 84,8% ($p = 0,57$) соответственно. Таким образом, по мнению авторов, ВЛТ следует считать методом выбора при проведении адъювантной ЛТ по поводу РТМ промежуточного и высокого риска прогрессирования [36].

ХИМИОТЕРАПИЯ

За последние 20 лет произошли существенные изменения и в области лекарственного лечения РТМ. Если 80–90-е годы прошлого столетия были этапом изучения отдельных препаратов и выбора комбинаций в основном при распространенном РТМ, то последние 20 лет стали периодом рандомизированных исследований как при ранних, так и при диссеминированных опухолях.

В настоящее время мы располагаем результатами двух рандомизированных исследований, посвященных применению ХТ при РТМ ранних стадий [37, 38]. Оба исследования не выявили преимуществ ХТ перед ДОМТ при анализе 5-летней общей выживаемости. Однако в японском исследовании в группе высокого риска прогрессирования, в которую вошли 120 больных РТМ IC стадии старше 70 лет, низкодифференцированным РТМ IC стадии, а также больные РТМ II и IIIA (опухолевые клетки в сывах) стадий, ХТ статистически значимо улучшала выживаемость в отсутствие прогрессирования (83,8% по сравнению с 66,2%) и общую выживаемость (89,7% по сравнению с 73,6%) по сравнению с ДОМТ. Авторы пришли к заключению, что адъювантная ХТ может служить альтернативой адъювантной ЛТ у части больных РТМ ранних стадий [38].

Если говорить о распространенном РТМ, то крайне важным стало опубликованное в 2006 г. исследование GOG 122 [39]. В него включали больных РТМ III – IV стадий после циторедуктивных вмешательств при максимальном размере остаточных опухолей не более 2 см. В одной группе больных проводили ХТ комбинацией доксорубицина и цисплатина, в другой – ДОМТ и дистанционное облучение брюшной

полости. Авторы отметили повышение выживаемости в отсутствие прогрессирования и общей выживаемости в группе ХТ. Однако статистический анализ, проведенный авторами исследования, был подвергнут критике, прежде всего за стандартизацию по стадиям заболевания, которая и привела к получению статистически значимых различий. Несмотря на это, именно исследование GOG 122 стало важным этапом в развитии ХТ РТМ и дало толчок дальнейшим исследованиям.

В течение долгого времени комбинация доксорубина и цисплатина была стандартом лечения распространенного РТМ. В исследовании GOG 163 комбинацию доксорубина и цисплатина сравнили с комбинацией доксорубина и паклитаксела (24-часовая инфузия) с колониестимулирующей поддержкой [40]. В исследование включали больных РТМ III – IV стадий, а также больных с прогрессированием заболевания при наличии измеряемых опухолей. Не было выявлено статистически значимых различий в частоте ответов (40 и 43%), выживаемости в отсутствие прогрессирования и общей выживаемости больных. Исследование GOG 177 в целом было построено так же, однако в исследуемой группе назначали комбинацию доксорубина, цисплатина и паклитаксела [41]. Применение трехкомпонентной комбинации статистически значимо улучшило выживаемость в отсутствие прогрессирования и общую выживаемость ценой существенного прироста токсичности. С учетом этого было проведено исследование GOG 209, в котором комбинацию доксорубина, цисплатина и паклитаксела сравнили с комбинацией паклитаксела и карбоплатина [42]. В это исследование включали больных РТМ III – IV стадий, а также больных с прогрессированием заболевания. Эффективность комбинаций оказалась одинаковой при более благоприятном профиле токсичности комбинации паклитаксела и карбоплатина. В результате последняя комбинация стала на сегодняшний день стандартом лечения РТМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, можно сказать, что за последние 20 лет изменились подходы к планированию лечения РТМ. Задачи профилактики лимфогенного метастазирования переместились с лучевого компонента лечения на хирургический. Полноправным вариантом выполнения хирургических вмешательств стали лапароскопические операции. ХТ заняла свое место в лечении больных РТМ и мы ждем результата ряда новых исследований по этой проблеме. За последние 20 лет мы многое узнали об отдаленных последствиях ЛТ, что изменило наши взгляды на тактику адъювантной ЛТ не только РТМ, но и другой онкогинекологической патологии, заставило переосмыслить задачи клинических исследований в этой области. Представляется, что окончательное заключение о целесообразности любого адъювантного лечения злокачественных опухолей женских половых органов ранних стадий, особенно у молодых больных, возможно только после анализа соотношения пользы и риска в отдаленные сроки наблюдения.

Возвращаясь к цитате, приведенной в начале статьи, следует отметить, что «относительная доброкачественность» клинического течения РТМ не должна вводить в заблуждение: она существенно затрудняет как выделение групп риска при планировании лечения, так и проведение клинических исследований. Состояние лимфатических узлов при этой патологии имеет огромное прогностическое значение, но оценить его не всегда просто, поскольку «определено» слишком много прогностических факторов, оценивающих вероятность их поражения, и их сложно учитывать на практике. Оптимальный метод лечения – хирургический – известен только для РТМ низкого риска. В остальных клинических ситуациях он определяется целым рядом факторов, одним из которых является объем хирургического вмешательства на регионарных лимфатических узлах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boronow, R. C. Endometrial cancer: not a benign disease / R. C. Boronow // *Obstet. Gynecol.* – 1976. – Vol. 47, N5. – P. 630–634.
2. Childers, J. M. Combined laparoscopic and vaginal surgery for the management of two cases of stage I endometrial cancer / J. M. Childers, E. A. Surwit // *Gynecol. Oncol.* – 1992. – Vol. 45, N1. – P. 46–51.
3. Cost and quality-of-life analyses of surgery for early endometrial cancer: laparotomy versus laparoscopy / N. M. Spirtos, J. B. Schlaerth, G. M. Gross et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 174, N6. – P. 1795–1799.
4. Lymph node yield from laparoscopic lymphadenectomy in cervical cancer: a comparative study / J. M. Fowler, J. R. Carter, J. W. Carlson et al. // *Gynecol. Oncol.* – 1993. – Vol. 51, N2. – P. 187–192.
5. Phase III trial of laparoscopy versus laparotomy for surgical resection and comprehensive surgical staging of uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group study / J. Walker, R. Mannel, M. Piedmonte et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 101 (suppl. 1). – P. 11–12.
6. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study / J. Walker, M. Piedmonte, N. Spirtos et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, N7. – P. 695–700.
7. Бохман, Я. В. Метастазы рака матки / Я. В. Бохман. – Л.: Медицина, 1976. – 159 с.
8. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study / W. T. Creasman, C. P. Morrow, B. N. Bundy et al. // *Cancer.* – 1987. – Vol. 60, N8 (suppl.). – P. 2035–2041.
9. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients / J. K. Chan, R. Urban, M. K. Cheung et al. // *Cancer.* – 2007. – Vol. 109, N12. – P. 2454–2460.
10. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study / ASTEC study group, Kitchener H., Swart A. M. et al. // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373, N9658. – P. 125–136.
11. Creasman, W. T. The current status of lymphadenectomy in the management of endometrial cancer / W. T. Creasman // *Womens Health (Lond. Engl.)*. – 2011. – Vol. 7, N1. – P. 33–35.
12. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis // Y. Todo, H. Kato, M. Kaneuchi et al. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, N9721. – P. 1165–1172.
13. Therapeutic impact of para-aortic lymphadenectomy in patients with high-risk, early stage and advanced stage endometrial carcinoma / Y. Suzuki, Y. Todo, K. Okamoto et al. // *Proceedings*

- of the 13th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society, Prague, 23–26 Oct 2010. – Abs. 1433.
14. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial / P. Benedetti Panici, S. Basile, F. Maneschi et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2008. – Vol. 100, N23. – P. 1707–1716.
 15. The influence of radiation modality and lymph node dissection on survival in early-stage endometrial cancer / J. P. Chino, E. Jones, A. Berchuk et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 82, N5. – P. 1872–1879.
 16. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up / N. Colombo, C. Creutzberg, F. Amant et al. // *Radiother. Oncol.* – 2015. – Vol. 117, N3. – P. 559–581.
 17. Amant, F. Cancer of the corpus uteri / F. Amant, M. R. Mirza, C. L. Creutzberg // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 119, Suppl. 2. – P. S110–S117.
 18. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer / L. J. Havrilesky, J. Cragun, B. Calingaert et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – Vol. 99, N3. – P. 689–695.
 19. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer / J. M. Cragun, L. J. Havrilesky, B. Calingaert et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, N16. – P. 3668–3675.
 20. Pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer / F. Girardi, E. Petru, M. Heydarfadaei et al. // *Gynecol. Oncol.* – 1993. – Vol. 49, N2. – P. 177–180.
 21. Corpus: epithelial tumors / D. S. McMeekin, C. Yashar, S. Campos, R. J. Zaino // *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* / R. R. Barakat, A. Berchuk, M. Markman, M. E. Randall (eds.). – 6th ed. – [S. l.]: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins, 2013. – P. 661–714.
 22. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage 1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. PostOperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma / C. L. Creutzberg, W. L. van Putten, P. C. Koper et al. // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1404–1411.
 23. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study / H. M. Keys, J. A. Roberts, V. L. Brunetto et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 92, N3. – P. 744–751.
 24. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis / ASTEC/EN.5 Study Group, P. Blake, A. M. Swart et al. // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373, N9658. – P. 137–146.
 25. Johnson N., Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis // *BJOG.* – 2007. – Vol. 114, N11. – P. 1313–1320.
 26. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer / M. Onsrud, M. Cvancarova, T. P. Hellebust et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, N31. – P. 3951–3956.
 27. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients / J. Aalders, V. Abeler, P. Kolstad, M. Onsrud // *Obstet. Gynecol.* – 1980. – Vol. 56, N4. – P. 419–427.
 28. Адъювантная дистанционная лучевая терапия при раке тела матки I – II стадий / В. М. Нечушкина, К. Ю. Морхов, В. В. Кузнецов, А. В. Егорова // *Онкогинекология.* – 2014. – № 4. – С. 37–44.
 29. Нечушкина, В. М. Рак тела матки (факторы прогноза и тактика лечения): дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12 / Нечушкина Валентина Михайловна. – М., 2013. – 445 с.
 30. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis / A. Kong, N. Johnson, H. C. Kitchener, T. A. Lawrie // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2012. – Vol. 104, N21. – P. 1625–1634.
 31. Comparison of clinical and surgical staging in patients with endometrial carcinoma / T. A. Cowles, J. F. Magrina, B. J. Masterson, C. V. Capen // *Obstet. Gynecol.* – 1985. – Vol. 66, N3. – P. 413–416.
 32. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study / R. C. Boronow, C. P. Morrow, W. T. Creasman et al. // *Obstet. Gynecol.* – 1984. – Vol. 63, N6. – P. 825–832.
 33. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis / J. C. Schink, J. R. Lurain, C. B. Wallemark, J. S. Chmiel // *Obstet. Gynecol.* – 1987. – Vol. 70, N2. – P. 216–219.
 34. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging / J. M. Straughn, Jr., W. K. Huh, F. J. Kelly et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2002. – Vol. 84, N2. – P. 194–200.
 35. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy / J. M. Straughn, W. K. Huh, J. W. Orr, Jr. et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 89, N2. – P. 295–300.
 36. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial / R. A. Nout, V. T. H. B. M. Smit, H. Putter et al. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, N9717. – P. 816–823.
 37. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial / R. Maggi, A. Lissoni, F. Spina et al. // *Br. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 95, N3. – P. 266–271.
 38. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study / N. Susumu, S. Sagae, Y. Udagawa et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 108, N1. – P. 226–233.
 39. Randomized phase III trial of WART versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a GOG study / M. Randall, V. Filiaci, H. Muss et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, N1. – P. 36–44.
 40. Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study / G. F. Fleming, V. L. Filiaci, R. C. Bentley et al. // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol. 15, N8. – P. 1173–1178.
 41. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study / G. F. Fleming, V. L. Brunetto, D. Cella et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, N11. – P. 2159–2166.
 42. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // D. Miller, V. Filiaci, G. Fleming et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 125, N3. – P. 771.