

Отдаленные результаты при различных методах лечения рака эндометрия IAG3 стадии

С.А. Мавричев

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»;
Республика Беларусь, 223040 Минская область, Минский район, агрогородок Лесной

Контакты: Сергей Анатольевич Мавричев mavrachev_@tut.by

Введение. Рак эндометрия (РЭ) промежуточного риска развития локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов представлен эндометриоидной карциномой IAG3 и IBG1–2 стадий. Однако РЭ IAG3 стадии стараются выделить в отдельную группу высокого промежуточного риска. В статье представлены результаты лечения 370 пациенток с указанной стадией заболевания.

Цель исследования — оценка эффективности различных методов и методик лечения РЭ IAG3 стадии.

Материалы и методы. Основу ретроспективного исследования составили данные о результатах лечения пациенток с РЭ IAG3 стадии за 2006–2010 гг. в Беларуси. Из них у 55 женщин установлена IAG3 стадия без инвазии в миометрий, у 315 — IAG3 стадия с инвазией в миометрий. Комбинированная терапия, включавшая хирургическое лечение (ХЛ) и лучевую терапию (ЛТ), проведена 151 пациентке, только ХЛ в объеме стандартной гистерэктомии с билатеральной сальпингоофорэктомией — 3 пациенткам, только ЛТ — 25 пациенткам, терапия, включавшая ХЛ, ЛТ и химиотерапию (ХТ), — 191 пациентке.

Результаты и обсуждение. В группе без инвазии в миометрий показатели 5-летней общей, уточненной и безрецидивной выживаемости составили $79,7 \pm 5,5$; $86,6 \pm 4,7$ и $84,6 \pm 5,0$ % соответственно, а в группе с инвазией в миометрий — $75,6 \pm 2,4$; $81,3 \pm 2,2$ и $78,0 \pm 2,4$ % соответственно. В обеих группах ХТ не улучшила выживаемость по сравнению с комбинированной терапией, несмотря на то, что в подавляющем большинстве случаев рецидив болезни проявлялся в виде отдаленных метастазов. Низкие показатели выживаемости были получены при ЛТ как самостоятельном методе лечения. Из различных методик комбинированной терапии преимущество было у тех, при которых проводилась адъювантная дистанционная ЛТ на область таза, но только в том случае, если не была выполнена тазовая лимфодиссекция в дополнение к стандартной гистерэктомии с билатеральной сальпингоофорэктомией.

Выводы. Не получено преимуществ в назначении ХТ при лечении РЭ IAG3 стадии, несмотря на то, что рецидив болезни чаще проявлялся в виде отдаленных метастазов. Комбинация ХЛ и послеоперационной ЛТ остается ведущим методом лечения. В случае выполнения стандартной гистерэктомии с билатеральной сальпингоофорэктомией без тазовой лимфаденэктомии целесообразно применение адъювантной дистанционной ЛТ. Необходимы дальнейшие исследования эффективности расширенных операций с адъювантной контактной ЛТ.

Ключевые слова: рак эндометрия промежуточного риска, IAG3 стадия, хирургическое лечение, лучевая терапия

Для цитирования: Мавричев С.А. Отдаленные результаты при различных методах лечения рака эндометрия IAG3 стадии. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(1):61–70.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-61-70

Impact of various treatment strategies on long-term treatment outcomes in patients with stage IAG3 endometrial cancer

S.A. Mavrachev

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus; Lesnoy Agrotown, Minsk District, Minsk Region 223040, Republic of Belarus

Background. Endometrial cancer (EC) with an intermediate risk of locoregional recurrence and distant metastases includes stages IAG3 and IBG1–2 endometrial carcinomas. However, researchers often prefer to allocate stage IAG3 EC into a separate group of high-intermediate risk EC. The article analyzes treatment outcomes in 370 patients with stage IAG3 EC.

Objective: to evaluate the effectiveness of various methods and strategies for treatment of stage IAG3 EC.

Materials and methods. Our retrospective study included patients with stage IAG3 EC registered for treatment in Belarus between 2006 and 2010. Of them, 55 women were diagnosed with stage IAG3 EC without myometrial invasion, whereas 315 women had stage IAG3 EC with myometrial invasion. A total of 151 patients received combined treatment that included surgery and radiotherapy (RT), 3 patients underwent surgical treatment (ST) only (standard hysterectomy with bilateral salpingoophorectomy), 25 patients received RT only and 191 patients had ST, RT, and chemotherapy (CT).

Results and discussion. Among patients without myometrial invasion, the five-year overall, cancer-specific and relapse-free survival rates were 79.7 ± 5.5 ; 86.6 ± 4.7 and 84.6 ± 5.0 % respectively, whereas in patients with myometrial invasion these rates were 75.6 ± 2.4 ; 81.3 ± 2.2 and 78.0 ± 2.4 % respectively. In both groups, CT did not improve survival over combined treatment, although in most of the patients relapses manifested as distant metastases. Low survival rates were observed in patients who received RT only. Among various combined treatment strategies, the best results were achieved in regimens that included adjuvant external RT on the pelvic area,

but only in patients who did not undergo pelvic lymph node dissection in addition to standard hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy.

Conclusions. CT gives no benefits for patients with stage IAG3 EC, although the majority of relapses manifested as distant metastases. Combination of CT and postoperative RT remains one of the best treatment options. In the case of standard hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and without pelvic lymphadenectomy, adjuvant external RT is recommended. Further studies are needed to assess the efficacy of extended surgeries with adjuvant contact RT.

Key words: intermediate-risk endometrial cancer, stage IAG3, surgical treatment, radiotherapy

For citation: Mavrichev S.A. Impact of various treatment strategies on long-term treatment outcomes in patients with stage IAG3 endometrial cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2018;14(1):61–70.

Введение

Рак эндометрия (РЭ) IAG3 и IBG1–2 стадий относят к группе промежуточного риска развития локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов [1]. Однако эти опухоли имеют разную прогностическую значимость, что послужило поводом для выделения РЭ IAG3 стадии в так называемую подгруппу высокого промежуточного риска [2]. До сих пор точно не ясно, какие методики лечения предпочтительней применять в этой подгруппе – только оперативное лечение или же его нужно дополнять лучевой терапией (ЛТ) и/или химиотерапией (ХТ) [3–5]. Проведенные проспективные рандомизированные исследования, в которые были включены в том числе и пациентки с РЭ IAG3 стадии, не позволили сделать однозначные выводы [6–8], поэтому для оценки эффективности различных методов и методик лечения, а также планирования дальнейших научных разработок важны данные, получаемые при анализе результатов ретроспективных исследований.

Цель исследования – оценка эффективности различных методов и методик лечения РЭ IAG3 стадии.

Материалы и методы

Основу ретроспективного исследования составили данные о 370 пациентках с РЭ IAG3 стадии (эндометриодной карциномой), получивших лечение в Беларуси в 2006–2010 гг. Сведения о пациентках получены

из Белорусского канцер-регистра и дополнены данными амбулаторных карт (подстадия заболевания, гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, объем операции, схема лечения, объем и тип ЛТ и ХТ, даты начала и окончания лечения, дальнейшая судьба пациентки). Стадии и подстадии РЭ приведены в соответствие с классификацией TNM Международного противоракового союза и Международной федерации акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 2009 г.

Комбинированное лечение (КЛ) включало пред- и/или послеоперационную ЛТ и стандартное (ХС) или расширенное хирургическое вмешательство (ХР). Предоперационную ЛТ проводили в виде 1 сеанса предоперационной брахитерапии (ПБТ) в разовой очаговой дозе 13,5 Гр, послеоперационную ЛТ – в виде дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) обычными фракциями по 2 Гр до суммарной очаговой дозы 40–44 Гр на область таза с включением регионарных зон (тазовых лимфатических узлов). ХС включало простую гистерэктомию с билатеральной сальпингоофорэктомией (ГС-БСО), ХР – ГС-БСО и тотальную тазовую лимфаденэктомию (ЛАЭ). Несмотря на рекомендации при РЭ промежуточного риска выполнять ХР, в подавляющем большинстве случаев было выполнено ХС.

С учетом степени инвазии опухоли в миометрий исследуемую когорту пациенток можно разделить на 2 группы (табл. 1).

Таблица 1. Группы больных раком эндометрия IAG3 стадии в зависимости от степени инвазии опухоли, $n = 370$

Table 1. Characteristics of the patients with stage IAG3 endometrial cancer depending the depth of myometrial invasion, $n = 370$

Показатель Parameter	Группа пациенток Patient group	
	без инвазии опухоли в миометрий without myometrial invasion	с инвазией опухоли в миометрий до 50 % with up to 50 % myometrial invasion
Число пациенток, $n/\%$ Number of patients, $n/\%$	55/14,8	315/85,2
Средний возраст, лет Mean age, years	61,7 \pm 9,2	62,7 \pm 9,6

Таблица 2. Методы лечения рака эндометрия IAG3 стадии в 2 группах, n = 370

Table 2. Treatment strategies in 2 groups of patients with stage IAG3 endometrial cancer, n = 370

Метод лечения Treatment strategy	Группа пациенток, n Patient group, n		Всего, n/% Total, n/%
	без инвазии опухоли в мио- метрий without myometrial invasion	с инвазией опухоли в мио- метрий до 50 % with up to 50 % myometrial invasion	
Комбинированное лечение Combined treatment	23	128	151/40,8
Хирургическое лечение* Surgical treatment*	2	1	3/0,8
Лучевая терапия Radiotherapy	7	18	25/6,8
Хирургическое лечение + лучевая терапия + химиотерапия Surgical treatment + radiotherapy + chemotherapy	23	168	191/51,6

*Стандартная операция — пангистерэктомия.

*Standard surgery is panhysterectomy.

Методы лечения, примененные в группах, представлены в табл. 2. Как видно, при РЭ IAG3 стадии практически с одинаковой частотой использовали КЛ и лечение, включавшее ХС, ЛТ и ХТ (ЛСХТ).

Как самостоятельный метод ЛТ применялась для лечения 25 женщин. Глубина инвазии опухоли в миометрий у этих пациенток была установлена с помощью магнитно-резонансной томографии, выполненной в нативном и диффузно-взвешенном режимах.

У 191 пациентки в схему лечения была включена ХТ, касательно целесообразности которой нет строгих рекомендаций. В настоящее время идут дебаты в отношении назначения адъювантной ХТ в группах высокого и умеренного риска рецидивов РЭ IAG3 стадии, поскольку в исследованиях убедительных данных в пользу ее проведения не получено. Несмотря на это, в нашем ретроспективном исследовании более 50 %

больных РЭ IAG3 стадии получали ХТ, что позволило проанализировать эффективность этого метода в сравнении с ЛТ.

Расчеты проведены от даты начала лечения и от даты констатации полной ремиссии. Первичной конечной точкой в исследовании считали время до наступления исхода, рассчитывали 5-летнюю общую (ОВ), онкоспецифическую, или уточненную (УВ), и безрецидивную выживаемость (БРВ) по методу Kaplan–Meier. Расчеты проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Показатели 5-летней выживаемости больных РЭ IAG3 стадии, оцененные в зависимости от глубины инвазии опухоли в миометрий, представлены в табл. 3.

Таблица 3. Выживаемость больных раком эндометрия IAG3 стадии в зависимости от степени инвазии опухоли

Table 3. Survival of patients with stage IAG3 endometrial cancer depending on the depth of myometrial invasion

Группа пациенток Patient group	Пятилетняя выживаемость, % Five-year survival rate, %		
	общая overall	уточненная cancer-specific	безрецидивная relapse-free
Вся когорта пациенток с раком эндометрия IAG3 стадии, n = 370 All patients with stage IAG3 endometrial cancer, n = 370	76,2 ± 2,2	82,4 ± 2,0	79,3 ± 2,2
Больные без инвазии опухоли в миометрий, n = 55 Patients without myometrial invasion, n = 55	79,7 ± 5,5	86,6 ± 4,7	84,6 ± 5,0
Больные с инвазией опухоли в миометрий до 50 %, n = 315 Patients with up to 50 % myometrial invasion, n = 315	75,6 ± 2,4	81,3 ± 2,2	78,0 ± 2,4

При сравнении ОВ, УВ и БРВ в группах больных без инвазии опухоли в миометрий и больных с инвазией значения критерия достоверности (p) составили 0,526, 0,236 и 0,154 соответственно, таким образом, статистически значимых различий в группах не было получено.

Как было сказано выше, в группу больных РЭ IAG3 стадии без инвазии опухоли в миометрий вошли 55 пациенток, из них 23 получили КЛ, 23 – ЛСХТ, 2 – только хирургическое лечение (ХЛ) и 7 пациенток – только ЛТ. При оценке отдаленных результатов лечения наихудшая выживаемость отмечена у пациенток, получивших ЛТ. Между подгруппами КЛ и ЛСХТ статистически значимых различий в выживаемости не получено ($p_{ОВ} = 0,860$, $p_{УВ} = 0,774$, $p_{БРВ} = 0,839$), т.е. присоединение к лечению ХТ не улучшило его результатов (рис. 1).

В то же время в подгруппе ЛСХТ 8-летняя ОВ оказалась выше более чем на 12 % по сравнению с подгруппой КЛ, а 8-летняя БРВ – на 5 % при одинаковом числе пациенток в подгруппах. При этом статистически значимых различий не получено, поэтому необходимы более весомые доказательства обоснованности назначения ХТ в дальнейших исследованиях. Неблагоприятные результаты лечения в подгруппе ЛТ подтверждают необходимость максимально возможного отказа от этого метода терапии для больных РЭ IAG3 стадии.

Из-за небольшого числа пациенток (от 1 до 11) в исследуемой подгруппе оценить эффективность различных методик КЛ нам не удалось. При этом в данной подгруппе установлены 3 отдаленных рецидива: 1 рецидив в виде отдаленных метастазов в костях скелета и 2 – после ЛТ (один в виде продолжения роста опухоли в матке, второй – в забрюшинных лимфатических узлах). Локальных рецидивов и регионарных рецидивов в тазовых лимфатических узлах после КЛ и ЛСХТ выявлено не было.

Суммарные данные по частоте рецидивов в исследуемой когорте пациенток отражены в табл. 4.

Таким образом, при РЭ IAG3 стадии без инвазии в миометрий чаще применялись КЛ и ЛСХТ, практически не использовалось ХЛ. В рамках ХЛ не выполняли, как рекомендовано, расширенные операции. Результаты КЛ и ЛСХТ статистически не различались, однако 8-летняя ОВ и БРВ в подгруппе ЛСХТ были на 12 и 5 % выше, чем в подгруппе КЛ. Неблагоприятные результаты ЛТ как самостоятельного метода диктуют необходимость начинать лечение с операции.

При этом на графике БРВ (рис. 2) отмечен тренд в пользу КЛ перед ЛСХТ, разница между ними в 5- и 8-летней выживаемости достигает 7–8 %. Таким образом, назначение ХТ не улучшает отдаленных результатов лечения.

На рис. 2 отсутствует кривая ХЛ, так как в эту подгруппу вошла только 1 пациентка.

В подгруппе ЛТ 7-летняя ОВ составила 0, а 5-летняя БРВ – 50 %. Это доказательство в пользу отказа от назначения консервативного лечения у больных РЭ промежуточного риска.

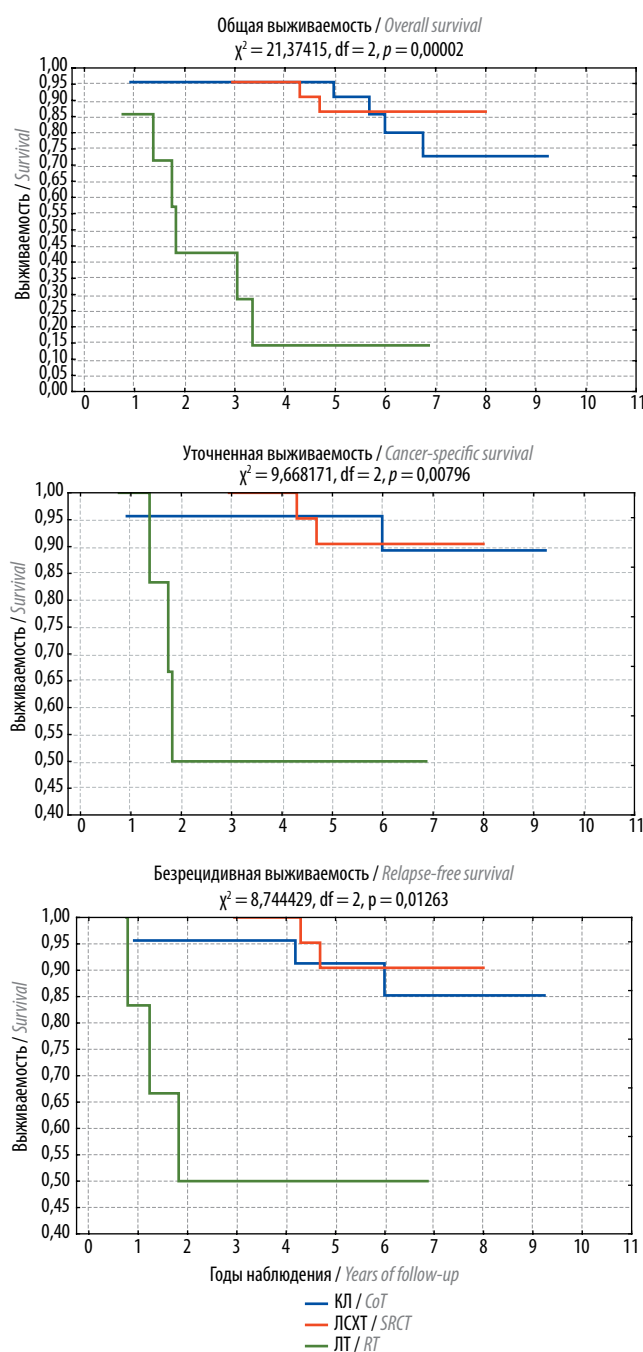


Рис. 1. Выживаемость больных раком эндометрия IAG3 стадии без инвазии в миометрий при различных методах лечения. КЛ – комбинированное лечение; ЛСХТ – хирургическое лечение + лучевая терапия + химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия

Fig. 1. Survival of patients with stage IAG3 endometrial cancer without myometrial invasion depending on treatment strategy. CoT – combined treatment; SRCT – surgical treatment + radiotherapy + chemotherapy; RT – radiotherapy

Таблица 4. Частота рецидивов при раке эндометрия IAG3 стадии
Table 4. Frequency of relapses in patients with stage IAG3 endometrial cancer

Группа пациенток Patient group	Больные без инвазии опухоли в миометрий Patients without myometrial invasion	Больные с инвазией опухоли в миометрий до 50 % Patients with up to 50 % myometrial invasion	Всего Total
Вся когорта пациенток с раком эндометрия IAG3 стадии: All patients with stage IAG3 endometrial cancer: число пациенток number of patients число пациенток с рецидивами при всех методах лечения, n/% number of relapsed patients regardless of treatment strategy, n/%	55 3/5,5	315 47/14,9	370 50/13,5
Пациентки, получившие комплексное лечение: Patients who underwent combined treatment: число пациенток number of patients число пациенток с рецидивами после комплексного лечения, n/% number of patients who relapsed after combined treatment, n/%	23 1/4,3	128 9/7,0	151 10/6,6
Пациентки, получившие ЛСХТ*: Patients who underwent SRCT*: число пациенток number of patients число пациенток с рецидивами после ЛСХТ, n/% number of patients who relapsed after SRCT, n/%	23 0	168 38/22,6	191 38/19,9
Пациентки, получившие хирургическое лечение: Patients who underwent surgical treatment: число пациенток number of patients число пациенток с рецидивами после хирургического лечения, n/% number of patients who relapsed after surgical treatment, n/%	2 0	1 0	3 0
Пациентки, получившие лучевую терапию: Patients who underwent radiotherapy: число пациенток number of patients число пациенток с рецидивами после лучевой терапии, n/% number of patients who relapsed after radiotherapy, n/%	7 2/28,6	18 4/22,2	25 6/24,0

*ЛСХТ – хирургическое лечение + лучевая терапия + химиотерапия.

*SRCT – surgical treatment + radiotherapy + chemotherapy.

ОВ, УВ и БРВ в подгруппе КЛ составили $78,0 \pm 3,7$; $82,8 \pm 3,4$ и $81,9 \pm 3,4$ % соответственно. За исследуемый период в рамках КЛ применялись различные методики, представленные в табл. 5. Самой распространенной была методика по схеме ПБТ-ХС-ДЛТ, на 2-м месте по частоте применения была методика ХС-ДЛТ, на 3-м – ПБТ-ХС. Это означает, что в подавляющем большинстве случаев (114 из 128) была выполнена простая ГС-БСО, которая в исследуемой группе риска считается неадекватной операцией, так как не дополнена тазовой ЛАЭ. Только у 14 пациенток операция была выполнена в рекомендованном объеме, но при этом всем женщинам, несмотря на удаление тазовых лимфатических узлов, после операции назначили адъювантную ДЛТ.

Исходя из международных рекомендаций уровня 1АВ, при РЭ промежуточного риска необходимо

придерживаться тактики обеспечения не только локального, но и регионарного контроля путем выполнения лимфодиссекции. При выполнении простой экстирпации матки с придатками оптимальным решением может стать дополнительная ДЛТ на область таза. Схемы лечения ПБТ-ХР-ДЛТ и ХР-ДЛТ можно считать вариантами избыточного лечения, так как регионарный контроль обеспечивается выполнением как тазовой ЛАЭ, так и послеоперационной ДЛТ. После выполненной лимфодиссекции показаний к назначению адъювантной ДЛТ нет.

При сравнении результатов лечения по указанным методикам установлено отсутствие статистически значимых различий между подгруппами, но при этом выживаемость при использовании методики ПБТ-ХС ниже, чем в остальных подгруппах (рис. 3).

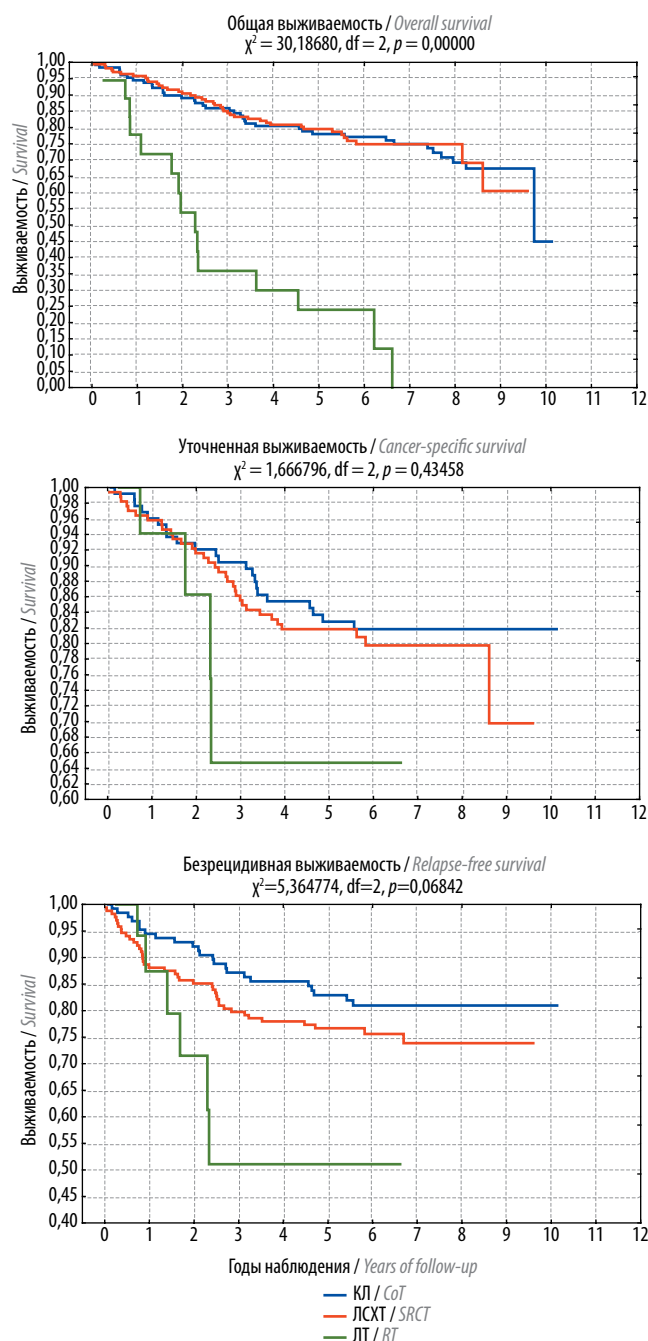


Рис. 2. Выживаемость больных раком эндометрия IAG3 стадии с инвазией в миометрий при различных методах лечения. КЛ – комбинированное лечение; ЛСХТ – хирургическое лечение + лучевая терапия + химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия

Fig. 2. Survival of patients with stage IAG3 endometrial cancer with myometrial invasion depending on treatment strategy. CoT – combined treatment; SRCT – surgical treatment + radiotherapy + chemotherapy; RT – radiotherapy

Так, 5-летняя ОВ при выполнении ПБТ-ХС составила 56 %, в то время как при выполнении ПБТ-ХР-ДЛТ – 92 %, а в случае применения методики ПБТ-ХС-ДЛТ и ХС-ДЛТ – 77 и 83 % соответственно. Полученные результаты можно считать

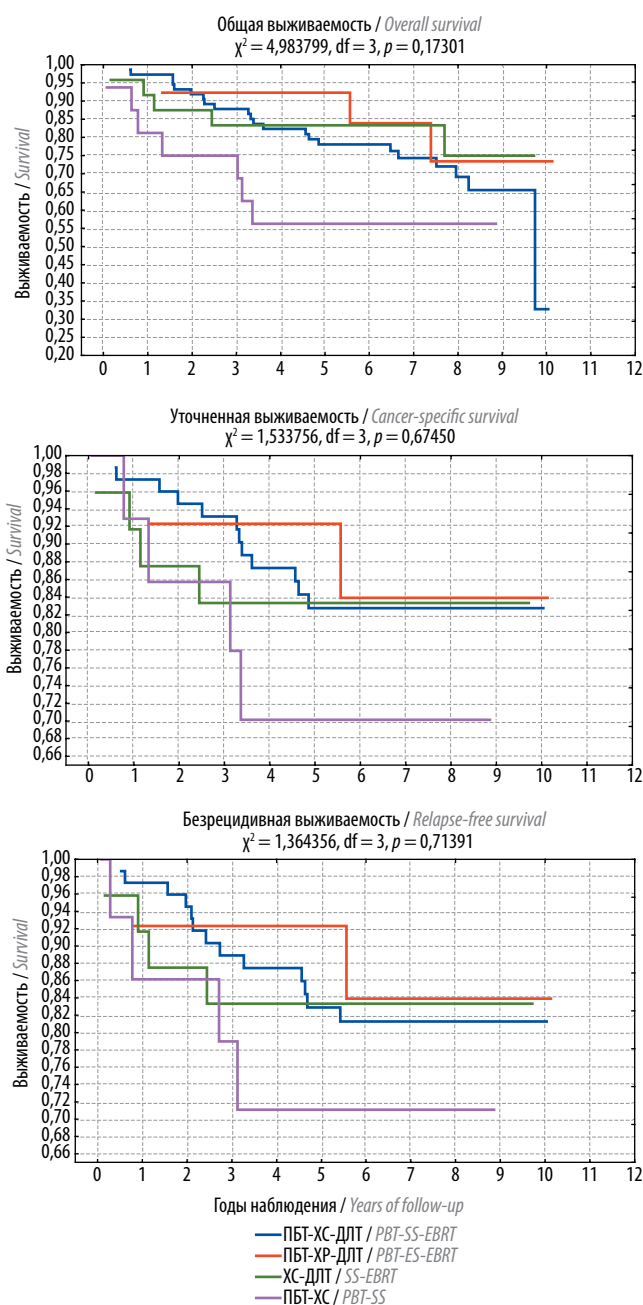


Рис. 3. Выживаемость больных раком эндометрия IAG3 стадии с инвазией в миометрий при различных методах комбинированного лечения (подгруппа расширенной операции с адъювантной дистанционной лучевой терапией не представлена, так как в ней лишь 1 пациентка). ПБТ – предоперационная брахитерапия, ХС – стандартная операция, ХР – расширенная операция, ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

Fig. 3. Survival of patients with stage IAG3 endometrial cancer with myometrial invasion depending on combined treatment strategy (only 1 patient underwent extended surgery + adjuvant external beam radiotherapy, therefore the group is not shown). PBT – preoperative brachytherapy, SS – standard surgery, ES – extended surgery, EBRT – external beam radiotherapy

клинически значимыми. Однако малое число пациентов, пролеченных по методике ПБТ-ХС, не позволяет полностью принять отрицательный опыт и констатировать, что данная методика не обеспечивает

Таблица 5. Методики комбинированного лечения при раке эндометрия IAG3 стадии с инвазией в миометрий, n = 128

Table 5. Combined treatment strategies in patients with stage IAG3 endometrial cancer with myometrial invasion, n = 128

Методика лечения Treatment strategy	Число пациенток, n/% Number of patients, n/%
ПБТ-ХС PBT-SS	16/12,5
ПБТ-ХС-ДЛТ PBT-SS-EBRT	74/57,8
ХС-ДЛТ SS-EBRT	24/18,8
ПБТ-ХР-ДЛТ PBT-ES-EBRT	13/10,1
ХР-ДЛТ ES-EBRT	1/0,8

Примечание. ПБТ-ХС – предоперационная брахитерапия + стандартная операция, ПБТ-ХС-ДЛТ – предоперационная брахитерапия + стандартная операция + адъювантная дистанционная лучевая терапия, ХС-ДЛТ – стандартная операция + адъювантная дистанционная лучевая терапия, ПБТ-ХР-ДЛТ – предоперационная брахитерапия + расширенная операция + адъювантная дистанционная лучевая терапия, ХР-ДЛТ – расширенная операция + адъювантная дистанционная лучевая терапия.

Note. PBT-SS – preoperative brachytherapy + standard surgery, PBT-SS-EBRT – preoperative brachytherapy + standard surgery + adjuvant external beam radiotherapy, SS-EBRT – standard surgery + adjuvant external beam radiotherapy, PBT-ES-EBRT – preoperative brachytherapy + extended surgery + adjuvant external beam radiotherapy, ES-EBRT – extended surgery + adjuvant external beam radiotherapy.

должного регионарного контроля болезни. В этой ситуации вопрос об эффективности ПБТ как метода локального воздействия остается открытым, как остается открытым и вопрос назначения ЛТ в случае выполнения расширенной операции.

Рецидивы после КЛ установлены у 9 пациенток (см. табл. 4): локальный рецидив в культе влагалища – в 2 случаях (после ПБТ-ХС), регионарный рецидив в тазовых лимфатических узлах – в 1 (после ПБТ-ХС-ДЛТ), регионарный рецидив в забрюшинных лимфатических узлах – в 1 (после ПБТ-ХС-ДЛТ), канцероматоз – в 1 (после ПБТ-ХР-ДЛТ), метастазы в легких – в 3 (после ПБТ-ХС-ДЛТ), метастазы в мягких тканях – в 1 случае (после ПБТ-ХС-ДЛТ). При использовании методик ХС-ДЛТ и ХР-ДЛТ рецидивов не зафиксировано. Оба локальных рецидива, возникшие при использовании методики ПБТ-ХС, могут свидетельствовать о недостаточной эффективности этой схемы в обеспечении локального контроля. Появление метастазов в тазовых лимфатических узлах после КЛ с полным курсом ДЛТ на область таза и регионарные зоны при отсутствии в них метастазов (лечение по методике ПБТ-ХС-ДЛТ) невозможно объяснить из-за недостаточного числа наблюдений.

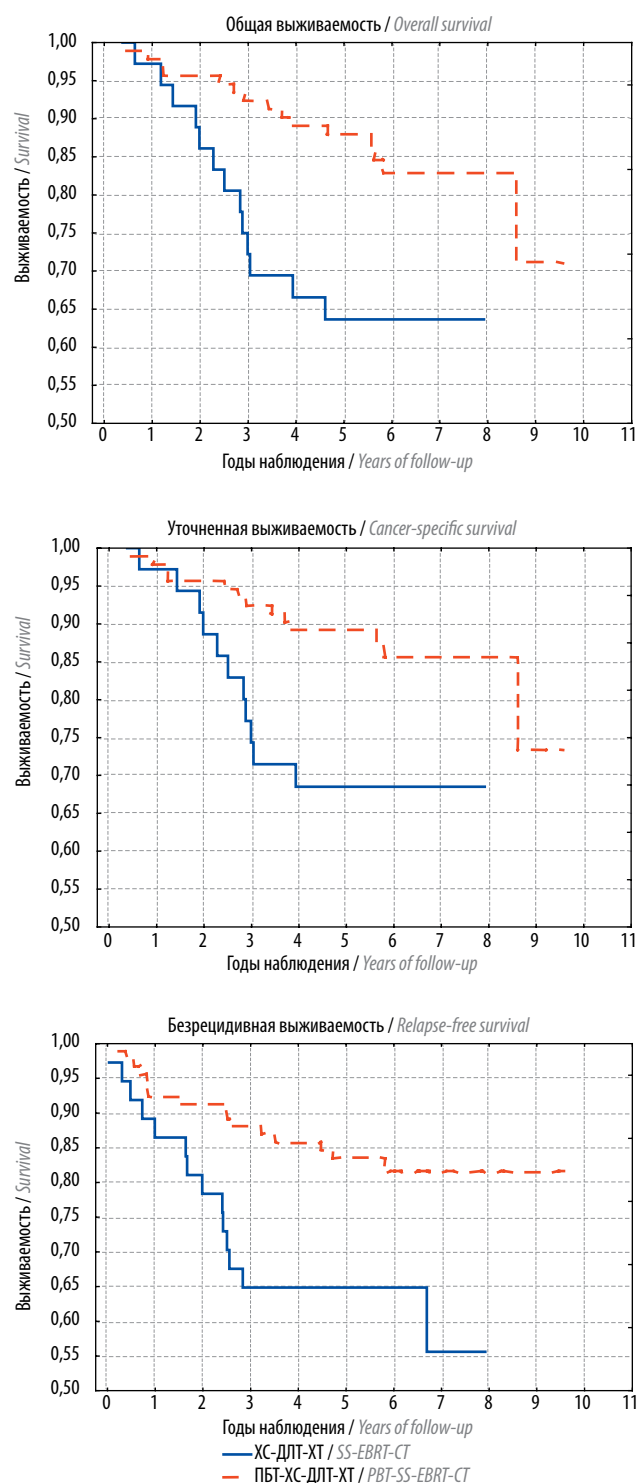


Рис. 4. Выживаемость больных раком эндометрия IAG3 стадии с инвазией в миометрий при различных методиках лечения, включавшего операцию, лучевую терапию и химиотерапию. ХС – стандартная операция, ДЛТ – дистанционная лучевая терапия, ПБТ – предоперационная брахитерапия, ХТ – химиотерапия

Fig. 4. Survival of patients with stage IAG3 endometrial cancer with myometrial invasion depending on treatment strategy (including surgery, radiotherapy and chemotherapy). SS – standard surgery, EBRT – external beam radiotherapy, PBT – preoperative brachytherapy, CT – chemotherapy

Таблица 6. Методики в подгруппе лечения, включавшего операцию, лучевую терапию и химиотерапию, $n = 168$ Table 6. Treatment strategies in patients who underwent surgical treatment, radiotherapy, and chemotherapy, $n = 168$

Методика лечения Treatment strategy	Число пациентов Number of patients	Число рецидивов Number of relapses
ПБТ-ХС-ДЛТ-ХТ PBT-SS-EBRT-CT	92	17
ХС-ДЛТ-ХТ SS-EBRT-CT	37	14
ХС-ХТ SS-CT	7	3
ДЛТ-ХТ EBRT-CT	5	2
ПБТ-ХР-ХТ PBT-ES-CT	2	—
ПБТ-ХР-ДЛТ-ХТ PBT-ES-EBRT-CT	7	1
ПБТ-ХС-ХТ PBT-SS-CT	10	—
ХР-ХТ ES-CT	1	—
ХР-ДЛТ-ХТ ES-EBRT-CT	7	1

Примечание. ПБТ — предоперационная брахитерапия, ХС — стандартная операция (простая гистерэктомия с билатеральной сальпинго-офорэктомией (ГС-БСО)), ХР — расширенная операция (простая ГС-БСО с тазовой лимфаденэктомией), ДЛТ — дистанционная лучевая терапия, ХТ — химиотерапия.

Note. PBT — preoperative brachytherapy, SS — standard surgery (simple hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy (HE-BSO)), ES — extended surgery (simple HE-BSO pelvic lymphadenectomy), EBRT — external beam radiotherapy, CT — chemotherapy.

Но в любом случае ясно, что одновременное применение 2 методик регионарного контроля — тазовой ЛАЭ и послеоперационной ДЛТ — не оправдано. Предпочтительней ограничиваться только тазовой ЛАЭ в связи с тем, что в дополнение к локорегионарному контролю она позволяет адекватно провести стадирование и отказаться от ДЛТ, проводимой после операции на протяжении 4–5 нед.

В подгруппе ЛСХТ 5-летняя ОВ и БРВ составили $79,5 \pm 3,1$ и $76,6 \pm 3,3$ % соответственно. Самыми частыми схемами лечения в этой подгруппе были ПБТ-ХС-ДЛТ-ХТ (92 случая) и ХС-ДЛТ-ХТ (37 случаев). При этом установлено, что введение в схему лечения ПБТ значительно улучшило отдаленные результаты лечения ($p_{ОВ} = 0,009$, $p_{УВ} = 0,019$, $p_{БРВ} = 0,011$) (рис. 4). В подгруппе применялись разнообразные методики лечения (табл. 6).

Рецидивы РЭ в подгруппе ЛСХТ установлены в 38 случаях (табл. 4, 7), наиболее часто они проявлялись в виде отдаленных метастазов (71,1 % случаев), локальные рецидивы составили 10,5 %, регионарные рецидивы в тазовых лимфатических узлах — 5,3 %, в забрюшинных лимфатических узлах — 13,1 % случаев. Таким образом, можно заключить, что РЭ

IAG3 стадии с инвазией в миометрий — агрессивная опухоль, характеризующаяся в первую очередь отдаленным метастазированием. И добавление ХТ не улучшило выживаемости пациентов в данной подгруппе по сравнению с подгруппой ЛТ.

Относительно высокую частоту регионарных рецидивов в забрюшинных лимфатических узлах можно объяснить тем, что эта зона не входила в поле облучения, поэтому возможные микро- или недиагностированные метастазы не были подвергнуты терапевтическому воздействию. Можно считать, что подтверждением этой теории является значительно меньшее (более чем в 2 раза) число регионарных рецидивов в тазовых лимфатических узлах, которые находились в зоне воздействия ЛТ. Но это не объясняет причину возникновения локальных рецидивов, несмотря на применение 2 методов локального контроля — ХЛ и ЛТ. При этом число локальных рецидивов было больше в той подгруппе, в которой не проводилась ПБТ.

В нашем исследовании при назначении ХТ у больных РЭ IAG3 стадии с инвазией в миометрий чаще наблюдались отдаленные метастазы, т.е. ХТ не предотвращала диссеминацию опухоли. Учитывая высокую вероятность генерализации опухоли, необходимо

Таблица 7. Рецидивы при различных методиках лечения, включавшего операцию, лучевую терапию и химиотерапию

Table 7. Frequency of relapses depending on treatment strategy (including surgery, radiotherapy and chemotherapy)

Методика лечения Treatment strategy	Число рецидивов Number of relapses			
	локальные рецидивы local relapses	регионарные рецидивы в тазовых лимфатических узлах regional relapses occurred in the pelvic lymph nodes	регионарные рецидивы в забрюшинных лимфатических узлах regional relapses occurred in the retroperitoneal lymph nodes	отдаленные метастазы distant metastases
ПБТ-ХС-ДЛТ-ХТ PBT-SS-EBRT-CT	1	—	2	14
ХС-ДЛТ-ХТ SS-EBRT-CT	3	2	1	8
ДЛТ-ХТ EBRT-CT	—	—	1	1
ХС-ХТ SS-CT	—	—	—	3
ХР-ДЛТ-ХТ ES-EBRT-CT	—	—	1	—
ПБТ-ХС-ДЛТ-ХТ PBT-SS-EBRT-CT	—	—	—	1
Всего Total	4	2	5	27

Примечание. ПБТ – предоперационная брахитерапия, ХС – стандартная операция (простая гистерэктомия с билатеральной сальпинго-офорэктомией (ГС-БСО)), ХР – расширенная операция (простая ГС-БСО с тазовой лимфаденэктомией), ДЛТ – дистанционная лучевая терапия, ХТ – химиотерапия.

Note. PBT – preoperative brachytherapy, SS – standard surgery (simple hysterectomy with bilateral salpingoophorectomy (HE-BSO)), ES – extended surgery (simple HE-BSO pelvic lymphadenectomy), EBRT – external beam radiotherapy, CT – chemotherapy.

продолжить поиск других прогностических критериев, на основании которых можно будет получить дополнительную информацию для выбора оптимального лечения. В то же время выживаемость в исследуемой подгруппе была значительно выше при включении в схему лечения ПБТ, ее назначение позволило уменьшить число локальных и регионарных рецидивов. Эти данные противоположны полученным в подгруппе КЛ, но позволяют предположить, что ПБТ усиливает локальный контроль в процессе лечения.

Выводы

Таким образом, при РЭ IAG3 стадии в настоящем ретроспективном исследовании добавление ХТ в схему лечения не улучшило выживаемости по сравнению с КЛ. Требуется дальнейшего уточнения роль ХТ

в проспективных исследованиях. Назначение только ЛТ без операции характеризуется неблагоприятным прогнозом. Оценить роль только ХЛ в объеме расширенной операции (ГС-БСО с тазовой ЛАЭ) невозможно из-за отсутствия такой методики лечения. В когорте больных РЭ IAG3 стадии наилучшие показатели выживаемости получены при КЛ, причем методики лечения, в которых присутствовала ДЛТ, показали одинаковые результаты. Выполнение тазовой ЛАЭ при использовании адъювантной ДЛТ не улучшило выживаемости. Можно предположить, что тазовая ЛАЭ без последующей адъювантной ДЛТ будет не менее эффективна в обеспечении регионарного контроля, чем ЛТ, а проведение адъювантной брахитерапии позволит усилить локальный контроль после выполнения ГС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Malkasian G.D.Jr. Carcinoma of the endometrium: effect of stage and grade on survival. Cancer 1978;41(3):996–1001. PMID: 638987.
- Greutzberg C. Perspectives in gynecologic oncology. 6th European Congress. Nice, 2009. Pp. 49–60.
- Burke W.M., Orr J., Leitao M. et al. Endometrial cancer: a review and current management: part I. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group. Gynecol Oncol 2014;134(2):385–92. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.05.018.
- Practice Endometrial Cancer Working Group. Gynecol Oncol 2014;134(2):

- 385–92. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.05.018.
5. Burke W.M., Orr J., Leitao M. et al. Endometrial cancer: a review and current management: part II. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group. *Gynecol Oncol* 2014;134(2):393–402. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.06.003.
 6. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol* 2015;117(3):559–81. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.11.013.
 7. Kitchener H., Swart A.M., Qian Q. et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomized study. *AS-TEC study group, Collaborators* (180). *Lancet* 2009;373(9658):125–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61766-3.
 8. Benedetti Panici P., Basile S., Maneshi F. et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(23):1660–1. DOI: 10.1093/jnci/djn397.
 9. Blake P., Swart A.M., Orton J. et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomized trials): pooled trial results, systematic review and meta-analysis. *ASTEC/EN.5 Study Group, Collaborators* (158). *Lancet* 2009;373(9658):137–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61767-5.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.