

Хирургическое лечение рака тела матки

Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В.

Статья посвящена одному из наиболее дискуссионных вопросов современной онкогинекологии – вмешательствам на регионарных лимфатических узлах при раке тела матки. Рассмотрены аргументы их сторонников и противников.

Ключевые слова: рак тела матки, тазовая лимфаденэктомия, поясничная лимфаденэктомия.

Сведения об авторах:

Нечушкина Валентина Михайловна – ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина», drnечushkina@mail.ru,

тел.: +7 (926) 537-32-00

Морхов Константин Юрьевич – ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»

Кузнецов Виктор Васильевич – ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»

Nechushkina Valentina Mikhailovna, Morkhov Konstantin Yurievich, Kuznetsov Viktor Vasilievich

Рак тела матки (РТМ) составляет 4,8% злокачественных опухолей у женщин и занимает 6-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными опухолями в мире [1]. Пожилой возраст больных и высокая частота разнообразных, нередко тяжелых сопутствующих заболеваний объясняют непрекращающиеся дискуссии, касающиеся тактики лечения больных РТМ. Несмотря на то что хирургический метод — краеугольный камень лечения больных РТМ, у 5—15% больных операция невозможна из-за тяжелых сопутствующих заболеваний [2]. Совершенствование хирургической техники, предоперационной подготовки и послеоперационного ведения, развитие анестезиологии и реаниматологии постепенно уменьшают число больных РТМ, которые не могут быть оперированы из-за соматических противопоказаний. Нельзя не отметить и то, что хирургическое лечение при РТМ не имеет эффективных альтернатив. По данным Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), 5-летняя общая выживаемость при проведении лучевой терапии по радикальной программе при РТМ составляет только 48,6% [3].

Хирургическое лечение РТМ претерпело значительные изменения. Первый этап хирургического вмешательства при РТМ ранних стадий — ревизия брюшной полости, выполнение смывов с брюшины для цитологического исследования, экстирпация матки с придатками, биопсия подозрительных участков брюшины и образований — особенных споров не вызывает. Основные дискуссии, которые не прекращаются на протяжении по крайней мере последних 30 лет, касаются оценки состояния регионарных лимфатических узлов при РТМ I клинической стадии, на долю которого приходится 70—75% всех наблюдений РТМ [3]. Отчасти это объясняется тем, что, предложив классификацию хирургических стадий РТМ, FIGO не определила необходимые для этого манипуляции, а отчасти уже упомянутым тяжелым общим состоянием многих больных. Нельзя назвать другую столь же масштабную проблему современной онкогинекологии, по которой отмечается такое расслоение мнений специалистов: от полного отрицания необходимости лимфаденэктомии

до выполнения тазовой и поясничной лимфодиссекции практически всем больным.

В 70-е гг. прошлого столетия GOG начала пилотное исследование, целью которого была оценка состояния тазовых и поясничных лимфатических узлов при РТМ [4]. Частота метастазов в тазовых и поясничных лимфатических узлах составила 11 и 10% соответственно. Проанализировав клинико-морфологические факторы, авторы пришли к заключению, что риск лимфогенных метастазов минимален в отсутствие инвазии миометрия, при высоко- и умереннодифференцированных опухолях с поверхностной инвазией миометрия и при высокодифференцированных опухолях с инвазией внутренней трети миометрия. Напротив, при глубокой инвазии миометрия, низкой степени дифференцировки, наличии опухолевых эмболов в лимфатических щелях и кровеносных сосудах, а также при поражении шейки и придатков матки риск лимфогенных метастазов высокий [5].

Полученные данные послужили основанием для проведения GOG более крупного исследования (GOG 33), в которое была включена 621 больная РТМ I клинической стадии. Распространение опухоли за пределы матки (метастазы в лимфатических узлах или яичниках, диссеминация по брюшине или опухолевые клетки в смывах из брюшной полости) выявлено у 22% больных РТМ I клинической стадии. Метастазы в тазовых и/или поясничных лимфатических узлах обнаружены у 11% больных, поражение тазовых и поясничных лимфатических узлов — у 3%, изолированное поражение только поясничных лимфатических узлов — у 2%. Таким образом, частота метастазов в тазовых лимфатических узлах при РТМ I клинической стадии составила 9%, в поясничных — 5%, частота поражения поясничных лимфатических узлов при наличии метастазов в тазовых — 38% [6].

Это исследование не только подтвердило высокую частоту лимфогенных метастазов РТМ, отмеченную в пилотном исследовании GOG, но и выявило, что она зависит от ряда факторов, в первую очередь от степени дифференцировки опухоли и глубины инвазии миометрия. Авторы

отметили, что полученные ими результаты поддерживают идею индивидуализации послеоперационного лечения на основании результатов хирургического вмешательства. В этом же исследовании авторы впервые подчеркнули два важнейших принципа выполнения лимфаденэктомии при РТМ: (1) она должна быть адекватной для суждения о состоянии лимфатических узлов; (2) хирург не должен определять показания к лимфаденэктомии 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 [6].

Не удивительно, что результаты проведенных исследований поставили целый ряд вопросов. Имеет ли лимфаденэктомия при РТМ терапевтическое значение? Нужно ли выполнять лимфаденэктомию всем больным РТМ? Какой объем вмешательства на регионарных лимфатических узлах (биопсия, селективная лимфаденэктомия или лимфодиссекция; тазовая либо тазовая и поясничная лимфаденэктомия) следует считать оптимальным? Какова проксимальная граница поясничной лимфаденэктомии (нижняя брыжеечная артерия или почечные сосуды)? Как лечить больных, перенесших лимфаденэктомию, и нужно ли это?

Следует отметить, что выполнение лимфаденэктомии при РТМ является в определенной степени традицией и зависит от взглядов отдельных специалистов и клиник. Представляется интересным рассмотреть «за» и «против» лимфаденэктомии при РТМ с позиций ее противников и сторонников.

Противники лимфаденэктомии отмечают, что у большинства больных РТМ риск лимфогенной диссеминации опухоли относительно низкий, тактика лечения может быть основана на результатах послеоперационного гистологического исследования, и справедливо подчеркивают, что удаление лимфатических узлов нецелесообразно у большинства больных РТМ, у которых нет метастазов в лимфатических узлах [7]. Лимфаденэктомия увеличивает продолжительность операции и, возможно, кровопотерю, а также повышает риск осложнений. В целом этот риск приемлем: частота переливаний эритроцитарной массы составляет 4–6% [8; 9], образования лимфатических кист — 1–3% [8–10], повреждений мочевых путей — менее 1% [6; 8; 10]. Суммарная частота других тяжелых осложнений не превышает 6% [9].

Действительно, большинство больных РТМ имеют довольно низкий риск лимфогенных метастазов, поскольку у большинства из них распространение опухоли невелико. Так, в классическом исследовании GOG 33 из 621 больной у 75% были высоко- и умереннодифференцированные опухоли, у 59% — инвазия внутренней трети или не более половины толщины миометрия. Метастазы в регионарных лимфатических узлах были диагностированы только у 11% больных [6].

Так, по данным исследования PORTEC (postoperative radiation therapy in endometrial cancer — послеоперационная лучевая терапия при раке тела матки), в которое были включены 715 больных высокодифференцированным РТМ IC стадии, умереннодифференцированным

РТМ IB–IC стадий и низкодифференцированным РТМ IB стадии (FIGO, 1988 г.), 5-летняя общая выживаемость больных, которым не выполняли лимфаденэктомию, в группе наблюдения составила 85%, в группе лучевой терапии (ЛТ) — 81% [11]. При анализе результатов лечения больных РТМ I стадии за 1988–1993 гг., хранящихся в базе данных SEER, показано, что 5-летняя общая выживаемость больных, которым не выполняли регионарную лимфаденэктомию, составила 98%, больных, которым выполняли это вмешательство, — 96% [12].

Предполагается, что более частое назначение адьювантной ЛТ больным РТМ, у которых не определена хирургическая стадия, нивелирует различия выживаемости по сравнению с больными, которым лимфаденэктомия выполнена [13]. Мощными аргументами в поддержку противников лимфаденэктомии при РТМ являются результаты двух рандомизированных исследований, продемонстрировавших отсутствие ее влияние на выживаемость больных.

Первым следует упомянуть многоцентровое исследование MRC ASTEC, проведенное группой ASTEC (a study in the treatment of endometrial cancer — изучение результатов лечения рака тела матки) [14]. В исследование были включены 1408 больных РТМ I клинической стадии. 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 лимфаденэктомией. 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 адьювантного 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 выживаемости составили 1% в пользу стандартного лечения, абсолютные различия 5-летней безрецидивной выживаемости — 6% в пользу стандартного лечения [14].

Это исследование подверглось серьезной критике, поскольку 8% больных из группы лимфаденэктомии, которая ограничивалась только тазом, она по разным причинам не была выполнена (авторы проводили анализ в соответствии с назначенным вмешательством). Кроме того, 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 лимфаденэктомии, не выявленной 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 уда-

ленных лимфатических узлов было не известно. Между тем, по данным клиники Мейо, среднее число удаляемых лимфатических узлов при РТМ составляет 47 (33 тазовых и 14 поясничных) [15].

Больные в исследовании MRC ASTEC были разделены на три группы: (1) низкого риска прогрессирования РТМ (высоко- 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 достигает 4; 21 и 48% соответственно. 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 составляет 61% (54, 60 и 63% при анализе по группам риска соответственно). Это подтверждает необходимость тщательного выполнения лимфодиссекции при РТМ [15].

Последующая рандомизация для проведения ЛТ, проведенная в исследовании MRC ASTEC, дополнительно усложняет интерпретацию полученных результатов. Существенным аспектом является отсутствие поясничной лимфаденэктомии как компонента хирургического вмешательства, важность которой продемонстрировали не только исследователи из клиники Мейо, но и ряд других авторов [15—17].

Еще одно рандомизированное исследование тазовой лимфаденэктомии при РТМ проведено в Италии [18]. 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 лимфаденэктомией. Медиана числа удаленных лимфатических узлов была существенно выше, чем в исследовании MRC ASTEC, и составила 30. Тазовая лимфаденэктомия статистически значимо повышала точность определения стадии РТМ: метастазы в лимфатических узлах были выявлены у 13,3% больных в группе лимфаденэктомии и лишь у 3,2% больных в группе без лимфаденэктомии ($p < 0,001$). 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 лимфаденэктомия и которым она не выполнялась, статистически 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 лимфаденэктомии и 81,7 и 90,0% в группе без лимфаденэктомии соответственно. Поясничную лимфаденэктомию 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 [18].

В отсутствие данных гистологического исследования лимфатических узлов врач должен оценивать вероятность их поражения и прогрессирования РТМ в пределах малого таза, а также определять показания к послеоперационной ЛТ исходя из результатов гистологического исследования удаленной матки. Оценку риска можно проводить на основании результатов исследования GOG 33, PORTEC либо других аналогичных работ [6; 11]. Такой подход может приводить к существенному увеличению частоты назначения адъювантной ЛТ, особенно если принимать во внимание, что она эффективна прежде всего у больных с метастазами в лимфатических узлах. Таким образом, невыполнение лимфаденэктомии и отсутствие информации о состоянии лимфатических узлов может, с одной стороны, приводить к «перелечиванию» части больных, а с другой — ухудшать их выживаемость.

Это демонстрирует анализ результатов лечения 99 больных низкодифференцированным РТМ IC стадии (FIGO, 1988 г.), не соответствовавшим критериям включения в исследование PORTEC [19]. Этим больным не выполняли тазовую лимфаденэктомию, но провели адъювантное ДОМТ. Последующее наблюдение показало, что 5-летняя общая выживаемость составила только 58%, а у 12% отмечены рецидивы в культе влагалища или метастазы в тазовых лимфатических узлах, несмотря на облучение этой зоны. Более того, результаты лечения этой группы больных оказались хуже результатов лечения больных РТМ IIC стадии, которым была выполнена лимфаденэктомия и проведено послеоперационное облучение [20—22].

Помимо противников и сторонников лимфаденэктомии при РТМ существует целый ряд исследователей, которые считают, что к вмешательствам на регионарных лимфатических узлах при РТМ следует прибегать только при высоком риске лимфогенных метастазов [6; 23—25]. Такой тактики придерживаются и большинство отечественных онкологических клиник.

Принимая во время операции решение о выполнении или невыполнении лимфаденэктомии при РТМ, хирург обычно руководствуется хорошо известными прогностическими факторами (они же факторы риска лимфогенных метастазов). Однако, что считать высоким риском лимфогенных метастазов при РТМ — 3; 5; 10% и т. д. — остается предметом дискуссий. Исследование GOG 33 выявило четкую зависимость между степенью дифференцировки опухоли и глубиной инвазии миометрия с одной стороны и частотой метастазов в регионарных лимфатических узлах с другой [6]. Эти данные могут использоваться для определения показаний к лимфаденэктомии. Так, при высокодифференцированных опухолях риск метастазов в тазовых лимфатических узлах составлял всего 3%, но повышается до 11% при инвазии наружной трети миометрия. Аналогичные показатели при низкодифференцированном РТМ составляют 18 и 34%. При поражении стромы шейки матки частота метастазов в тазовых лимфатических узлах достигает 16% [6]. Частота метастазов в лимфатических узлах при серозном

и светлоклеточном РТМ достигает 30—50%, даже в отсутствие инвазии миометрия лимфогенная диссеминация описана у 36% больных [26].

Некоторые авторы считают, что лимфаденэктомию больным РТМ можно не выполнять при опухолях, ограниченных эндометрием, независимо от степени их дифференцировки, поскольку частота метастазов в тазовых и поясничных лимфатических узлах при этом составляет примерно 1% [6; 27]. Довольно сложно решить, удалять или не удалять лимфатические узлы при умеренно- и низкодифференцированных опухолях с инвазией внутренней половины миометрия, поскольку частота поражения лимфатических узлов при них 5% [23].

В 1988 г. FIGO рекомендовала оценивать состояние тазовых и поясничных лимфатических узлов как двух равнозначных регионарных бассейнов при РТМ. По данным GOG 33, метастазы в поясничных лимфатических узлах при РТМ встречаются примерно в 2 раза реже метастазов в тазовых [6]. Частота изолированного поражения поясничных лимфатических узлов при РТМ I клинической стадии составляет 2%. Удаление поясничных лимфатических узлов как лапаротомным, так и лапароскопическим доступом технически сложнее удаления тазовых и сопряжено с более высоким риском осложнений. Это заставляет ряд авторов считать целесообразным выполнять только тазовую лимфаденэктомию при РТМ и лишь у некоторых больных дополнять ее поясничной.

В исследовании GOG 33 поражение поясничных лимфатических узлов в 98% случаев наблюдалось у больных с метастазами в тазовой лимфатических узлах, яичниках, а также с диссеминацией по брюшной полости или поражением наружной трети миометрия [23]. Эти факторы риска наблюдаются только у 25% больных РТМ, к которым и относятся большинство больных с метастазами в поясничных лимфатических узлах.

При таком подходе к определению показаний к лимфаденэктомии необходим осмотр макропрепарата в операционной. В идеале, чтобы не нарушать анатомию, нефиксированный макропрепарат должен осматривать патоморфолог. Трудности при осмотре макропрепарата связаны с тем, что РТМ не имеет типичных макроскопических характеристик и макроскопическая оценка глубины инвазии требует определенного опыта. По данным Doering D. L. и соавт., точность оценки глубины инвазии при осмотре удаленного макропрепарата составляет 91% [28]. По данным проспективного исследования, результаты макроскопической оценки глубины инвазии при РТМ (менее или более половины толщины миометрия) совпадали с микроскопической оценкой в 85% случаев, однако чувствительность выявления инвазии более половины толщины миометрия была только 72% [29]. При инфильтративном росте глубина инвазии при микроскопическом исследовании может оказаться больше оцененной макроскопически. По данным ретроспективного исследования, точность макроскопической оценки глубины инвазии при умеренно- и низкодифференцированных опухолях оказалась низкой, даже если ее проводил патоморфолог [30].

Несколько исследований продемонстрировали неточность срочного гистологического исследования при определении степени дифференцировки РТМ и глубины инвазии миометрия по сравнению с плановым гистологи-

ческим исследованием [31—33]. Так, по данным одного из проспективных исследований, результаты срочного и планового гистологических исследований в отношении оценки глубины инвазии миометрия совпадали в 67% случаев, однако у 28% больных при плановом гистологическом исследовании была обнаружена более глубокая инвазия миометрия [31]. Частота обнаружения более низкой степени дифференцировки или инвазивной аденокарциномы при высокодифференцированном РТМ и атипической гиперплазии эндометрия соответственно составила 61% [31].

Еще раз хотелось бы подчеркнуть, что интраоперационная ревизия регионарных лимфатических узлов при РТМ малоинформативна, поскольку макрометастазы выявляют менее чем у 10% больных РТМ с лимфогенными метастазами [6], а чувствительность интраоперационной пальпации лимфатических узлов при РТМ, по данным недавних проспективных исследований, составляет лишь 72% [29; 34].

Многие онкогинекологи сейчас выполняют полную процедуру определения хирургической стадии практически у всех больных РТМ [35]. Следует отметить, что при анализе базы данных SEER показано, что частота выполнения полной процедуры определения хирургической стадии РТМ в США растет [36]. Так, в 1988—1992 гг. она составляла 22,6%, в 1993—1997 — 29,6%, а в 1998—2001 гг. — уже 40,9%.

Обоснование такого подхода заключается в том, что нельзя выделить группу больных РТМ, у которых риск метастазов в лимфатических узлах равен 0%, пред- и интраоперационная оценка риска лимфогенной диссеминации неточна, лимфаденэктомию имеет потенциальный лечебный эффект как при наличии метастазов, так и в их отсутствие (см. ниже), а также в том, что, хотя лимфаденэктомию и сопряжена с риском осложнений, риск тяжелых осложнений невысок. Кроме того, чем большей и более точной информацией владеет врач после операции, тем оптимальнее будет назначенное послеоперационное лечение. Если считать состояние лимфатических узлов главным критерием определения групп риска прогрессирования РТМ, то выполнение лимфаденэктомии всем больным РТМ следует считать лучшим методом определения той небольшой группы больных, которым после операции потребуется адьювантное лечение.

Какой риск метастазов в лимфатических узлах при РТМ следует считать достаточно высоким, чтобы выполнять лимфаденэктомию, зависит от хирурга. При раке шейки матки тазовую лимфодиссекцию рекомендуют выполнять всем больным с опухолями IA2 стадии, частота поражения лимфатических узлов при которых составляет 3—5% [37]. При раке яичников I клинической стадии поясничную лимфодиссекцию рекомендуют выполнять всем больным, в то время как риск метастазов в поясничных лимфатических узлах при этом составляет 6% [38]. Согласно данным исследования GOG 33, риск метастазов в лимфатических узлах при РТМ не превышает 1,2% только при опухолях, ограниченных эндометрием, на долю которых приходится лишь 14% случаев РТМ [6]. Частота любых осложнений лимфаденэктомии при РТМ составляет примерно 20%, тяжелых осложнений, как уже отмечалось, не превышает 6%, что можно считать приемлемым соотношением риска и пользы данного вмешательства [8; 9; 23; 39].

По мнению ряда авторов, высокая вероятность увеличения глубины инвазии миометрия и снижения степени дифференцировки РТМ при окончательном гистологическом исследовании по сравнению со срочным оправдывает проведение полной процедуры определения хирургической стадии даже при кажущемся низком риске диссеминации [7; 31; 32]. Согласно некоторым данным, выполнение лимфаденэктомии всем больным РТМ более рентабельно, чем ее невыполнение или выборочное выполнение по результатам срочного гистологического исследования [40; 41].

За последнее время объем вмешательств на регионарных лимфатических узлах при РТМ подвергся существенным изменениям. В тот период, когда всем больным проводили ЛТ, было достаточно биопсии пальпаторно увеличенных или визуально определявшихся лимфатических узлов либо селективной лимфаденэктомии. Сегодня на смену этим вмешательствам пришли более обширные, в литературе подчеркивается роль циторедуктивных операций при РТМ [42—44], а ЛТ или ХТ планируют на основании распространения опухоли и нередко проводят только больным с метастазами в лимфатических узлах. Вмешательство на лимфатических узлах в рамках определения хирургической стадии РТМ должно полноценно оценить состояние всех регионарных лимфатических узлов: общих, наружных и внутренних подвздошных, запираательных, паракаваальных и парааортальных [45; 46].

Чем больше число удаленных лимфатических узлов, тем точнее оценка распространения опухоли. В исследовании Chan J. K. и соавт. были включены 11 443 больные РТМ I—III стадий, сведения о которых были включены в базу данных SEER [47]. Медиана числа удаленных лимфатических узлов была 9 (1—90). Увеличение числа удаленных лимфатических узлов было сопряжено с большей вероятностью выявления их метастатического поражения. 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 метастатически измененных лимфатических узлов [47].

Уже отмечалось, что тактика удаления только тазовых лимфатических узлов при РТМ привлекает своей относительной технической простотой и безопасностью, однако клиническим значением поражения поясничных лимфатических узлов при этой патологии пренебрегать нельзя. Данные исследования GOG 33, демонстрирующие, что частота изолированного поражения поясничных лимфатических узлов при РТМ I клинической стадии составляет лишь 2%, часто рассматриваются вне контекста [6]. Если же анализировать частоту поражения поясничных лимфатических узлов у больных РТМ с метастазами в регионарных лимфатических узлах, мы получаем совсем другие результаты. В этой группе частота поражения поясничных лимфатических узлов составляет 26—66%, а частота их изолированного поражения 5—21% [6; 20; 21; 48—51]. Если удалены только тазовые лимфатические узлы и в них есть метастазы, то вероятность наличия метастазов в поясничных лимфатических узлах согласно данным подавляющего большинства исследований составляет 30—40% [6; 21; 49—51], а согласно результатам

отдельных авторов достигает 60% [20]. С учетом этого удаление только тазовых или только поясничных лимфатических узлов при РТМ лишено смысла.

В начале 2010 г. были опубликованы результаты исследования SEPAL (survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer — влияние поясничной лимфаденэктомии на выживаемость больных РТМ) [16]. В это нерандомизированное исследование была включена 671 больная РТМ, получавшая лечение в двух японских онкологических центрах. В одном центре больным выполняли тазовую лимфаденэктомию, в другом — тазовую и поясничную. В группах промежуточного и высокого риска прогрессирования РТМ после операции проводили ХТ или ЛТ. Общая выживаемость больных, которым выполняли тазовую и поясничную лимфаденэктомию, была статистически значимо выше таковой больных, которым выполняли только тазовую лимфаденэктомию (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 лимфаденэктомии. Согласно результатам многофакторного анализа, при промежуточном и высоком риске прогрессирования РТМ тазовая и поясничная лимфаденэктомия статистически значимо снижала риск смерти от РТМ по сравнению с тазовой лимфаденэктомией (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 адьювантную ХТ или ЛТ, показано, что общую выживаемость больных статистически значимо независимо повышали тазовая и поясничная лимфаденэктомия и ХТ [16]. По данным другого исследования, выполнение поясничной лимфаденэктомии статистически значимо повышало выживаемость больных РТМ с высоким риском прогрессирования и РТМ поздних стадий. По данным многофакторного анализа, независимыми факторами прогноза оказались возраст, гистологический тип опухоли, наличие метастазов в лимфатических узлах и тип адьювантного лечения [17].

Удаление метастатически измененных лимфатических узлов повышает выживаемость больных РТМ. При сравнении результатов селективной тазовой и поясничной лимфаденэктомии и систематической лимфодиссекции Chuang L. и соавт. показали, что невыполнение систематической лимфодиссекции повышало вероятность последующего выявления метастазов в неудаленных лимфатических узлах [52]. В исследовании, проведенном Mariani A. и соавт., к группе риска поражения поясничных лимфатических узлов относили больных с инвазией более половины толщины миометрия, пальпируемыми тазовыми лимфатическими узлами и поражением придатков матки. Пятилетняя общая выживаемость больных этой группы составляла 71%, если им не выполняли поясничную лимфодиссекцию или выполняли только биопсию поясничных лимфатических узлов, но проводили послеоперационное лечение так, как если бы у них были метастазы в поясничных лимфатических узлах, и 85%, если им выполняли поясничную лимфодиссекцию [53]. Прогрессирование в виде метастазов в поясничных лимфатических узлах в первой группе больных отмечено в 37% случаев и отсутствовало во вто-

рой группе больных, что позволяет предполагать терапевтическую роль поясничной лимфодиссекции у больных с метастазами в поясничных лимфатических узлах.

Сегодня проксимальным уровнем поясничной лимфаденэктомии при РТМ следует считать по крайней мере нижнюю брыжеечную артерию. Ряд авторов указывают на направление тока лимфы вдоль яичниковых сосудов и подчеркивают необходимость удаления лимфатических узлов до почечных сосудов. По данным одной из работ, метастазы в поясничных лимфатических узлах проксимальнее нижней брыжеечной артерии отмечены у 7 из 11 больных с поражением поясничных лимфатических узлов [49]. При анализе частоты поражения проксимальной и дистальной групп поясничных лимфатических узлов показано, что она составляет 14,1 и 6,4% соответственно [54]. Причем у 27,3% больных с метастазами в проксимальной группе поясничных лимфатических узлов отсутствовали метастазы в тазовых лимфатических узлах [54]. По данным El-Balat A. и соавт., проксимальнее нижней брыжеечной артерии локализуются 41,1% пораженных поясничных лимфатических узлов при РТМ [55].

Два завершенных рандомизированных исследования не подтвердили терапевтического значения лимфодиссекции при РТМ [14; 18]. Результаты ретроспективных исследований, предполагающие терапевтическое значение лимфодиссекции, поддерживают, но не доказывают эту гипотезу. В ретроспективное исследование, проведенное Kilgore L. C. и соавт., включены 649 больных РТМ I клинической стадии [56]. У 212 больных при селективной тазовой лимфаденэктомии удалено в среднем 11 лимфатических узлов, 205 больным выполнены множественные биопсии тазовых лимфатических узлов (среднее число удаленных лимфатических узлов составило 4), еще 208 больным тазовую лимфаденэктомию не проводили. Показано, что выживаемость больных, которым была выполнена селективная тазовая лимфаденэктомия, оказалась статистически значимо выше таковой больных, которым выполнены множественные биопсии лимфатических узлов. Статистически значимые различия выживаемости больных, которым была выполнена селективная тазовая лимфаденэктомия, и больных, которым лимфатические узлы не удаляли, отмечены при выделении групп низкого (опухоль ограничена телом матки) и высокого (переход на шейку матки, метастазы в яичниках, прорастание серозной оболочки матки, опухолевые клетки в смывах из брюшной полости) риска прогрессирования РТМ. Описанные статистически значимые различия выживаемости сохранялись и в группе больных, которым проводили ДОМТ. Несмотря на ретроспективный характер исследования, авторы пришли к заключению о том, что статистически значимое повышение выживаемости как в целом, так и в группах высокого и низкого риска прогрессирования РТМ свидетельствует о терапевтическом значении лимфаденэктомии, которая может стать инструментом для более адекватного планирования послеоперационной ЛТ [56].

Улучшение выживаемости при удалении большего числа лимфатических узлов может быть объяснено как повышением точности определения стадии, так и удалением лимфатических узлов с микрометастазами, не выявляемыми при стандартном гистологическом исследовании.

Girardi F. и соавт. выполнили тазовую лимфодиссекцию 76 больным РТМ [57]. Среднее число удаленных лимфатических узлов составило 37, частота метастазов — 36%. Удаленные лимфатические узлы подвергались тщательному гистологическому исследованию. Оказалось, что в 37% случаев размеры метастазов были менее 2 мм [57]. Улучшение выживаемости больных РТМ без метастазов после лимфодиссекции отмечено Cragun J. M. и соавт. [58]. Они изучили результаты лечения 509 больных РТМ I—IIA стадий, которым выполняли тазовую и поясничную лимфаденэктомию 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 [58]. 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%.

В 2006 г. были проанализированы результаты лечения больных РТМ в США в 1988—2001 гг. [36]. Хирургическая стадия определена у 12 333 больных эндометриоидным РТМ (всем им выполнена тазовая и/или поясничная лимфаденэктомия): I стадия была диагностирована у 9009, II — у 1211, III — у 1223 и IV — у 890 больных. К группам промежуточного и высокого риска прогрессирования РТМ были отнесены больные низкодифференцированным РТМ IB стадии, а также больные РТМ IC—IV стадий (FIGO, 1988 г.). Чем больше лимфатических узлов было удалено (1; 2—5; 6—10; 11—20 и более 20), тем выше была 5-летняя выживаемость, определяемая РТМ: 75,3; 81,5; 84,1; 85,3 и 86,8% соответственно ($p < 0,001$). Более того, статистически значимое повышение выживаемости при выполнении лимфаденэктомии отмечено как у больных, у которых имелся только один метастатически измененный лимфатический узел, так и у больных, у которых их было 2—5 и более 5. Статистически значимое повышение 5-летней выживаемости, определяемой РТМ, в зависимости от числа удаленных лимфатических узлов было отмечено и в группе крайне высокого риска прогрессирования, к которой были отнесены больные РТМ IIIС—IV стадий с метастазами в лимфатических узлах: 51,0; 53,0; 53,0; 60,0 и 72,0% ($p < 0,001$) при удалении 1; 2—5; 6—10; 11—20 и более 20 лимфатических узлов соответственно. В группе низкого риска прогрессирования (все опухоли IA стадии, высоко- и умереннодифференцированные опухоли IB стадии; FIGO, 1988 г.) число удаленных регионарных лимфатических узлов не влияло на выживаемость больных. По данным многофакторного анализа, число удаленных лимфатических узлов оказалось независимым фактором прогноза в группах промежуточного и высокого риска прогрессирования РТМ [36].

При наличии метастазов в тазовых или поясничных лимфатических узлах лимфодиссекция с последующей адьювантной терапией улучшает результаты лечения. Так, Magiani A. и соавт. показали, что частота регионарного прогрессирования в тазовых лимфатических узлах через 5 лет после лечения составляла 57% у больных, которым выполнена селективная лимфаденэктомия и не проведено адьювантное лечение, и только 10% у больных, которым удалено более 10 регионарных лимфатиче-

ских узлов и проведена ЛТ [10]. Выживаемость больных, у которых не удалось удалить макроскопически измененные лимфатические узлы, ниже выживаемости больных, которым в аналогичной ситуации выполнена лимфаденэктомия [51]. По данным многофакторного анализа, макроскопическая остаточная опухоль в лимфатических узлах являлась значимым фактором, повышающим вероятность смерти от РТМ в 6,85 раза [51].

Лимфаденэктомия улучшает результаты лечения РТМ III стадии. Так, по данным небольшого исследования, в которое были включены 30 больных РТМ III стадии, которым выполнена тазовая и поясничная лимфодиссекция (среднее число удаленных лимфатических узлов составило 66) и проведены ХТ и ЛТ, 5-летняя общая выживаемость при наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах составила 100%, в поясничных — 75% [20].

Наиболее убедительный аргумент в поддержку выполнения тазовой и поясничной лимфаденэктомии больным РТМ заключается в том, что в отсутствие метастазов

в лимфатических узлах большинство больных могут быть отнесены к группе низкого риска прогрессирования и им может не назначаться ДЛТ. В трех рандомизированных исследованиях не показано увеличения выживаемости больных РТМ I—II стадий при проведении адьювантного ДОМТ по сравнению с наблюдением [11; 59; 60]. Более того, отмечено, что у больных моложе 60 лет ДОМТ статистически значимо повышает риск смерти, в первую очередь за счет статистически значимо более частого развития метастазов [61]. Таким образом, наблюдение больных без метастазов в регионарных лимфатических узлах следует считать обоснованной альтернативой адьювантному лечению. Изменение тактики послеоперационного лечения при выполнении лимфодиссекции продемонстрировано в целом ряде ретроспективных исследований [8; 35; 62—65]. В отсутствие метастазов в лимфатических узлах риск прогрессирования РТМ низкий, а выживаемость больных без проведения ЛТ или при проведении только ВЛТ высокая.

Литература:

1. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide / Ferlay J., Shin H. R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D. M. // IARC CancerBase. — N 10. — Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. — URL: <http://globocan.iarc.fr> (дата обращения 15.05.2012).
2. 426 cases of stage I endometrial carcinoma: a clinicopathological analysis / Marziale P., Atlante G., Pozzi M., Diotallevi F., Iacovelli A. // *Gynecol. Oncol.* — 1989. — Vol. 32, N 3. — P. 278—281.
3. Carcinoma of the Corpus Uteri / Creasman W. T., Odicino F., Maisonneuve P., Quinn M. A., Beller U., Benedet J. L., Heintz A. P. M., Ngan H. Y. S., Pecorelli S. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2006. — Vol. 95 (suppl. 1). — P. S105—S144.
4. Adenocarcinoma of the endometrium: its metastatic lymph node potential. A preliminary report / Creasman W. T., Boronow R. C., Morrow C. P., DiSaia P. J., Blessing J. // *Gynecol. Oncol.* — 1976. — Vol. 4, N 3. — P. 239—243.
5. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study / Boronow R. C., Morrow C. P., Creasman W. T., DiSaia P. J., Silverberg S. G., Miller A., Blessing J. A. // *Obstet. Gynecol.* — 1984. — Vol. 63, N 6. — P. 825—832.
6. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study / Creasman W. T., Morrow C. P., Bundy B. N., Homesley H. D., Graham J. E., Heller P. B. // *Cancer.* — 1987. — Vol. 60, N 8 (suppl.). — P. 2035—2041.
7. Aalders J. G., Thomas G. Endometrial cancer-revisiting the importance of pelvic and para-aortic lymph nodes // *Gynecol. Oncol.* — 2007. — Vol. 104. — P. 222—231.
8. Orr J. W., Holimon J., Orr P. Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 176. — P. 777—789.
9. Selective pelvic and periaortic lymphadenectomy does not increase morbidity in surgical staging of endometrial carcinoma / Homesley H. D., Kadar N., Barrett R. J., Lentz S.S. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 167. — P. 1225—1230.
10. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients / Mariani A., Dowdy S., Cliby W., Haddock M. G., Keeney G. L., Lesnick T. G., Podratz K. C. // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 200—208.
11. 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 / Creutzberg C. L., van Putten W. L., Koper P. C., Lybeert M. L., Jobsen J. J., Warlam-Rodenhuis C. C., De Winter K. A., Lutgens L. C., van den Bergh A. C., van de Steen-Banasik E., Beerman H., van Lent M. // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 1404—1411.
12. Trimble E., Kosary C., Park R. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* — 1998. — Vol. 71. — P. 340—343.
13. COSA-NZ-UK Endometrial Cancer Study Groups. Pelvic lymphadenectomy in high-risk endometrial cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 1996. — Vol. 6. — P. 102—107.
14. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study / ASTEC study group, Kitchener H., Swart A. M., Qian Q., Amos C., Parmar M. K. // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373, N 9658. — P. 125—136.
15. Creasman W. T. The current status of lymphadenectomy in the management of endometrial cancer // *Womens Health (Lond. Engl.)*. — 2011. — Vol. 7, N 1. — P. 33—35.
16. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis // Todo Y., Kato H., Kaneuchi M., Watari H., Takeda M., Sakuragi N. // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375, N 9721. — P. 1165—1172.
17. Therapeutic impact of para-aortic lymphadenectomy in patients with high-risk, early stage and advanced stage endometrial carcinoma / Suzuki Y., Todo Y., Okamoto K., Minobe S., Kato H. // *Proceedings of the 13th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society, Prague, 23—26 Oct 2010.* — Abs. 1433.

18. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial / Benedetti Panici P., Basile S., Maneschi F., Alberto Lissoni A., Signorelli M., Scambia G., Angioli R., Tateo S., Mangili G., Katsaros D., Garozzo G., Campagnutta E., Donadello N., Greggi S., Melpignano M., Raspagliesi F., Ragni N., Cormio G., Grassi R., Franchi M., Giannarelli D., Fossati R., Torri V., Amoroso M., Croce C., Mangioni C. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2008. — Vol. 100, N 23. — P. 1707—1716.
19. Outcome of high-risk stage IC, grade 3 compared with stage I endometrial carcinoma patients: the postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma trial / Creutzberg C., van Putten W., Warlam-Rodenhuis C. C., van den Bergh A. C., de Winter K. A., Koper P. C., Lybeert M. L., Slot A., Lutgens L. C., Stenfert Kroese M. C., Beerman H., van Lent M; Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 1234—1241.
20. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy / Onda T., Yoshikawa H., Mizutani K., Mishima M., Yokota H., Nagano H., Ozaki Y., Murakami A., Ueda K., Taketani Y. // *Br. J. Cancer.* — 1997. — Vol. 75. — P. 1836—1841.
21. Analysis of FIGO stage IIIc endometrial cancer patients / McMeekin D. S., Lashbrook D., Gold M., Johnson G., Walker J. L., Mannel R. // *Gynecol. Oncol.* — 2001. — Vol. 81. — P. 273—278.
22. FIGO stage IIIc endometrial carcinoma with metastases confined to pelvic lymph nodes: analysis of treatment outcomes, prognostic variables, and failure patterns following adjuvant radiation therapy / Nelson G., Randall M., Sutton G., Moore D., Hurteau J., Look K. // *Gynecol. Oncol.* — 1999. — Vol. 75. — P. 211—214.
23. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stages I and II carcinoma of the endometrium. A Gynecologic Oncology Group study / Morrow C. P., Bundy B. N., Kumar R. J., Creasman W. T., Heller P., Homesley H. D., Graham J. E. // *Gynecol. Oncol.* — 1991. — Vol. 40, N 1. — P. 55—65.
24. Kim Y., Niloff J. Endometrial carcinoma: analysis of recurrence in patients treated with a strategy minimizing lymph node sampling and radiation therapy // *Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 82. — P. 175—180.
25. Should selective paraaortic lymphadenectomy be part of surgical staging for endometrial cancer / Faught W., Krepart G., Loctock R., Heywood M. // *Gynecol. Oncol.* — 1994. — Vol. 55. — P. 51—55.
26. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread / Goff B., Kato D., Schmidt R., Ek M., Ferry J. A., Muntz H. G., Cain J. M., Tamimi H. K., Figge D. C., Greer B. E. // *Gynecol. Oncol.* — 1994. — Vol. 54. — P. 264—268.
27. Podratz K. C., Mariani A., Webb M. Staging and therapeutic value of lymphadenectomy in endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* — 1998. — Vol. 70. — P. 163—164.
28. Intraoperative evaluation of depth of myometrial invasion in stage I endometrial adenocarcinoma / Doering D. L., Barnhill D. R., Weiser E. B., Burke T. W., Woodward J. E., Park R. C. // *Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 74. — P. 930—933.
29. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer / Franchi M., Ghezzi F., Melpignano M., Cherchi P. L., Scarabelli C., Apolloni C., Zanaboni F. // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 76. — P. 357—361.
30. Goff B. A., Riche L. W. Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma // *Gynecol. Oncol.* — 1990. — Vol. 38. — P. 46—48.
31. A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer / Case A. S., Rocconi R. P., Straughn J. M., Jr., Conner M., Novak L., Wang W., Huh W. K. // *Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 108. — P. 1375—1379.
32. Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer / Frumovitz M., Slomovitz B. M., Singh D. K., Broaddus R. R., Abrams J., Sun C. C., Bevers M., Bodurka D. C. // *J. Am. Coll. Surg.* — 2004. — Vol. 199, N 3. — P. 388—393.
33. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer / Frumovitz M., Singh D. K., Meyer L., Smith D. H., Wertheim I., Resnik E., Bodurka D. C. // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 95, N 3. — P. 463—468.
34. Accuracy of lymph node palpation to determine need for lymphadenectomy in gynecologic malignancies / Arango H. A., Hoffman M. S., Roberts W. S., DeCesare S. L., Fiorica J. V., Drake J. // *Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 95, N 4. — P. 553—556.
35. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study / Singh M., Zaino R., Filiaci V., Leslie K. K. // *Gynecol. Oncol.* — 2007. — Vol. 106, N 2. — P. 325—333.
36. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients / Chan J. K., Cheung M. K., Huh W. K., Osann K., Husain A., Teng N. N., Kapp D. S. // *Cancer.* — 2006. — Vol. 107, N 8. — P. 1823—1830.
37. Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis: a Gynecologic Oncology Group study / Creasman W. T., Zaino R., Major F. L., DiSaia P. J., Hatch K. D., Homesley H. D. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 178, N 1. — P. 62—65.
38. Surgical staging of early invasive epithelial ovarian tumors / Leblanc E., Querleu D., Narducci F., Chauvet M. P., Chevalier A., Lesoin A., Vennin P., Taieb S. // *Semin. Surg. Oncol.* — 2000. — Vol. 19. — P. 36—41.
39. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center / Abu-Rustum N., Alektiar K., Iasonos A., Lev G., Sonoda Y., Aghajanian C., Chi D. S., Barakat R. R. // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 103, N 2. — P. 714—718.
40. Cost-effectiveness analysis of strategies for the surgical management of grade 1 endometrial cancer / Cohn D., Huh D., Fowler J., Straughn J. M., Jr. // *Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 109, N 6. — P. 1388—1395.
41. Comparison of treatment strategies for endometrial adenocarcinoma: analysis of financial impact / Barnes M. N., Roland P., Straughn M., Kilgore L. C., Alvarez R. D., Partridge E. E. // *Gynecol. Oncol.* — 1999. — Vol. 74, N 3. — P. 443—447.

42. Stage IVb endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival / Bristow R. E., Zerbe M. J., Rosenshein N. B., Grumbine F. C., Montz F. J. // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 78, N 2. — P. 85—91.
43. Surgical stage IV endometrial carcinoma: a study of 47 cases / Goff B. A., Goodman A., Muntz H. G., Fuller A. F., Jr, Nikrui N., Rice L. W. // *Gynecol. Oncol.* — 1994. — Vol. 52, N 2. — P. 237—240.
44. The role of surgical cytoreductive surgery in stage IV endometrial carcinoma / Chi D. S., Welshinger M., Venkatraman E. S., Barakat R. R. // *Gynecol. Oncol.* — 1997. — Vol. 67, N 1. — P. 56—60.
45. Nodal distribution and its significance in FIGO stage III endometrial cancer / McMeekin D. S., Lashbrook D., Gold M., Scribner D. R., Kamelle S., Tillmanns T. D., Mannel R. // *Gynecol. Oncol.* — 2001. — Vol. 82, N 2. — P. 375—379.
46. Incidence and location of para-aortic lymph node metastases in gynecologic malignancies / Flanagan C., Mannel R., Walker J., Johnson G. A. // *J. Am. Coll. Surg.* — 1995. — Vol. 181, N 1. — P. 72—74.
47. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients / Chan J. K., Urban R., Cheung M. K., Shin J. Y., Husain A., Teng N. N., Berek J. S., Walker J. L., Kapp D. S., Osann K. // *Cancer.* — 2007. — Vol. 109, N 12. — P. 2454—2460.
48. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? / Hsieh C. H., Chang Chien C. C., Lin H., Huang E. Y., Huang C. C., Lan K. C., Chang S. Y. // *Gynecol. Oncol.* — 2002. — Vol. 86, N 1. — P. 28—33.
49. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma / Hirahatake K., Hareyama H., Sakuragi N., Nishiya M., Makinoda S., Fujimoto S. // *J. Surg. Oncol.* — 1997. — Vol. 65, N 2. — P. 82—87.
50. Otsuka I., Kubota T., Aso T. Lymphadenectomy and adjuvant therapy in endometrial carcinoma: role of adjuvant chemotherapy // *Br. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 87, N 4. — P. 377—380.
51. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIc endometrial cancer / Havrilesky L. J., Cragun J., Calingaert B., Synan I., Secord A. A., Soper J. T., Clarke-Pearson D. L., Berchuck A. // *Gynecol. Oncol.* — 2005. — Vol. 99, N 3. — P. 689—695.
52. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of retroperitoneal lymph nodes / Chuang L., Burke T., Tornos C., Marino B. D., Mitchell M. F., Tortolero-Luna G., Levenback C., Morris M., Gershenson D. M. // *Gynecol. Oncol.* — 1995. — Vol. 58, N 2. — P. 189—193.
53. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node positive endometrial cancer / Mariani A., Webb M., Galli L., Podratz K. C. // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 76, N 3. — P. 348—356.
54. Detailed analysis of endometrial cancer patients who underwent resection of upper and lower para-aortic nodes during a lymphadenectomy / Koc S., Ozer S., Turan T., Keskin H. L., Ozfuttu A., Boran N., Tulunay G., Kose M. F. // *Proceedings of the 13th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society, Prague, 23—26 Oct 2010.* — Abs. 1486.
55. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer: lymph node metastasis pattern and identification of predictive factors for lymph-node status / El-Balat A., Fotopoulou C., Sehouli J., Heitz F., Muallem M. Z., Harter P., Kratschell R., du Bois A. // *Proceedings of the 13th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society, Prague, 23—26 Oct 2010.* — Abs. 160.
56. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling / Kilgore L. C., Partridge E. E., Alvarez R. D., Austin J. M., Shingleton H. M., Noojin F., 3rd, Conner W. // *Gynecol. Oncol.* — 1995. — Vol. 56, N 1. — P. 29—33.
57. Pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer / Girardi F., Petru E., Heydarfadai M., Haas J., Winter R. // *Gynecol. Oncol.* — 1993. — Vol. 49, N 2. — P. 177—180.
58. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer / Cragun J. M., Havrilesky L. J., Calingaert B., Synan I., Secord A. A., Soper J. T., Clarke-Pearson D. L., Berchuck A. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 16. — P. 3668—3675.
59. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study / Keys H. M., Roberts J. A., Brunetto V. L., Zaino R. J., Spirito N. M., Bloss J. D., Pearlman A., Maiman M. A., Bell J. G.; Gynecologic Oncology Group // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 92, N 3. — P. 744—751.
60. Orton J., Blake P. Adjuvant external beam radiotherapy (EBRT) in the treatment of endometrial cancer: results of the randomized MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 trial // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25, N 182. — Abs. 5504.
61. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer / Onsrud M., Cvancarova M., Hellebust T. P., Trope C. G., Kristensen G. B., Lindemann K. // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31, N 31. — P. 3951—3956.
62. Twelve-year experience in the management of endometrial cancer: a change in surgical and postoperative radiation approaches / Barakat R. R., Lev G., Hummer A., Sonoda Y., Chi D. S., Alektiar K. M., Abu-Rustum N. R. // *Gynecol. Oncol.* — 2007. — Vol. 105, N 1. — P. 150—156.
63. The impact of complete surgical staging on adjuvant treatment decisions in endometrial cancer / Goudge C., Bernhard S., Cloven N., Morris P. // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 93, N 2. — P. 536—539.
64. Fanning J., Nanavati P., Hilgers R. Surgical staging and high dose rate brachytherapy for endometrial cancer: limiting external radiotherapy to node positive tumors // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 87. — P. 1041—1044.
65. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma / Mohan D., Samuels M., Selim M., Shalodi A. D., Ellis R. J., Samuels J. R., Yun H. J. // *Gynecol. Oncol.* — 1998. — Vol. 70, N 2. — P. 165—171.