
ОБЗОРЫ

УДК: 618.14-006.6-089-059:615.849

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ТЕЛА МАТКИ РАННИХ СТАДИЙ

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

*ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24; e-mail: drnechushkina@mail.ru*

Несмотря на большое число проведенных исследований, в том числе рандомизированных, показания к назначению адъювантной лучевой терапии при раке тела матки ранних стадий остаются предметом дискуссий. Проанализированы данные современной литературы и результаты собственных исследований, посвященные комбинированному лечению этой патологии.

Ключевые слова: рак тела матки, комбинированное лечение, адъювантная терапия, лучевая терапия.

COMBINED TREATMENT FOR EARLY-STAGE ENDOMETRIAL CANCER

V.M. Nechushkina, K.Y. Morkhov, V.V. Kuznetsov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS

24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478-Russia, e-mail: drnechushkina@mail.ru

In spite of number of studies, including randomized, there is lack of consent on adjuvant radiotherapy for early-stage endometrial cancer. The literature and the results of own studies on combined treatment of this pathology are presented in this paper.

Key words: endometrial cancer, combined treatment, adjuvant therapy, radiotherapy.

Хирургический метод является основой лечения рака тела матки (РТМ), однако большинству больных после операции проводят адъювантную терапию. Так, по данным 26-го ежегодного отчета о результатах лечения опухолей женских половых органов Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), адъювантная химио-, гормоно- или лучевая терапия проведена 4914 из 8070 больных (60,9 %), причем комбинированное лечение продолжает широко применяться при РТМ ранних стадий, несмотря на то, что в нескольких последних отчетах не показано его влияние на показатели общей выживаемости [6]. Для большинства больных РТМ, относящихся к группе риска прогрессирования заболевания, стандартом адъювантного лечения была и остается лучевая терапия (ЛТ). Комбинированному лечению РТМ посвящен целый ряд рандомизированных исследований.

Первым из них является исследование J. Aalders et al. (1980) [1]. В него были включены 540 больных РТМ IB–IC стадий, которым была выполнена экстирпация матки с придатками (ЭМП) и проведена послеоперационная внутрисполостная лучевая терапия (ВЛТ) в суммарной очаговой дозе 60 Гр.

Лимфаденэктомию больным не выполняли. После рандомизации одной группе пациенток (n=263) проводили дистанционное облучение малого таза (ДОМТ) до СОД 40 Гр, вторую группу больных (n=277) наблюдали. Период наблюдения составил от 3 до 10 лет. Общая 5-летняя выживаемость значительно не различалась, составив в группе ДОМТ – 81 %, в группе наблюдения – 85 % (p=0,31). В группе наблюдения значительно чаще наблюдались рецидивы и регионарные метастазы – в 6,9 %, против 1,9 % (p=0,01) и реже осложнения лечения – 6,0 % против 25 % (p=0,0001). Значимое повышение выживаемости при ДОМТ авторы отметили только при низкодифференцированных опухолях с глубокой инвазией миометрия [1].

В начале 2000-х гг. опубликованы результаты 2 рандомизированных исследований по сравнению послеоперационного ДОМТ и наблюдения у больных РТМ ранних стадий, которым не проводили ВЛТ. В одном из них (исследование PORTEC) лимфаденэктомию не выполняли [7], в другом (исследование GOG 99) – больным осуществляли селективную тазовую и поясничную лимфаденэктомию [10].

В исследование PORTEC (PostOperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma – послеоперационная лучевая терапия при раке тела матки) были включены 714 больных умеренно- и низкокодифференцированным РТМ IB стадии, высоко- и умереннокодифференцированным РТМ IC стадии [7]. Больных низкокодифференцированным РТМ IC стадии в исследование не включали. После рандомизации 354 больным проводили ДОМТ до СОД 46 Гр, 360 больных наблюдали. Медиана периода наблюдения составила 52 мес. Адювантная ЛТ значимо снижала риск рецидивов и регионарных метастазов (4 % по сравнению с 14 %, $p=0,001$), но не влияла на 5-летнюю общую выживаемость (81 % по сравнению с 85 %, $p=0,31$) и статистически значимо повышала частоту осложнений лечения (25 % по сравнению с 6 %, $p=0,001$). Выживаемость после рецидива РТМ была значимо выше в группе наблюдения. К факторам риска прогрессирования РТМ отнесены глубокая инвазия миометрия, низкая степень дифференцировки и возраст старше 60 лет. При наличии 2 из 3 факторов больных относили к группе промежуточного и высокого риска прогрессирования заболевания. Отмеченная при анализе 5-летних результатов лечения тенденция к снижению общей выживаемости у больных, получавших ДОМТ (81 % по сравнению с 85 %, $p=0,31$) [7], возрастала при оценке 10-летних результатов (66 % по сравнению с 73 %, $p=0,09$) [16].

В исследование GOG 99 включены 392 больные РТМ IB–II стадий, которым были выполнены ЭМП и селективная тазовая и поясничная лимфаденэктомия [10]. После рандомизации 190 больным проводили ДОМТ до СОД 50,4 Гр, 202 больных наблюдали. Медиана периода наблюдения составила 69 мес. Как и в исследовании PORTEC, при лучевой терапии отмечено значимое снижение частоты рецидивов при сроке наблюдения 24 мес – 3 % против 12 % ($p=0,007$), еще более заметное в группе промежуточного и высокого риска прогрессирования – 6 % и 26 % (статистическая значимость не представлена). Четырехлетняя выживаемость без прогрессирования была выше в группе больных, которым проводили ДОМТ, – 92 % против 86 %, однако отмеченные различия не достигли статистической значимости. К группе промежуточного и высокого риска прогрессирования были отнесены больные умеренно- и низкокодифференцированным РТМ с инвазией наружной трети миометрия и

опухолевыми эмболами в лимфатических щелях, больные 50 лет и старше при наличии двух из перечисленных факторов риска, а также больные 70 лет и старше при наличии одного из перечисленных факторов.

В 2009 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования MRC ASTEC, проведенного группой ASTEC (A Study in the Treatment of Endometrial Cancer – изучение результатов лечения рака тела матки) [2]. Участники этого исследования подвергались рандомизации дважды: в первой части исследования изучали влияние тазовой лимфаденэктомии, во второй – влияние адьювантной ЛТ на выживаемость больных РТМ. Во 2-ю часть исследования были включены 905 больных низкокодифференцированным РТМ IA–IB стадий, РТМ IC–IIA стадий независимо от степени дифференцировки, а также папиллярным серозным и светлоклеточным РТМ I–IIA стадий, которым была выполнена ЭМП. Выполнение тазовой лимфаденэктомии было необязательным, проведение ВЛТ оставляли на усмотрение лечащего врача. Из 452 больных, рандомизированных в группу ДОМТ (до СОД 40–46 Гр), ЛТ была проведена 92 % больных; из 453 больных, рандомизированных в группу наблюдения, 2 % – было проведено ДОМТ (авторы проводили анализ в соответствии с назначенным лечением). Медиана периода наблюдения составила 58 мес. Не отмечено значимых различий 5-летней общей (84 % против 84 %) и безрецидивной (85,3 % против 84,7 %) выживаемости, а также 5-летней выживаемости, определяемой РТМ (89 % против 90 %), между группами больных, которым проводили ДОМТ и которых наблюдали. Выживаемость не различалась даже в группах промежуточного и высокого риска прогрессирования. Авторы исследования пришли к заключению, что тазовая лимфаденэктомия не влияет на результаты адьювантного ДОМТ. Однако в группе ДОМТ существенно чаще наблюдались ранние (57 % против 27 %) и поздние (61 % против 45 %) осложнения лечения [2].

В 2007 г. опубликованы результаты метаанализа, в который были включены 7 рандомизированных исследований [9]. Согласно полученным данным, ДОМТ повышает риск смерти при низком риске прогрессирования РТМ (опухоли IA стадии, высоко- и умереннокодифференцированные опухоли IB стадии) [отношение рисков (ОР) смерти – 0,71;

95 % ДИ 0,52–0,96]. ДОМТ не влияет на общую выживаемость больных при промежуточном риске прогрессирования (высоко- и умереннодифференцированный РТМ IC стадии, низкодифференцированный РТМ IB стадии) (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,69–1,35). ДОМТ статистически значимо (на 10 %) повышает 5-летнюю общую выживаемость больных при высоком риске прогрессирования РТМ (низкодифференцированные опухоли IC стадии) (ОР 1,76; 95 % ДИ 1,07–2,89). Кроме того, ДОМТ меняет характер прогрессирования РТМ, значимо повышая риск отдаленных метастазов (ОР 1,58; 95 % ДИ 1,07–2,35).

Повышение риска смерти при длительном наблюдении за больными РТМ, которым проведено ДОМТ, демонстрируют и другие авторы. В 2012 г. были повторно проанализированы результаты лечения больных, включенных в исследование J. Aaldders et al. [1, 11]. Медиана периода наблюдения составила 21 год. Статистически значимых различий общей и безрецидивной выживаемости между группами сочетанной ЛТ и ВЛТ не выявлено (для общей выживаемости – ОР 1,12; 95 % ДИ 0,95–1,33; для безрецидивной выживаемости – ОР 0,88; 95 % ДИ 0,55–1,40). ДОМТ статистически значимо снижало риск рецидива и регионарных метастазов ($p < 0,001$). Однако 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 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 [11].

В последние десятилетия на показания к проведению комбинированного лечения сильно повлияла лимфаденэктомия, поскольку большинство прогностически неблагоприятных факторов, которые при РТМ ранних стадий можно назвать «внутриматочными», реализуются посредством поражения регионарных лимфатических узлов [4]. Согласно классическим работам, к таким факторам относятся гистологический тип, степень дифференцировки и размер опухоли, а также ее переход на шейку матки опухоли [3, 5, 15]. Если лимфаденэктомия 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 влагалища и отдаленными метастазами [10, 17, 18]. 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) [7, 10].

Все это стимулировало исследования эффективности адьювантной ВЛТ при РТМ ранних стадий. Крайне важным стало рандомизированное исследование PORTEC-2, результаты которого опубликованы в 2010 г. [14]. В исследование были включены 427 больных РТМ, которым, как и в исследовании PORTEC, была выполнена ЭМП без лимфаденэктомии. 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. Как и в первое исследование PORTEC, в PORTEC-2 не включали больных низкодифференцированным РТМ IC стадии. Медиана периода наблюдения составила 45 мес. Адьювантные 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 выживаемость в отсутствие проявлений РТМ – 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 адьювантной терапии по поводу РТМ промежуточного и высокого риска прогрессирования.

В таблице представлены результаты хирургического и комбинированного лечения РТМ I–II стадий (FIGO, 1988 г.), полученные в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН. В качестве адьювантного лечения больным проводили только ЛТ (ДОМТ или сочетанную ЛТ). Показано, что у больных РТМ IIA стадии, получивших ЛТ, общая выживаемость была значимо ниже, чем у больных, которым ЛТ

после операции не проводили: 10-летняя общая выживаемость составила $45,5 \pm 15,0$ % и $87,4 \pm 2,5$ % соответственно. Значимое повышение 10-летней общей выживаемости при адьювантной ЛТ отмечено лишь при РТМ IC стадии ($70,0 \pm 4,2$ % против $54,3 \pm 9,1$ %, $p=0,035$). Стойкая тенденция к повышению общей выживаемости при проведении ЛТ отмечена также при РТМ IIB стадии ($62,4 \pm 7,1$ % против $34,1 \pm 15,0$ %), однако она не достигла статистической значимости. При IB и IIA стадиях различия общей выживаемости были статистически незначимы. Полученные результаты в целом согласуются с данными рандомизированных исследований и метаанализов [9, 11].

Обсуждение

Как же имеющиеся результаты рандомизированных исследований применяются на практике? Оказывается, что, как и многое в лечении РТМ, показания к назначению адьювантной ЛТ нередко определяются традициями. Мы проанализировали показания к адьювантному лечению больных РТМ ранних стадий при условии полноценного определения морфологической/хирургической стадии, применяемые в Мемориальном онкологическом центре Слоуна и Кеттеринга (MSKCC) и предложенные NCCN [12, 13]. В MSKCC активно при-

меняют ВЛТ. NCCN широко рекомендует ДОМТ, в том числе как вариант лечения, начиная с умереннодифференцированных опухолей IA стадии, несмотря на результаты всех рандомизированных исследований, даже тех, в которых определение морфологической/хирургической стадии не требовалось. Обращают на себя внимание и широкие возможности применения сочетанной ЛТ.

Между тем в 1998 г. было опубликовано исследование К.М. Greven et al. [8]. В это проспективное нерандомизированное исследование были включены 270 больных РТМ I–II стадий, которым выполнена ЭМП. Затем 173 больным было проведено ДОМТ, 97 – сочетанная ЛТ. Медиана периода наблюдения составила 64 мес. Авторы не выявили различий в частоте рецидивов и регионарных метастазов и выживаемости в отсутствие проявлений РТМ. Они пришли к заключению, что добавление ВЛТ не повышает эффективность ДОМТ при РТМ I–II стадий [8].

Согласно рекомендациям NCCN по лечению больных РТМ ранних стадий, у которых была выполнена только ЭМП, мы можем применять высокотоксичное адьювантное лечение – сочетанную ЛТ в комбинации с облучением поясничных лимфатических узлов и химиотерапией, – даже при

Таблица

Общая выживаемость больных РТМ I–II стадий (FIGO, 1988 г.) после хирургического и комбинированного лечения

Адьювантная ЛТ	Число больных	Общая выживаемость		p
		5-летняя	10-летняя	
IA стадия				
Да	13	$81,8 \pm 11,6$ %	$45,5 \pm 15,0$ %	0,001
Нет	188	$93,9 \pm 1,8$ %	$87,4 \pm 2,5$ %	
IB стадия				
Да	162	$87,0 \pm 2,7$ %	$77,7 \pm 3,4$ %	0,618
Нет	299	$83,4 \pm 2,2$ %	$74,8 \pm 2,6$ %	
IC стадия				
Да	132	$84,2 \pm 3,3$ %	$70,0 \pm 4,2$ %	0,035
Нет	32	$65,2 \pm 8,5$ %	$54,3 \pm 9,1$ %	
IIA стадия				
Да	30	$79,3 \pm 7,5$ %	$52,9 \pm 9,7$ %	0,662
Нет	8	$66,7 \pm 19,2$ %	$50,0 \pm 20,4$ %	
IIB стадия				
Да	52	$73,8 \pm 6,3$ %	$62,4 \pm 7,1$ %	0,065
Нет	11	$45,5 \pm 15,0$ %	$34,1 \pm 15,0$ %	

низкодифференцированных опухолях без инвазии миометрия, и это несмотря на результаты классического исследования GOG 33, согласно которым резкий прирост частоты метастазов в регионарных лимфатических узлах наблюдается при инвазии наружной трети миометрия [5, 13].

Таким образом, несмотря на большое число проведенных рандомизированных исследований, показания к комбинированному лечению РТМ ранних стадий остаются предметом дискуссий. Во всем мире продолжают широко назначать адъювантное лечение, не только не повышающее, но и в ряде случаев снижающее выживаемость больных. Эти тревожные факты активно обсуждаются на международных конференциях и в литературе. По-видимому, в ближайшем будущем это приведет к разработке более строгих рекомендаций по лечению РТМ ранних стадий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aalders J., Abeler V., Kolstad P., Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients // *Obstet. Gynecol.* 1980. Vol. 56 (4). P. 419–427.
2. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P., Swart A.M. et al. 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 // *Lancet.* 2009. Vol. 373 (9658). P. 137–146.
3. Boronow R.C., Morrow C.P., Creasman W.T. et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study // *Obstet. Gynecol.* 1984. Vol. 63 (6). P. 825–832.
4. Cowles T.A., Magrina J.F., Masterson B.J. Comparison of clinical and surgical staging in patients with endometrial carcinoma // *Obstet. Gynecol.* 1985. Vol. 66 (3). P. 413–416.
5. Creasman W.T., Morrow C.P., Bundy B.N. et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study // *Cancer.* 1987. Vol. 60 (8). Suppl. P. 2035–2041.
6. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the Corpus Uteri // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2006. Vol. 95. Suppl. 1. P. S105–144.
7. Creutzberg C.L., van Putten W.L., Koper P.C. et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma // *Lancet.* 2000. Vol. 355 (9213). P. 1404–1411.
8. Greven K.M., D'Agostino R.B. Jr., Lanciano R.M., Corn B.W. Is there a role for a brachytherapy vaginal cuff boost in the adjuvant management of patients with uterine-confined endometrial cancer? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 42 (1). P. 101–104.
9. Johnson N., Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis // *BJOG.* 2007. Vol. 114 (11). P. 1313–1320.
10. Keys H.M., Roberts J.A., Brunetto V.L. et al. A phase III trial of surgery with or without adjuvant external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* 2004. Vol. 92 (3). P. 744–751.
11. Lindemann K., Onsrud M., Tropé C.G., Kristensen G.B. Long-term survival after radiation therapy for early stage endometrial carcinoma: the Oslo study revisited // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2012. Vol. 22 (8). Suppl. 3. P. E111.
12. McMeekin D.S., Alektiar K.M., Sabbatini P.J., Zaino R.J. Corpus: mesenchymal tumors. In: Principles and Practice of Gynecologic Oncology / Eds. R.R. Barakat, M. Markman, M.E. Randall. 5th ed. Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins, 2009. P. 733–761.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology Uterine Neoplasms. Version 3.2012 [Электронный ресурс] URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (дата обращения: 01.10.12).
14. Nout R.A., Smit V., Putter H. et al. 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 // *Lancet.* 2010. Vol. 375 (9717). P. 816–823.
15. Schink J.C., Lurain J.R., Wallemark C.B., Chmiel J.S. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis // *Obstet. Gynecol.* 1987. Vol. 70 (2). P. 216–219.
16. Scholten A.N., van Putten W.L., Beerman H. et al. Postoperative radiotherapy for Stage I endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 63 (3). P. 834–838.
17. Straughn J.M. Jr., Huh W.K., Kelly F.J. et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging // *Gynecol. Oncol.* 2002. Vol. 84 (2). P. 194–200.
18. Straughn J.M., Huh W.K., Orr J.W. Jr. et al. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy // *Gynecol. Oncol.* 2003. Vol. 89 (2). P. 295–300.

Поступила 14.05.13